

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

## БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕЛЕНА И ЕГО МЕСТО ПРИ РНК ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**Т.М. Гусейнов, Р.Т. Гулиева, Ф.Р. Яхъяева**

Институт Биофизики НАН Азербайджан, г. Баку, Азербайджанская Республика

**РЕЗЮМЕ.** Селен как эссенциальный микроэлемент участвует в регуляции многих жизненно важных процессов, что реализуется с помощью свыше 25 селенбелков, влияющих на окислительный стресс, иммунный ответ, гормональный обмен, когнитивные функции и т.д. В последние 30–40 лет появились сообщения о влиянии селена на вирусные инфекции, получившие в настоящее время широкое распространение. Оказалось, что почти все РНК-вирусы являются селензависимыми объектами, то есть их геном содержит в себе коды важнейших селенбелков, в том числе таких, как глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза, селен-Р протеин и др. Их синтез в условиях развития вирусной инфекции за счет хозяина приводит к ослаблению синтеза собственных внутриклеточных селенбелков организма, что способствует развитию окислительного стресса и сбою иммунного ответа. А это приводит к опустошению селенового депо организма, предназначенного для синтеза своих селенбелков, участвующих в жизненно важных регуляторных процессах. Данное обстоятельство определяет необходимость восполнения ресурсов селена организма, а также целесообразность использования селеносодержащих фармакопейных препаратов в качестве адъювантов в терапии РНК-вирусных инфекций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** РНК-вирусы, COVID-19, иммунитет, селенит натрия, селенопротеины, эбселен.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые за последние 50 лет огромные успехи в понимании биологической роли селена, его истинный потенциал как биологически активного вещества далек от раскрытия.

История исследования биологических свойств селена охватывает характерные этапы, начиная с 1817 г., с момента открытия И. Берцелиусом его как химического элемента (Berzelius, 1817; Ермаков, Ковальский, 1974). В 1957 г. американский ученый К. Шварц доказал его антинекротическое значение в организме ряда животных, так называемый антинекротический фактор-3 (Schwarz, Foltz; 1957). С этого времени отношение к селену как к сугубо токсичному элементу сместилось к стремлению изучать его полезные биологические функции (Hamilton, Tappel, 1963; Fairweather-Tait et al., 2011). Так, в 1973 г. установили, что ранее хорошо известный антипероксидный, защитный по отношению к гемоглобину энзим глутатионпероксидаза (ГП)

(Mills, 1957) является селензависимым протеином, и его функции как антиоксиданта гораздо шире, чем было принято считать (Flohe et al., 1973; Rotruck et al., 1973). В 1970–1980 гг. установлено существование и других селенопротеинов, и что селен локализуется фактически во всех клетках организма (Burk, Gregory, 1982; Tripp, Whanger, 1984). В начале 1970-х гг. обнаружено, что смертность от рака зависит от региональной обеспеченности почв селеном (Shamberge, Willis, 1971; Fairweather-Tait et al., 2011; Combs, 2015). В 1980-е гг. в ходе длительных наблюдений установлено, что дефицит селена повышает вирулентность малоактивного вируса Коксаки В3, повреждающего мышцы сердца, – так называемая болезнь Кешана (по названию провинции КНР, страдающей от глубокого дефицита селена) (Levander, Beck, 1997; Lietal., 2012). В 1990-е гг. идентифицированы три селеносодержащих энзима на разных уровнях, принимающих участие в регуляции йодного обмена (Winther et al., 2020). Эти открытия стимулиро-

\* Адрес для переписки:  
**Гусейнов Токай Магеррам**  
E-mail: tokhus@mail.ru

вали еще больший интерес к его внутриклеточным регуляторным функциям. К настоящему времени идентифицировано свыше 25 селенсодержащих белков в клетках самых различных органов и тканей. У части из этих белков установлены конкретные физиологические функции, при том, что многие из них обладали антиоксидательными свойствами (Labunsky et al., 2014; Winther et al., 2020). Тогда же был открыт уникальный механизм синтеза селенопротеинов, так называемый SESIS-механизм. Он содержит в себе 21-ю обязательную аминокислоту Se-цистеин, которая кодируется стоп-кодоном UGA в структуре м-РНК. Селен включается в селенопротеины через Se-цистеинильную тРНК, которая в свою очередь синтезируется посредством перехода селенольной группы в серил-тРНК из селенфосфата. Этот механизм уникален тем, что носит ко-трансляционный характер, при котором синтез протеина на рибосомах происходит одновременно с синтезом 21-й аминокислоты (т.е. превращение серина в Se-цистеин) (Berry et al., 1993; Labunsky et al., 2014).

В конце 1990-х – начале 2000-х гг. выдвинуто предположение, что селен наряду с противоопухолевой активностью обладает и противовирусной (Levander, Beck, 1997; Levander, Beck, 1999). Поводом к этому послужил уже ранее известный факт ингибирования активности вируса Коксаки В (Levander, Beck, 1999). Относительно недавно выявлено, что такие вирусные заболевания, как лихорадка Ханта (Fang et al., 2015), Зика (Taylor, Ruzicka, 2016), гепатит С (Yu et al., 1989), ВИЧ (Baum et al., 1997; Baum et al., 2013; Kamwesiga et al., 2015), Эбола (Taylor et al., 2015; Lipinski, 2015; Taylor et al., 2016), различные виды гриппа (Beck et al., 2001; Yu et al., 2011; Gong et al., 2020) протекают тяжело при дефиците селена, который, наряду с цинком и витамином D, играет ключевую роль в поддержании нормального иммунитета (Hoffmann, Berry, 2008; Li et al., 2020). Смертность от ВИЧ в селенодефицитных регионах была в 3–5 раз выше, чем в нормально обеспеченных. Для ВИЧ инфекции смертность в некоторых районах Африки достигала двадцатикратного превышения (Baum et al., 1997; Baum et al., 2013). Поскольку геном COVID-19 содержит в себе элементы ВИЧ, Эболы, SARS-CoV-1 и др. (Kamwesiga et al., 2015; Taylor et al., 2015; Taylor et al., 2016; Hiffler, Rakotoambinina, 2020; Taylor, 2020; Meng-Yao Zhou et al., 2020; Esakandari et

al., 2020), далее будет представлен ряд сведений из ранее собранного материала по этому вопросу сотрудниками Института биофизики НАН Азербайджана (Гусейнов, Сафаров, 2007). Там же на основе анализа имеющихся публикаций выдвинуто предположение о том, что усиливающийся дефицит селена во многих странах обусловлен существенным ухудшением экологической обстановки (Гусейнов, Сафаров, 2007). В частности, увеличивающаяся загазованность атмосферы, вызывающая закисление почв, тяжелые металлы, химизация сельского хозяйства приводят к резкому уменьшению подвижных форм селена, т.е. к обеднению селеном растений, и, следовательно, ослаблению обеспеченности животных и человека селеном (Гусейнов, Сафаров, 2007). К тому же в последние 40–50 лет имеет место утончение озонового слоя атмосферы и, как следствие, увеличение жесткой составляющей УФ-излучения Солнца, стимулирующего фотоокислительные процессы, которые требуют компенсации и повышенного расхода антиоксидантов, в том числе и селена. К этому следует добавить, что общее потепление климата, в том числе в виде так называемого парникового эффекта, может привести к увеличению дефицита селена и, соответственно, к просыпанию ранее «спящих» видов вирусов или к увеличению вирулентности уже имеющихся (Jones et al., 2017).

#### **ДЕФИЦИТ СЕЛЕНА КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Не вдаваясь в подробности возникновения SARS-CoV-2, возможно рассмотрение влияния на его распространение, вирулентность и патогенность экологических факторов, учитывая очевидную неравномерность его последствий на здоровье в различных странах, обладающих различными социально-экономическими и географическими условиями. Уместно провести определенную аналогию с уже известными вирусными заболеваниями, связанными с нарушениями иммунного ответа, в частности с ВИЧ-инфекцией (Taylor et al., 2015; Taylor et al., 2016), геном которой является частью генома сегодняшнего COVID-19 (Hiffler, Rakotoambinina, 2020; Taylor, 2020).

Во-первых, замечено, что распространение СПИДа географически связано с областями низкого содержания селена в почвах. В Аф-

рике, где от СПИДа страдает до четверти населения, инфекция ВИЧ приобрела пандемический характер. В частности, в Замбии, Ботсване и Зимбабве количество инфицированных составляет 20–25% (Гусейнов, Сафаров, 2007, ссылки). Вместе с тем Сенегал в Западной Африке, наряду с самыми высокими уровнями обогащенной почвы селеном, имеет наиболее низкие показатели распространенности СПИДа и рака. Известно, что удобрения (фосфат кальция), добываемые и широко используемые в Сенегале, образованы породами, обогащенными селеном (Simmonds, 2001). Связь между повышенной смертностью от СПИДа и экологическим дефицитом селена наблюдалась и для Соединенных Штатов (Гусейнов, Сафаров, 2007): при пониженном уровне селена отмечалась повышенная смертность от СПИДа. Исследования, проведенные Э.У. Тэйлором и его коллегами, также свидетельствуют, что СПИД, саркома Капоши и раковые образования более распространены в областях с селенодефицитными почвами, и это справедливо, по-видимому, не только применительно к Африке, но и к распространению СПИДа во всем мире (Taylor, 2020). В Китае селенодефицитные области известны, как «китайский пояс болезни». Здесь ежедневное среднее потребление селена составляет менее 10 мкг (при норме 100 мкг), что приводит к активированию мутации вируса Коксаки В3, вызывающего сердечное патологическое состояние, известное как болезнь Кешана в областях «китайского пояса болезни». Увеличение содержания селена в рационе питания может также значительно уменьшить сферу действия рака и понизить смертность от инфаркта миокарда (Levander, Beck, 1997; Li et al., 2012).

К настоящему времени в Европе и в странах бывшего Союза, в том числе в России и Украине, проведены мониторинговые исследования, которые обнаружили дефицит селена у населения (Thomson, 2004; Бурцева и др., 2016; Гончарова, 2018; Skalny et al., 2019). В ряде государств приняты законодательные меры по обогащению рациона питания селеном (Rayman, 2004; Thomson, 2004). Особо отмечено, что только в последние 20–30 лет даже в такой консервативной и благополучной стране, как Англия, поступление селена с пищей сократилось на 50% (Rayman, 2004). О развивающихся странах «третьего мира», где остро стоит проблема с питанием, говорить не приходится. Ведь в число факторов, определяю-

щих содержание селена в организме, входит и широкое употребление импортных продуктов «интенсивного сельскохозяйственного производства» (это актуально и для жителей Азербайджана) (Гусейнов, Сафаров, 2007; Huseynov et al., 2007; Зейналлы и др., 2010).

В о - в т о р ы х , получены данные о том, что геном многих РНК-вирусов содержит код для селензависимой глутатионпероксидазы. Наиболее вероятной причиной широкого распространения СПИДа является то, что некоторые изменения в окружающей среде, проявившиеся в конце XX – начале XXI столетия, значительно повысили конкурентоспособность ВИЧ. Такие изменения проанализированы в работе Тейлора и его коллег (Taylor et al., 2015; Taylor et al., 2016; Taylor, 2020). Эти исследователи также показали, что в середине 1990-х гг. была распространена группа вирусов, имеющих ген, кодирующий селензависимую глутатионпероксидазу. Данная группа вирусов включала ВИЧ-1 и ВИЧ-2, а также вирус Коксаки В3, определяющий развитие кардиомиопатии (инфаркт миокарда), вирусы гепатита В и С и др. Авторы предположили, что это связано либо с ролью селена как антиоксиданта, минимизирующего последствия окислительного стресса, и/или его воздействием на активность генов в ответ на ВИЧ-инфекцию (Гусейнов, Сафаров, 2007, ссылки).

В 2014–2016 гг. Тейлор и его коллеги, проводя тщательные сравнительные изучения геномов Эболы и ВИЧ-1, показали, что в геномах этих вирусов, наряду с глутатионпероксидазой, высок удельный вес тиоредоксинредуктазы (TrxR), гены которых перекрываются между собой. Тиоредоксинредуктаза обладает большим окислительно-восстановительным влиянием на репликационные процессы, что обуславливает крайнее истощение организма селеном при развитии этих заболеваний (Taylor, 2020).

Возвращаясь к COVID-19, можно отметить, что на конец июня 2020-го г. число жертв составляло более 400 000 человек, по сегодняшним данным – более миллиона человек (Coronavirus resource center, 2020); нанесен колоссальный урон экономике, культуре, и вряд ли мир вернется в то состояние, которое было до начала пандемии. При этом отсутствие всестороннего понимания закономерности развития вирусного заболевания и реальных причин смертности требуют детального изучения. Характерным является

ся то, что наряду с первичными респираторными симптомами более опасными считаются вторичные, т.е. COVID-19 это скорее сосудистое заболевание, чем респираторное (Hiffler, Rakotoambinina, 2020; Taylor, 2020; Kieliszeka, Lipinski, 2020; Bikdeli et al., 2020). Поражение сердца и сосудистой системы, как выяснилось, является основной причиной смертности. Оказалось, что более 50% смертности вызвано нарушением миокарда (главный признак активации вируса Коксаки В3) и системной глобальной свертываемости крови, приводящей к гипоксии или к асфиксии (Bikdeli et al., 2020). На основе анализа современных публикаций можно также заключить, что выявленные в период предыдущей пандемии гриппа H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> пациенты с нормальным уровнем селена в крови и активности глутатионпероксидазы значительно лучше переносили эту болезнь (Hiffler, Rakotoambinina, 2020; Taylor, 2020). На модельных опытах (на мышах) показаны аналогичные результаты, т.е. смертность мышей, получавших селен, была в 3 раза ниже, чем в контроле (Hiffler, Rakotoambinina, 2020; Taylor, 2020). Такие же результаты получены и для вируса гриппа А (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) (Taylor, 2020). В последних эпидемиологических исследованиях, связанных с COVID-19, проводимых в Китае международной группой ведущих ученых, продемонстрировано наличие явной коррелятивной связи между содержанием селена в волосах и выздоровлением: пятикратное превышение выживаемости (провинция Хубай, центр Ухань) против случаев с пониженным Se-статусом (провинция Хейлунцзан). При этом самым важным показателем является смягчение течения самого заболевания. Это видно на примере одной провинции Китая (Хубай), но в разных городах с различным статусом селена, где соотношение смертности составляет 1:3 (Zhang et al., 2020).

### **МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ СЕЛЕНА НА ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

Для ответа на вопрос, каким образом селен может влиять на вирусные инфекции, в частности, на COVID-19 и другие похожие РНК-вирусные инфекции, необходимо обратить внимание на следующие обстоятельства. Вирусная частица состоит из гидрофобной оболочки с белковым матриксом, на внешней части которой расположены шипы, содержащие гликопротеины, а также эстеразные протеины, во внутренней части

находится собственно носитель ее генома – мРНК (она кодирует 29 белков) в виде петлеобразной нити, покрытой нуклеокапсидным протеином (Lu et al., 2020; Mittal et al., 2020). Эти шипы, взаимодействуя с мембранным аппаратом клеток хозяина (т.е. клеток здорового организма), и создают контакт с их рецепторными белками с последующим нарушением целостности мембран, способствующим проникновению генетического материала вируса внутрь клетки хозяина. Принимая во внимание, что основной удар SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 приходится на сосудистую систему (легкие, сердце, почки, глаза и др.), следует иметь в виду, что мембрана клеток сосудистого эпителия включает в себя ряд интегральных белков (ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2, трансмембранная протеаза, металлопептидазы и др.), обладающих способностью взаимодействовать с белками вирусов SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 (контактность COVID-19 более чем в десять раз выше, чем для SARS-CoV-1, что объясняется особенностями состава белков шипов) (Diwaker et al., 2013; Lu et al., 2020; Bourgonje et al., 2020). Следовательно, прерывание контакта вируса с мембраной клеток за счет изменения структуры какого-либо белка, присутствующего на шипе, и есть превентивная мера для развития инфекционного процесса (Kieliszeka, Lipinski, 2020).

А при чем тут селен? Дело в том, что ближайшим аналогом селена является сера, содержание которой в природе от 300 до 1000 раз, а в живых организмах  $\approx$  в 500 раз больше, чем самого селена. Главное заключается в том, что в формировании структуры белков сера играет существенную роль за счет образования SH-групп и дисульфидных мостиков (S-S), объединяющих различные группировки белковой молекулы (Ермаков, Ковальский, 1974). Следует иметь в виду, что в реализации контакта гликопротеиновых шипов SARS-CoV-2 с рецепторами мембран клеток хозяина активно участвует протеин дисульфид изомеразы (PDI), и ее ингибирование затрудняет проникновение вируса внутрь здоровых клеток (Diwaker et al., 2013; Kieliszeka, Lipinski, 2020). Селенит натрия, обладающий интенсивным внутриклеточным окислительным метаболизмом (Suzuki et al., 1998; Suzuki, 2005; Гусейнова, 2019), активно реагируя с SH-группами важного белка шипов SARS-CoV-2-PDI-(SH)<sub>2</sub>, катализирует их окисление по схеме:



Таким образом, если происходит окислительная модификация селенитом натрия PDI, то этот протеин теряет способность взаимодействовать с интегральным белком ACE2 мембран клеток хозяина (организма), и тем самым осуществляется затруднение контакта между вирусом и здоровыми клетками организма.

### СЕЛЕНИТ НАТРИЯ В ПРОТИВОСТОЯНИИ РНК-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

1. В геноме вирусов ВИЧ, Эбола, Ханта, ряда гриппов, гепатита С, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и прочих закодированы такие селенопротеины, как глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза, Se-P белок и др. При внедрении в клетку хозяина РНК-вируса, в результате антисмысловых взаимодействий мРНК вируса и мРНК клеток хозяина, происходит избирательный захват мРНК участка, ответственного за Se-Cys аминокислоты, для экспрессии селенопротеинов (Taylor et al., 2015; Taylor et al., 2016), в первую очередь энзима тиоредоксинредуктазы, поставщика протонов для нужд ДНК синтеза здоровых клеток (Baum et al., 2013; Taylor, 2020). Таким образом, происходит двойной расход ресурсов селена клеток организма, необходимого для синтеза как вирусных селенопротеинов, так и для собственных нужд. В результате возникает селенодефицитное состояние, приводящие к образованию активных форм кислорода (Taylor et al., 2015; Taylor et al., 2016; Hiffler, Rakotoambinina, 2020; Taylor, 2020), и ослабление иммунитета на фоне окислительного стресса и спада антиокислительной защиты организма. В этом отношении селенит натрия является удачной формой селена, которая способствует быстрому проникновению селена в клеточные структуры, в том числе и преодолению гематоэнцефалического барьера (Suzuki et al., 1998; Suzuki, 2005; Гусейнова, 2019; Guillin et al., 2019; Taylor, 2020), что позволяет использовать селенит натрия для поддержания жизненно важного уровня селенопротеинов, защищающих клетки организма от окислительного стресса (Rayman, 2012; Combs, 2015; Guillin et al., 2019).

2. На модельных опытах с применением опухолевых клеток установлено, что селенит натрия подавляет РНК и ДНК полимеразные реакции и таким образом может ингибировать опу-

холевый рост, что указывает на возможность торможения и вирусного размножения в клетках хозяина (Lazimova et al.; 1986). Подтверждением этому является то, что еще в 1980-х гг. было установлено, что селенит натрия ингибирует репродукцию вируса гриппа А посредством торможения РНК/ДНК полимеразных реакций (Abdullaev et al., 1988; Abdullaev et al., 1996).

3. Используя известный факт о том, что SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 имеют ряд общих геномных свойств, можно сделать определенное предположение о влиянии селена (селенита натрия) на развитие инфекции SARS-CoV-2 по аналогии SARS-CoV-1. Для SARS-CoV-1 установлено, что дефицит селена, ослабляя активности ГП и TrxR, активирует нуклеокапсидный фактор (NF-kB), принимающий участие в транскрипции, что сопровождается тяжелым воспалительным процессом (Liao et al., 2005; De Diego et al., 2014). Оказалось, что селен активно ингибирует синтез NF-kB белка (KretzRemy, Arrigo, 2001; Youn et al., 2007) и тем самым ингибирует развитие вируса в клетках организма. О важности ингибирования нуклеокапсидного белка свидетельствует и то, что он является ключевым звеном в транскрипционных процессах при ВИЧ-инфекции (Campbell, Hope; 2015), геном которой, как уже отмечалось, имеет много схожих свойств с геномом COVID-19.

4. Одним из наиболее опасных последствий развития COVID-19 является массивная атака ряда цитокинов, в том числе интерлейкинов IL-6 (цитокиновый шторм), на инфицированный организм (Jayawardena et al., 2020; Metha et al., 2020) и нарушение иммунного ответа (Broome et al., 2004). В этом контексте селен давно известен как регулятор иммунного ответа на всех уровнях: неспецифического, гуморального и клеточного, и в то же время как ограничивающий деятельность Т-хелперов (Brown et al., 2000; Arthur et al., 2003; Huang et al., 2012; Avery, Hoffmann, 2018).

5. COVID-19 является не только респираторным заболеванием, но и в равной мере сосудистым, связанным с генерацией сверхсвертываемости крови (Huang et al., 2012) и образованием тромбоцитопении (Varga et al., 2020). В основе этих процессов лежит образование тромбосана A2 (TxA2), ведущего агрегацию тромбоцитов, что является причиной свертывания крови в сосудах, начиная с самых мелких альвеолярных до

крупных легочных артерий (эффект «матового стекла»), не только в легких, но и в других органах, богатых сосудами (сердце, почки, сетчатка, надпочечники и др.) (Varga et al., 2020; Ackermann et al., 2020). Селенит натрия обладает антиагрегационным эффектом, снижая формирование тромбосана (Miller et al., 2001; Guillin et al., 2019; Lippi et al., 2020).

**Преимущества селенита натрия перед полусинтетическими, синтетическими, органическими селеносодержащими соединениями.** Во всем мире в последние 30–40 лет производится целый ряд коммерческих полусинтетических и синтетических, органических селеносодержащих соединений, в том числе Se-Met, Se-Cys в виде биологически активных добавок (БАД), способных регулировать или поддерживать необходимый селеновый статус (Perona et al., 1990).

Однако далеко не все селеноорганические соединения могут успешно применяться для профилактики и лечения вирусных заболеваний, в том числе и COVID-19, учитывая небольшой срок развития собственно вирусной инфекции (Lu et al., 2020). Селен из органических соединений, попадая в организм, проходит сложный метаболический путь синтеза селенбелков, принимающих участие в регуляции окислительных, иммунных, тромбообразующих и других процессов (Perona et al., 1990; Avery, Hoffmann, 2018). Он, как правило, остается недоступным пока не освободится из «органики», переходя в ионную форму (от  $Se^{+4}$  до  $Se^{-2}$ ), т.е. до селенида, которая пригодна для синтеза собственных селенбелков организма (Perona et al., 1990; Suzuki, 2005; Avery, Hoffmann, 2018).

Характерно, что один из наиболее часто встречающихся в БАДах или витаминных добавках L-селенметионин менее чем селенит натрия подходит для адьювантного лечения вирусных инфекций, особенно COVID-19, из-за многоступенчатого высвобождения селена из селенметионина, чтобы заново синтезироваться в новые селенбелки организма (Perona et al., 1990). В этом отношении L-селенметионин или L-селенцистеин проигрывают селениту натрия, который попадает в организм путем пассивного транспорта в короткие сроки, может быть использован внутривенно, внутримышечно, перорально, являясь самым дешевым и доступным фармакопейным препаратом селена, производимым в России,

Украине, Германии и т.д., известный под коммерческим названием «Селеназа».

Таким образом, совокупность перечисленных положительных свойств селенита натрия, дает повод для широкого использования его в качестве лечебно-профилактического средства в адьювантной терапии против вирусных заболеваний, в том числе и COVID-19.

**Недостатки селенита натрия.** Недостатком селенита натрия является узкий концентрационный диапазон терапевтического действия, требующий врачебного внимания: обладая очень быстрым эффектом воздействия, особенно при внутривенном способе внедрения (1-2 мин) (Suzuki et al., 1998), существенная часть его выводится из организма, не оказывая кумулятивного эффекта (Perona et al., 1990; Suzuki et al., 1998; Suzuki, 2005; Гусейнова, 2019).

Исходя из этого, органические соединения селена могут быть востребованными ввиду низкой токсичности и длительностью своего действия (Perona et al., 1990; Guillin et al., 2019). Однако только некоторые органические соединения селена при лечении быстро протекающих вирусных инфекций могут быть предпочтительнее селенита натрия в силу многих причин, часть которых упомянута выше.

### СЕЛЕНООРГАНИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ «ЭБСЕЛЕН»

Особой эффективностью отличается селеноорганическое соединение под коммерческим названием «Эбселен», синтезированное еще в середине 1980-х гг. прошлого века немецкими учеными А. Вендел, П. Граф, М. Парнхайм и др. Они создали чрезвычайно эффективный малотоксичный препарат, обладающий широким кругом важных лечебных свойств: сердечно-сосудистых, противораковых, антибактериальных, противовоспалительных, антидиабетических, противотромбозных и др. (Parnham, Sies, 2013; Полуборянинов и др., 2018). В определенной мере это связано с тем, что Эбселен обладает самостоятельной глутатионпероксидазной и тиоредоксинредуктазной активностью, как бы выполняя в отсутствие этих ферментов их функции (Zhao et al., 2002; Azad, Tomar, 2014), а также способностью взаимодействовать с тиольными группами в протеинах с образованием селенсульфида, что и определяет его широту спектра воздействия на разнообразные белки (Bhowmick et al., 2015).

Относительно недавно появились сообщения о противовирусной активности селеноорганического соединения «Эбселен» на примере ВИЧ, вируса Эбола (Carroll, 2020), гепатита С. В модельной системе показана его принципиальная способность и механизм противодействия COVID-19 (Zhang, 2020; Jin, 2020). Дело в том, что одним из главных белков COVID-19 является химотрипсин-подобная протеаза [M<sup>pp0</sup>] (Sies, Parnham, 2020), в которой имеется активный цистеиновый сайт (Mengist et al., 2020; Joshi et al., 2020). Эта протеаза расщепляет имеющийся в геноме длинный полипептид на отдельные полипептидные фрагменты, участвующие в процессах репликации и транскрипции. Селен Эбселена ковалентно связывается с цистеином M<sup>pp0</sup> белка, тем самым лишая его функциональной активности по репликации вирусного генома. В этом случае селен не отщепляется от молекулы Эбселена и оказывает блокирующее действие на активный центр M<sup>pp0</sup> в составе целой молекулы Эбселена (Perona et al., 1990; Zhang, 2020).

Эти уникальные свойства Эбселена послужили толчком для изучения и оценки его противовирусной эффективности по сравнению с другими известными препаратами, ингибирующими M<sup>pp0</sup>. Кроме того, он обладает мощными антиокислительными свойствами, связанными с глутатионпероксидазной и тиоредоксинредуктазной активностями (Zhao et al., 2002; Parnham, Sies, 2013; Azad, Tomar, 2014; Полуборянинов и др., 2019) в условиях, когда из-за создавшегося селенодефицита селен из Эбселена не расходуется для естественного (внутриклеточного) синтеза GP и TrxR (что имеет место при использовании многих других соединений селена), выполняет защиту от окислительного стресса, являющегося основной причиной смерти при вирусной инфекции (Reshi et al., 2014; Guillin et al., 2019; Hiffler, Rakotoambinina, 2020; Taylor, 2020; Zhang et al., 2020; Delgado-Roche, Mesta, 2020). Проведенные скрининговые исследования с высокой пропускной способностью определили среди 10 000 испытуемых соединений, возможно, обладающих свойствами ингибирования M<sup>pp0</sup>, несколько низкомолекулярных лигаз в качестве наиболее эффективных ингибиторов M<sup>pp0</sup>, действующих на каталитический сайт этого энзима. Здесь наиболее привлекательным оказался Эбселен (Zhang, 2020). В новых исследованиях продемонстрировано явное сродство Эбселена к полости катали-

тического центра M<sup>pp0</sup>. Самые последние изыскания показывают, что существует ранее неизвестный сайт, способный связываться с Эбселеном в области димеризации, и он локализован между 2-м и 3-м доменами этого белка. Это означает, что Эбселен, связываясь между 2-м и 3-м доменами, оказывает выраженный аллостерический эффект, который регулирует доступ к каталитическому центру посредством взаимодействия по петле данного белка, и это вызывает изменение его конфигурации (Sies, Jones, 2020). Все эти исследования показывают, что Эбселен, как превосходный противовирусный препарат, может найти широкое клиническое применение.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неорганические соединения (селенит натрия) и органические соединения (Эбселен) могут оказывать серьезное влияние на развитие вирусной инфекции, в том числе и COVID-19. Одним из ключевых повреждающих элементов COVID-19 и его последствий является окислительный стресс. Одна из важных причин его воздействия состоит в том, что мРНК COVID-19 содержит в себе гены важнейших антиокислительных протеинов (GP, TrxR, Selen P) для синтеза и экспрессии которых используются внутренние ресурсы селена организма, создавая его дефицит, что приводит к ограничению синтеза Se-белков организма. Поэтому состояние статуса селена может иметь существенное значение как для процесса начала инфицирования, так и для тяжести протекания самого заболевания и последующих осложнений, связанных с нарушением иммунного ответа и развитием окислительного стресса.

В этой связи одними из эффективных адъювантных средств в противовирусной терапии могут быть использованы соединения селена, особенно селенит натрия, обладающий активным метаболизмом в клетках организма на всех стадиях развития вирусной инфекции. Однако в последнее время известное своими уникальными биологическими свойствами селеноорганическое лекарственное соединение «Эбселен», по данным проведенного высокоскоростного скрининг-анализа, оказался в числе наиболее перспективных противовирусных препаратов, которые могут найти клиническое применение, основанное на ингибировании процессов репликации, особенно транскрипции вирусного генома.

Таким образом, использование Эбселена является привлекательной перспективой для лечения COVID-19 и его сопутствующих осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Бурцева Т.И., Нотова С.В., Скальный А.В., Живаев Н.Г., Моделирование системы экологического мониторинга за состоянием селенового статуса населения. Инновации и инвестиции. 2016. № 8. С. 149–152. (Burtseva T.I., Notova S.V., Skalny A.V., Jivaev N.G., Modeling the system of ecological monitoring of the selenium status of the population. J. Innovation and investment. 2016. № 8. P. 149–152 [In Russian]).

Гончарова О.А. Обоснование необходимости коррекции селенового статуса при лечении тиреопатологии у населения Украины (Обзор литературы и собственные наблюдения). Журнал эндокринологии (Украина). 2018. Т. 23. № 4. С. 362–368. (Goncharova O.A. Justification of the need to correct selenium status in the treatment of thyropathology in the population of Ukraine (Literature review and own observations). J. Endocrinology (Ukraine). 2018. V. 23. № 4. P. 362–368 [In Russian]).

Гусейнова С.Я. Окислительный метаболизм селенита натрия в изолированных эритроцитах человека *in vitro*. Биомедицина. 2019. Т. 17. № 3. С. 18–23. (Guseinova S.Ya. Oxidative metabolism of sodium selenite in isolated human erythrocytes *in vitro*. Biomedicina. 2019. V. 17. № 3. P. 18–23 [In Russian]).

Гусейнов Т.М., Сафаров Н.С. Селен и некоторые вирусные заболевания. Биомедицина 2007. № 2. С. 3–7. (Guseinov T.M., Safarov N.S. Selenium and some viral diseases. J. Biomedicine. 2007. № 2. P. 3–7 [In Russian]).

Ермаков В.В., Ковальский В.В. Биологическое значение селена. М. Наука, 1974. 295 с. (Ermakov V.V., Kovalsky V.V. Biological significance of selenium. M. Nauka, 1974. 295 p. [In Russian]).

Зейналлы Э.М., Гулиева Р.Т., Яхьяева Ф.Р. О проблеме надвигающегося дефицита селена в Азербайджане. Материалы науч.-практич. конф., посвящ. 80-и летию проф. Э.И. Ибрагимова. Центр Онкологии МЗ Азербайджана. Баку, Азербайджан. 4–5 апреля 2010. С. 65–66. (Zeynalli E.M., Guliyeva R.T., Yakhyaeva F.R. On the problem of the impending deficit of selenium in Azerbaijan. Materials of scientific-practical. confer. dedicated 80th anniversary of prof. E.I. Ibragimov. Center of Oncology of the Ministry of Health of Azerbaijan. Baku, Azerbaijan. April 4–5, 2010. P. 65–66 [In Russian]).

Полуборянинов П.А., Елистратов Д.Г., Швеиц В.И. Метаболизм и механизм токсичности селеносодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена. Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 1. С. 5–24. DOI 10.32.362/2410-6593-2019-14-1-5-24. (Poluboryaninov P.A., Elistratov D.G., Shvets V.I. Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing drugs used to correct deficiency of the microelement selenium. Fine chemical technologies. 2019. V. 14. № 1. P. 5–24. DOI 10.32.362 / 2410-6593-2019-14-1-5-24 [In Russian]).

Abdullaev F.I., MacVicar C., Frenkel G.D., Inhibition by selenium of DNA and RNA synthesis in normal and malignant human cells *in vitro*. Cancer let. 1992; 65:43–49.

Abdullaev I.I., Asadullaev T.B., Abdullaev F.I., Effect of sodium selenite and its combination with remantadine on the synthesis of virus-specific polypeptides in a cell culture infected

with influenza A virus. Vopr. Virusol. Nov.–Dec. 1988; 33(6):676–680.

Ackermann M., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2020; 10.1056/NEJMoa2015432.

Arthur J.R., McKenzie R.C., Beckett G.J. Selenium in the Immune System. The Journal of Nutrition. 2003; 133(5):1457S–1459S.

Avery J., Hoffmann P. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. Nutrients, 2018; 10(9):1203. DOI: 10.3390/nu10091203

Azad G.K., Tomar R.S. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of action and targets of biological pathways. Molecular Biology Reports. 2014; 41(8):4865–4879, doi:10.1007/s11033-014-3417-x

Baum M.K., Campa A., Lai S., Sales Martinez S., Tsalale L., Burns P., et al. Effect of Micronutrient Supplementation on Disease Progression in Asymptomatic, Antiretroviral-Naive, HIV-Infected Adults in Botswana: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2013; 310(20):2154–2163 DOI: 10.1001/jama.2013.-280923

Baum M.K., Shor-Posner G., Lai S., Zhang G., Lai H., Fletcher M.A., et al. High Risk of HIV-Related Mortality is Associated with Selenium Deficiency: J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997; 15(5):370–374. DOI: 10.1097/00042560-199708150-00007

Beck M.A., Nelson H.K., Shi Q., Van Dael P., Schiffrin E.J., Blum S., Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection, FASEB J. 2001; 15(8):1481–1483.

Berry M.A., Banu L., Harney J.W., and Larsen P.R., Functional characterization of the eukaryotic SPECIES elements which direct selenocysteine insertion at UGA codons. EMBO J. 1993; 12:3315–3322.

Berzelius J.J. Schweigger J. 1817. 21.

Bhowmick D., Srivastava S., D'Silva P., Mugesh G. Highly efficient glutathione peroxidase and peroxiredoxin-mimetics protect mammalian cells against oxidative damage. AngewChem. Int. Ed. Engl. 2015; 54:8449–8453.

Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 75(23). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>

Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., et al., Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J. Pathol. 2020 Jul; 251(3):228–248. DOI: 10.1002/path.5471.

Broome C.S., McArdle E, Kyle J.A.M. et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80:154–162.

Brown K.M., Pickard K., Nicol F., Beckett G.J., Duthie G.G., Arthur J.R. Effects of organic and inorganic selenium supplementation on selenoenzyme activity in blood lymphocytes, granulocytes, platelets and erythrocytes. ClinSci. 2000; 98(5):593–599. DOI: 10.1042/cs0980593

Burk R.F., Gregory P.E., Some characteristics of <sup>75</sup>Se-P, as selenoprotein found, in rat liver and plasma and comparison of it with selenidglutathione peroxidase. Arch. of Biochemistry and biophysics. 1982; 213:73–80.



- Campbell E.M., Hope T.J. HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nature Reviews Microbiology*. 2015; 13(8):471–483.
- Carroll L. Interaction kinetics of selenium-containing compounds with oxidants. *FreeRadic. Biol. Med.* 2020; 155:58–68.
- Combs G.F.J. Biomarkers of selenium status. *Nutrients* 2015; 7:2209–2236.
- Coronavirus resource center. Johns Hopkins University and Medicine. June, 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- De Diego M.L., Nieto-Torres J.L., Regla-Nava J.A., Jimenez-Guardeno J.M., Fernandez-Delgado R., Fett C., et al. Inhibition of NF-kappaB-Mediated Inflammation in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Infected Mice Increases Survival. *J. Virol.* 2014; 88(2):913–924. DOI: 10.1128/JVI.02576-13
- Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res.* 2020; 51:384–387.
- Diwaker D., Mishra K.P., Ganju L. Potential role of protein disulfide isomerase in viral infections. *Acta Virol.* 2013; 57:293–304.
- Esakandari H., Nabi-Afjadi M., Fakkari-Afjadi J. et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol. Proced. Online.* 2020 Aug 4; 22:19. DOI: 10.1186/s12575-020-00128-2
- Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., et al. Selenium in human health and disease. 2011; 14(7):1337–1383. DOI: 10.1089/ars.2010.3275.
- Fang L.-Q., Goeijenbier M., Zuo S.-Q., Wang L.-P., Liang S., Klein S., et al. The Association between Hantavirus Infection and Selenium Deficiency in Mainland China. *Viruses*. 2015; 7(1):333–351. DOI: 10.3390/v7010333
- Flohe L., Gunzler W.A., Schock H.H. Glutathione peroxidase a selenoenzyme. *FEBS Lett.* 1973; 32:132–134.
- Gong G., Li Y., He K., Yang Q., Guo M., Xu T., et al. The inhibition of H1N1 influenza induced apoptosis by sodium selenite through ROS-mediated signaling pathways. *RSC Adv.* 2020; 10(13):8002–8007. DOI: 10.1039/C9RA09524A
- Guillin O.M., Vindry C., Ohlmann T., Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients*. 2019; 11(9):2101. DOI: 10.3390/nu11092101
- Hamilton J.W., Tappel A.L. Lipid Antioxidant Activity in Tissues and Proteins of Selenium fed Animals. *The Journal of Nutrition*, 1963; 79(4):493–502. <https://doi.org/10.1093/jn/79.4.493>
- Hiffler L., Rakotoambinina B. Selenium and RNA virus interactions: Potential implications for SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Research Gate.* April 2020. 16 p. DOI: 10.31219/osf.io/vaqz6
- Hoffmann P.R., Berry M.J. The influence of selenium on immune responses. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2008; 52(11):1273–1280. DOI 10.1002/mnfr.200700330
- Huang Z., Rose A.H., Hoffmann P.R., The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2012; 16:705–743.
- Huseynov T.M., Safarov N.S., Qanbarova Sh.Q., Yahyayeva F.R., Zeynalli E.M., The environmental challenge of selenium deficiency. 9<sup>th</sup> Baku International Congress «Energy, Ecology, Economy». Baku. 7–9 June, 2007; 310–313.
- Jayawardena R., Sooriyaarachchi P., Chourdakis M., Jeewandara C., Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020; 14(4):367–382.
- Jin Z. Structure of M(pro) from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020; 582:289–293.
- Jones G.D., Droz B., Greve P., Gottschalk P., Poffet D., Mc Grath S.P., et al. Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017; 114(11): 2848–2853. DOI: 10.1073/pnas.1611576114
- Joshi R.S., et al. Discovery of potential multi-target-directed ligands by targeting host-specific SARS-CoV-2 structurally conserved main protease. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020; 1–16. DOI: 10.1080/07391102.2020.1760137
- Kamwesiga J., Mutabazi V., Kayumba J., Tayari J.-C.K., Uwimbabazi J.C., Batanage G., et al. Effect of selenium supplementation on CD4+ T-cell recovery, viral suppression and morbidity of HIV-infected patients in Rwanda: a randomized controlled trial. *AIDS.* 2015; 29(9):1045–1052. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000673
- Kieliszeka M., Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Medical Hypotheses* 143. May 2020:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109878>
- Kretz-Remy C., Arrigo A.-P. Selenium: A key element that controls NF-kB activation and IκBhalf life. *BioFactors.* 2001; 14(1–4):117–125. DOI: 10.1002/biof.5520140116
- Labunskyy V.M. Hatfield D.L., and Gladyshev V.N. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol. Rev.* 2014; 94:739–777.
- Lazymova Z.A., Abdullaev I.I., Abdullaev F.I., Asadulaev T.B., Inhibiting action of sodium selenite on the reproduction of the influenza virus. *Vopr. Virusol.* Mar-Apr. 1986; 31(2):236–238.
- Levander O.A., Beck M.A. Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease: Insights from coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E. *Biol Trace Elem Res.* 1997; 56(1):5–21. DOI: 10.1007/BF02778980
- Levander O.A., Beck M.A. Selenium and viral virulence. *Br Med Bull.* 1999; 55(3):528–533. DOI: 10.1258/0007142991902592
- Li Q., Liu M., Hou J., Jiang C., Li S., Wang T. The prevalence of Keshan disease in China. *Int J. Cardiol.* 2013; 168(2):1121–1126. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.046
- Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020; 10(2):102–108. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Liao Q.-J., Ye L.-B., Timani K.A., Zeng Y.-C., She Y.-L., Ye L., et al. Activation of NF-kappaB by the Full-length Nucleocapsid Protein of the SARS Coronavirus. *Acta Biochim. Biophys Sin.* 2005; 37(9):607–612. DOI: 10.1111/j.1745-7270.2005.00082.x
- Lipinski B. Can Selenite be an Ultimate Inhibitor of Ebola and Other Viral Infections? *Br. J. Med. and Med. Res.* 2015; 6:319–324.
- Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)

- infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 506:145–148. DOI: 473 10.1016/j.cca.2020.03.022
- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020; 395(10224):565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Menendez C.A., Bylehn F., Gustavo R. Molecular Characterization of Ebselen Binding Activity to SARS-CoV-2 Main Protease. *Cornell University. Quantitative Biology, Biomolecules*. 20 May 2020.
- Mengist H.M., Fan X., Jin T. Designing of improved drugs for COVID-19, Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease M(pro). *Signal. Transduct. Target Ther.* 2020; 5. DOI: 10.1038/s41392-020-0178-y.
- Meng-Yao Zhou, Xiao-Li Xie, Yong-Gang Peng et al., From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020 Jul; 96:710–714. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.090.
- Metha P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Published Online*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Miller S., Walker S.W., Arthur J.R., Nicol F., Pickard K., Lewin M.H., et al. Selenite protects human endothelial cells from oxidative damage and induces thioredoxin reductase. *Clin. Sci. Lond. Engl.* 2001; 100(5):543–550.
- Mills G.C. Hemoglobin catabolism. I Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J. Biological Chem.* 1957; 229:189–197.
- Mittal A., Manjunath K., Rahjan R.K., et al. COVID-19 Pandemic: Insights into Structure, Function, and hACE2 Receptor Recognition by the SARS-CoV-2. *Preprints*. 2020. 10.20944/preprints202005.0260.v1
- Parnham M.J., Sies H. The early research and development of ebselen. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 86(9):1248–1253.
- Perona G., Schiavon R., Guidi G.C., Veneri D., Minuz P. Selenium Dependent Glutathione Peroxidase: A Physiological Regulatory System for Platelet Function. *Thromb. Haemost.* 1990; 64(2):312–318. DOI: 10.1055/s-0038-1647308
- Rayman M.P. Selenium and human health. *The Lancet*. 2012; 379(9822):1256–1268. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
- Rayman M.P. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Brit. J. Nutr.* 2004; 92:557–573.
- Reshi M.L., Su Y.C., Hong J.R. RNA Viruses: ROS-Mediated Cell Death. *Int. J. Cell Biol.* 2014; 2014:467452. DOI: 10.1155/2014/467452
- Rotruck J.H., Pope A.L., Ganther H.E., Hoekstra W.G. Selenium: Biochemical role as compound of glutathione peroxidase. *Science*. 1973; 179:588–590.
- Schwarz K., Foltz G.M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J. Am. Chem. Soc.* 1957; 79:3292–3293.
- Shamberger R.J., Willis C.E. Selenium distribution and human cancer mortality. *Grit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1971; 2:211–221.
- Sies H. & Parnham M.J. Potential therapeutic use of ebselen for COVID-19 and other respiratory viral infections. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.032
- Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3
- Simmonds A. Senegal puts the lid on AIDS and now has the best results in Africa. *Johannesburg Independent*. 2001 (From Lps Angeles Times).
- Skalny A.V., Burtseva T.I., Salnikova E.V., et al. Geographic variation of environmental, food, and human hair selenium content in an industrial region of Russia. *Environ. Res.* 2019; 171:293–301. DOI: 10.1016/j.envres.2019.01.038
- Suzuki K.T. Metabolomics of Selenium: Se Metabolites Based on Speciation Studies, *Journal of Health Science*. 2005; 51(2):107–114. DOI: <https://doi.org/10.1248/jhs.51.107>
- Suzuki K.T., Shiobara Y., Itoh M., et al. Selective uptake of selenite by red blood cells. *Analyst*. 1998; 123(1):63–67. DOI:10.1039/a706230c
- Taylor E.W. Can selenium significantly increase the cure Rate in Covid-19? An interview with prof. E.W.Taylor. *Natural Health 2020 News*. June 18.
- Taylor E.W., Ruzicka J.A. Antisense inhibition of selenoprotein synthesis by Zika virus may contribute to neurological disorders and microcephaly by mimicking SePP1 knockout and the genetic disease progressive cerebello-cerebral atrophy. *Bull World Health Organ*. 2016. DOI: 10.2471/BLT.16.182071
- Taylor E.W., Ruzicka J.A., Premadasa L. Theoretical and experimental evidence for RNA: RNA 398 antisense tethering of thioredoxin reductase mRNAs by Ebola and HIV-1 for viral selenoprotein 399 synthesis. *Research Gate*. 2015. <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.10237.51683>
- Taylor E.W., Ruzicka J.A., Premadasa L., Zhao L. Cellular Selenoprotein mRNA Tethering via Antisense Interactions with Ebola and HIV-1 mRNAs May Impact Host Selenium Biochemistry. *Curr. Top Med. Chem.* 2016; 16(13):1530–1535. DOI: 10.2174/1568026615666150915121633
- Thomson C.D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58:391–402.
- Tripp M.J., Whanger P.D. Association of selenium with tissue membranes of and rat tissues, *Biol. Trace Elem. Res.* 1984; 6:445–462.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 10234:1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Winther K.H., Rayman M.P., Bonnema S.J., Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders – essential knowledge for clinicians. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020; 16(3):165–176. DOI: 10.1038/s41574-019-0311-6
- Youn H.-S., Lim H.J., Choi Y.J., Lee J.Y., Lee M.-Y., Ryu J.-H. Selenium suppresses the activation of transcription factor NF- $\kappa$ B and IRF3 induced by TLR3 or TLR4 agonists. *Int. Immunopharmacol.* 2008; 8(3):495–501. DOI: 10.1016/j.intimp.2007.12.008
- Yu L., Sun L., Nan Y., Zhu L.-Y. Protection from H1N1 Influenza Virus Infections in Mice by Supplementation with Selenium: A Comparison with Selenium-Deficient Mice. *Biol Trace Elem Res.* 2011; 141(1–3):254–261. DOI: 10.1007/s12011-010-8726-x

Yu S.Y., Li W.G., Zhu I.J., et al. Chemoprevention trial of human hepatitis with selenium supplementation in China. *Biol. Trace Elem. Res.* 1989; 20:15–22.

Zhang D.W. The selenium-containing drug Ebselen potently disrupts LEDGF/p75-HIV-1 integrase interaction by targeting LEDGF/p75. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 2020; 35:906–912.

Zhang J., Taylor E.W., Bennet K., Saad R. and Rayman M.P. Association between regional selenium status and reported

outcome of COVID-19 cases in China. *Am. J. Clin. Nutr.* Apr 28, 2020. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa095

Zhang L. et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. *Science.* 2020; 368:409–412.

Zhao R., Masayasu H., Holmgren A. Ebselen: A substrate for human thioredoxinreductase strongly stimulating its hydroperoxidoreductase activity and a superfast thioredoxin oxidant. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2002; 99(13):8579–8584. DOI:10.1073/pnas.122061399

## THE BIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF SELENIUM AND ITS PLACE IN RNA VIRAL DISEASES

*T.M. Guseynov, R.T. Guliyeva, F.R. Yakhyayeva*

Institute of Biophysics, Azerbaijan National Academy of Sciences,  
ZahidKhalilov 117, AZ1143, Baku, Azerbaijan

**ABSTRACT.** Selenium as an essential trace element takes part in the regulation of many vital processes. This is realized with the help of over 25 selenoproteins that affect oxidative stress, immune response, hormonal metabolism, cognitive function, etc. Recently (in the next 30 - 40 years), there have been reports of the effect on viral infections, which have now become widespread. It turned out that almost all RNA viruses are selenium-dependent objects, that is, their genome contains the codes of the most important selenium containing proteins, including such as glutathione peroxidase, thioredoxinreductase, selenium-P protein, etc. Their synthesis during the development of a viral infection at the expense of the host leads to a weakening of the synthesis of the body's own intracellular selenium proteins, which contributes to the development of oxidative stress and a failure of the immune response. And this leads to the devastation of the selenium depot of the body, intended for the synthesis of its selenium proteins, which participate in vital regulatory processes. This circumstance determines, to replenish the body's resources with selenium, the expediency of using selenium-containing pharmacopoeia preparations as adjuvant in the treatment of RNA viral infections.

**KEYWORDS:** RNA viruses, COVID-19, immune system, sodium selenite, selenoproteins, Ebselen.