



УДК:546.72+546.47+546.23:616-008.9-022.6]-036

Оцінка впливу феруму, цинку і селену на перебіг метаболічних процесів при вірусних захворюваннях

О. Р. ЛЕНЬО, К. А. РЕПЕТА, М. В. СТОРОЖИНСЬКА, Ю. М. ФЕДЕВИЧ,
П. Б. ПОКОТИЛО

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна

E-mail: yurijfedevych@gmail.com

Резюме. Дефіцит макро- та мікроелементів, як і порушення їх оптимального співвідношення, становлять серйозну загрозу для здоров'я. Неправильне харчування, також може призвести до поглиблення порушень метаболічних процесів, які відбуваються як на рівні окремих клітин, так і на рівні організму загалом. Усі ці метаболічні порушення сприяють розвитку різних патологічних станів, зокрема, вірусних інфекцій. Макро- та мікроелементи відіграють визначальну роль у багатьох метаболічних процесах, які впливають на перебіг вірусних захворювань. Серед них ключове значення має окисне фосфорилювання, яке змінюється у пацієнта із системним запаленням, і захист від медіаторів, зокрема оксидантів. Мікроелементи потрібні для прямої антиоксидантної активності, а також функціонують як кофактори для різноманітних антиоксидантних ферментів. Імунна функція також залежить від достатнього рівня вітамінів і мікроелементів. Відновлення дефіцитів мікроелементів до рекомендованих рівнів сприяє збільшенню стійкості опірності до інфекції та швидшому одужанню після інфікування. Для забезпечення оптимального функціонування організму лише збалансованого харчування недостатньо, тому важливо враховувати конкретні вікові потреби та вводити необхідні мікроелементи за додаткової потреби. У цій статті ми розглядаємо важливість оптимального співвідношення окремих макро- та мікроелементів для ефективної боротьби із вірусними інфекціями.

Ключові слова: ферум, цинк, селен, імунна система, активні форми кисню.

Evaluation of the effect of iron, zinc and selenium on metabolic processes in viral diseases

O. R. LENO, K. A. REPETA, M. V. STOROZHYNska,
YU. M. FEDEVYCH, P. B. POKOTYLO

Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine

E-mail: yurijfedevych@gmail.com

Abstract. The deficiency of macro- and microelements and the disturbance of their balance are widely recognized issues in healthcare, with poor nutrition exacerbating disruptions in metabolic processes at both the cellular and organismal levels. All these metabolic circumstances and disruptions in metabolic processes contribute to the development of various pathological conditions, including viral infections. Macro- and microelements play a crucial role in many metabolic processes that affect the course of infectious diseases. These processes include oxidative phosphorylation, which is altered in patients with systemic inflammation and protection against mediators, including oxidants. Microelements are necessary for direct antioxidant activity and also function as cofactors for various antioxidant enzymes. Immune function also depends on an adequate level of vitamins and microelements. It can be enhanced by restoring microelement deficiencies to recommended levels, thereby increasing resistance to infection and promoting faster recovery after infection. Balanced nutrition alone is insufficient, hence the need for the supplementation of microelements tailored to specific age-related requirements. In this article, we explore the importance of the optimal balance of individual macro- and microelements for effectively combating viral infections.

Key words: iron, zinc, selenium, immune system, reactive oxygen species.

Відомо, що мікроелементи відіграють важливу роль у процесах метаболізму в живих клітинах та цілісному організмі. Низка мікроелементів входить до складу ензимів як кофактори, а також до складу інших біологічно активних сполук [4, 5].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що недостатнє нутрицевтичне надходження певних мікроелементів, зокрема селену, цинку, а також заліза, може провокувати виникнення деяких видів раку, серцево-судинних та інфекційних захворювань. Недостатність цих мікроелементів може призвести до оксидативного стресу, запалення, опосередковано сприяти входженню вірусу в клітини, зниження імунної відповіді, підвищення ризику розвитку вірусних інфекцій та більш важкого перебігу вірусних інфекцій. Розуміння механізмів, за допомогою яких селен, цинк та залізо впливають на імунну систему, може допомогти в розробці нових стратегій лікування та профілактики вірусних захворювань. Особливо актуальним це стає у період пандемій, таких як COVID-19, коли зміцнення імунної системи є критично важливим для зменшення негативного прогнозу розвитку захворювання та швидкості одужання [4].

Метою дослідження було провести аналіз наукових даних щодо впливу зазначених елементів на перебіг вірусних захворювань, систематизувати існуючі наукові гіпотези про механізми їхньої регуляції як на рівні метаболічних, так й імунних процесів, а також зібрати наявну в наукових джерелах інформацію стосовно застосування заліза, селену та цинку під час лікування деяких вірусних інфекцій.

Методи дослідження. Пошук сучасної наукової інформації щодо біологічної ролі, участі в метаболізмі даних макро- та мікроелементів в організмі людини проводився з використанням баз даних PubMed та Web of Science. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати дослідження та їх обговорення. Результатами проведених досліджень встановлено, що одним із важливих макроелементів є ферум (Fe). Цей елемент має центральне значення для багатьох клітинних процесів, зокрема: зв'язування і транспорту кисню, реакції перенесення електронів, включаючи генерацію АТФ, синтезу нуклеїнових кислот, а також низки ферментативних та неферментативних процесів [1]. В організмі для обміну заліза потрібний гепсидин. Гепсидин – це білок, який регулює гомеостаз заліза, зв'язується з феропортином – білком який транспортує залізо, викликаючи його інтерналізацію та деградацію, що призводить до збільшення цитоплазматичного заліза та негативного регуляторного впливу на поглинання заліза. Експресія регуляторного гормону Fe гепсидину посилюється під впливом декількох цитокінів (наприклад, інтерлейкін-6, інтерлейкін-1), а підвищені рівні гепсидину пов'язані з низькими рівнями Fe в плазмі [2]. Гепсидин здійснює свій вплив, зв'язуючи та опосередковуючи деградацію феропортину транспортера заліза, наявного в клітинній мембрані ентероцитів і макрофагів, таким чином запобігаючи витоку Fe з цих клітин у плазму [3]. Завдяки окисно-відновним властивостям Fe є кофактором для багатьох ферментів, але вони можуть зробити його шкідливим елементом. У надлишку вільне залізо сприяє утворенню активних форм кисню (АФК) через реакції Хабера-Вейса [8]. АФК здатні пошкоджувати ДНК, білки та органели, що, зрештою, призводить до дисфункції органів. Отже, концентрація заліза повинна регулюватися в межах фізіологічної норми, щоб задовольнити потребу в залізі і водночас уникаючи його токсичності. У здорових людей вміст заліза в плазмі кров підтримується у вузькому діапазоні 10–30 нмоль/л для чоловіків, 8,8–27 нмоль/л для жінок. Коли концентрація заліза в плазмі підвищується, трансферин стає насиченим і надлишок іонізованого заліза зв'язується з молекулами низької молекулярної маси в плазмі, такими як цитрат і ацетат, або з альбуміном. Ця форма заліза називається не зв'язаним з трансфериним залізом і активно поглинається паренхіматозними клітинами, головню гепатоцитами, а також серцевими міоцитами та ендокринними клітинами, що призводить до пошкодження органів та їх недостатності. Хронічне зниження концентрації заліза в плазмі призводить до анемії через обмежений синтез гемоглобіну [7]. Враховуючи значний вплив Fe на перебіг метаболічних процесів, важливо розглянути зміни, які виникають при деяких вірусних захворюваннях.

Вплив рівня заліза на перебіг SARS-CoV-2. Після проникнення вірусу в організм відбувається процес, для якого необхідна АТФ. Fe входить до складу цитохромів, які транспортують електрони та відповідно є частиною процесів окисного фосфорилювання, що забезпечують синтез АТФ, який у цій метаболічній ситуації необхідний для реплікації вірусу [8]. Оскільки інфекція SARS-CoV-2 викликає надмірне вироблення цитокінів, це призведе до надмірної експресії гепсидину та подальшого накопичення Fe в ентероцитах і макрофагах, а високий вміст Fe в клітинах може сприяти реплікації вірусу. Як підкреслювалося вище, підвищення регуляції гепсидину через відповіді на запальний стрес індукує зниження рівня Fe в сироватці крові [7].

Дефіцит Fe у сироватці крові був виявлений у пацієнтів з COVID-19. Це є цінним показником у прогнозуванні переходу від легкого до важкого перебігу захворювання, причому низький рівень заліза в сироватці крові є незалежним фактором ризику смерті у пацієнтів з COVID-19. У дослідженні Skalny [4] у пацієнтів з COVID-19 спостерігали зниження рівня заліза в сироватці крові ($1,33 \pm 0,7$ мг/л при тяжкому перебігу захворювання) порівняно з контрольною групою ($1,87 \pm 0,66$ мг/л), і цей показник (а також меншою мірою Se і Zn) прямо корелював з SpO_2 . В іншому ретроспективному когортному дослідженні [5] було виявлено, що зниження сироваткового Fe пов'язане з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) і гострими

ураженнями органів. Відповідно, можна припустити, що рівень Fe може свідчити про поганий прогноз COVID-19.

Залізо відіграє важливу роль при ВІЛ-1, при захворюваннях, викликаних вірусом гепатиту С (ВГС) та гепатиту В (ВГВ). Під час інфікування ВІЛ типу 1 (ВІЛ-1), ВГС і ВГВ змінений баланс заліза корелює із захворюваністю. Під час гострої інфекції ВІЛ-1 гепсидин підвищується, а вміст заліза в плазмі знижується. Рівень гепсидину залишається підвищеним в осіб із хронічною інфекцією ВІЛ-1. На відміну від ВІЛ-1, не було жодних доказів підвищення регуляції гепсидину або гіпоферемії під час первинної віремичної фази інфекції ВГС або ВГВ; сироваткове залізо незначно підвищується під час гострої інфекції ВГВ. Підсумовуючи, індукція гепсидину є частиною патогенно важливого системного запального каскаду, що запускається під час інфекції ВІЛ-1 і є фактором прогресування до СНІДу та смерті [6].

Отже, при дефіциті заліза відбувається зниження здатності до імунної відповіді, зниження бактерицидної активності лімфоцитів та рівня інтерлейкіну-6. Введення добавок заліза може посилювати або захищати від зараження бактеріями та вірусами, підвищує імунітет до інфекційних захворювань, але нецільове введення може збільшити доступність заліза для росту патогенів і вірулентності та підвищити ризик ускладнень вірусних інфекцій.

Поруч із залізом, цинк (Zn) відіграє також значущу роль у забезпеченні правильного функціонування організму. Zn може як посилювати, так і пригнічувати різні імунні функції для досягнення балансу між про- та протизапальними ефектами за допомогою різних механізмів. Також цинк може посилювати активність природних клітин-кілерів, підвищує фагоцитарну здатність моноцитів і бере участь у виробленні інтерферону [9]. Zn регулює функцію різних імунних клітин, таких як макрофаги, Т-клітини нейтрофілів і В-клітини [10].

Дослідження свідчать, що через дефіцит цинку організм стає більш схильним до вірусних інфекцій, і це впливає на різні аспекти імунної системи, включаючи клітини, які забезпечують неспецифічний та набутий імунітет. Очевидно, існує прямий вплив цинку на інфекційні агенти, оскільки він є важливим мінералом для вродженого імунітету (активності природних клітин-кілерів і вивільнення цитокінів) і виробництва антитіл. Крім того, цинк має антиоксидантні властивості та може впливати на стабільність мембран. Дослідження також вказують на можливий вплив цинку на розвиток і прогресію вірусних захворювань, включаючи зменшення тривалості та важкості захворювань.

Важливо зазначити, що цинк є структурним компонентом приблизно 750 факторів транскрипції «цинкових пальців» [11], що забезпечують транскрипцію генів, і є каталітичним компонентом приблизно 2000 ферментів, що охоплюють усі 6 класів (гідролази, трансферази, оксидоредуктази, лігази, ліази та ізомерази) [12]. Отже, цинк є біологічно необхідним для клітинних процесів, включаючи ріст і розвиток, а також синтез ДНК і транскрипцію РНК [13].

Zn також входить до складу кількох протівірусних ферментів, таких як протеази та полімерази. Він є кофактором для антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, також індукує синтез металотіонеїну, який є цистеїновим (збагаченим сульфгідрилом) білком, що захищає клітини від вільних радикалів, підтримуючи клітинний імунітет [14]. Крім того, він зменшує окиснювальний стрес, спричинений активними формами кисню, що утворюються внаслідок мітохондріальної дисфункції або під час вірусних інфекцій, керуючи вивільненням металотіонеїну [15]. Подібні дослідження засвідчили, що металотіонеїн діє як внутрішньоклітинний маркер окисного стресу та дисрегуляції важких металів [16]. Інші дослідження підтвердило, що цинк проявляє свою антиоксидантну активність за допомогою кількох механізмів, таких як стабілізація сульфгідрильних білків проти окиснення,

зменшення специфічного окиснювального пошкодження клітини та підвищення активації NF-κB [17]. Дослідження на тваринах виявили, що дефіцит цинку спричиняє втрату імунітету у вигляді атрофії тимуса, лімфопенії та дефектної реакції лімфоцитів [18]. Цинк зменшував кількість інфекцій верхніх дихальних шляхів, таких як пневмонія, риновірусна інфекція або віруси «застуди», включаючи вірус грипу [19]. Додавання цинку в дозі 75 мг/день зменшило тривалість симптомів застуди на 2 дні [20]. Zn успішно використовується проти кору [21], вірусу гепатиту С [16], ВІЛ [22], вірусів папіломи людини [23] і вірусу простого герпесу [24]. Незв'язані іони Zn мали протівірусні властивості, які перешкоджали реплікації риновірусу, SARS, коронавірусу та вірусу грипу [15]. Автори також зазначили, що протівірусні властивості цинку можуть бути зумовлені виробленням протівірусного інтерферону (INF-α та INF-γ), зниженням запалення та опосередкованим Т-клітинами імунітетом. Іони Zn відповідають за проліферацію, диференціювання та апоптоз клітин.

При імунodefіцитних станах, зокрема, таких як ВІЛ, цинк має значно виражений вплив на їх перебіг. Ретровіруси названі на честь їхньої здатності транскрибувати РНК у ДНК за допомогою їх унікальної зворотної транскриптази (ЗТ), що дає змогу інтегрувати ретровірусну ДНК у геном господаря. Потім інтегрований провірус може запроваджувати латентну інфекцію упродовж життя хазяїна і є основною перешкодою для стратегій лікування вірусу, особливо для ВІЛ [26]. Було досліджено, що катіони Zn^{2+} можуть витіснити іони Mg^{2+} з ВІЛ-1 ЗТ, сприяючи утворенню надмірно стабільного, але надто повільного та неефективного комплексу реплікації [27]. Було також показано, що цинк пригнічує протеазу ВІЛ-1 [28] і транскрипцію вірусу. Ефективність цинку проти ВІЛ-1 пояснюється інгібуванням транскрипції ДНК ВІЛ-1 в РНК [29].

Спостерігається прямий вплив цинку на реплікацію респіраторно-синцитіального вірусу (RSV) *in vitro*. Інгібування є концентраційно-залежним та специфічним. Наявність цинку на різних етапах вірусної реплікації навіть при найнижчій його концентрації 10 мкМ викликало 800-кратне зменшення вірусної активності. Кілька досліджень вивчали прямий інгібуючий ефект цинку на віруси, які інфікують дихальні шляхи людини, включаючи вірус HSV з оболонкою та риновірус без оболонки [30]. Механізм інгібування риновірусу, ймовірно, включає пряме зв'язування цинку з частинками вірусу [30]. Zn може блокувати зв'язування віріонів RSV з клітинною поверхнею, вписуючись у рецепторні ділянки на поверхні вірусу, таким чином запобігаючи прикріпленню до клітини. Крім того, цинк може блокувати активність протеази в риновірусі, запобігаючи розщепленню поліпептиду вірусу, необхідного для генерації окремих функціональних білків [31]. Zn-залежна металопептидаза STE24 є ще одним цинк-залежним білком, який може діяти як протівірусний білок широкого спектра дії. Цей білок є потужним інгібітором проникнення вірусу і може обмежувати активність багатьох вірусів, включаючи грип і лихоманку Ебола [32]. Експресія металопептидази необхідна для інтерферон-індукованої активності трансмембранного білка (IFITM). Цей білок може запобігти проникненню вірусу [32].

Також спостерігається взаємопов'язаний вплив цинку на різні типи вірусу грипу. Вірус грипу є відомим основним збудником гострого респіраторного захворювання, яке є надзвичайно заразним і передається від людини до людини повітряно-крапельним шляхом. Епітеліальні клітини дихальних шляхів є основною мішенню вірусу для атаки та реплікації. Кілька досліджень вивчали протівірусну дію цинку на інші респіраторні віруси. Реплікація грипу *in vitro* значно пригнічується додаванням іонофору цинку піролідін дитіокарбамату [33], можливо, через інгібування РНК-залежної РНК-полімерази (RdRp), як було запропоновано 30 років тому [34]. Подібно зв'язування та подовження матриці RdRp коронавіру-

су важкого гострого респіраторного синдрому (SARS) пригнічувалося Zn у клітинах Vero-E6 [35].

Позитивна роль цинку в противірусному захисті та регулюванні імунітету зумовила дослідження його впливу на протікання інфекції грипу. Показано, що наночастинки оксиду цинку мають противірусну дію лише після зараження клітин вірусом, що в кінцевому підсумку призводить до зниження титру вірусу [36]. Вважають, цинк здатний пригнічувати активність РНК-полімерази вірусу грипу [41]. Нещодавнє дослідження засвідчило, що білок цинкового пальця ZFP36L1 має противірусні властивості та може посилити противірусний захист господаря проти вірусу грипу А, послаблюючи виробництво вірусних білків, включаючи HA, M і NS [37].

На сьогодні є небагато наукових публікацій, що висвітлюють роль цинку в розвитку COVID-19. Прпускають, що цинк може послабити синтез РНК SARS-CoV і мати інгібуючий ефект на реплікацію цього вірусу [38]. Крім того, одне дослідження показало, що цинк може інгібувати папаїноподібну протеазу 2 (PLP2) SARS-CoV [39]. Цей фермент дуже важливий для вірулентності вірусу. Оскільки між геномами SARS-CoV і SARS-CoV-2 є багато подібностей, потрібно уважно вивчити вищезазначені результати щодо інфекції SARS-CoV-2. Дослідження пацієнтів із COVID-19 засвідчили, що рівень цинку в сироватці крові пацієнтів із COVID-19 був значно нижчим, ніж у здоровій контрольній групі. Результати цього дослідження показали, що частота ГРДС, тривалість перебування в лікарні та смертність зросли у пацієнтів з COVID-19 із дефіцитом цинку [40]. Дослідження вагітних жінок з COVID-19 виявило, що рівень цинку в сироватці крові у цих пацієнтів був значно знижений порівняно з контрольною групою. Крім того, повідомлялося про зворотну кореляцію між рівнями цинку та IL-6 у сироватці крові. Існує також зворотна кореляція між співвідношенням цинк/мідь і тяжкістю захворювання у вагітних жінок із COVID-19 [41]. Інше дослідження засвідчило, що нормальні рівні цинку та селенопротеїну Р були пов'язані з вищою виживаністю пацієнтів із COVID-19 [42]. За результатами деяких досліджень було встановлено, що цинк може бути ефективним у лікуванні COVID-19, підвищуючи дію таких препаратів, як гідроксихлорохін та азитроміцин. Дослідження 3473 пацієнтів із COVID-19 показали, що комбінація цинку та іонофору гідроксихлорохіну може знизити госпітальну смертність на 24 %; натомість сам по собі цинк або іонофор не може знизити смертність [43]. Ці багатообіцяючі клінічні спостереження виправдані роллю цинку у противірусному захисті та імунній регуляції в дихальних шляхах. Однак інше дослідження виявило, що сульфат цинку не мав істотного впливу на зниження внутрішньолікарняної смертності пацієнтів із COVID-19 [44].

Було проведено декілька досліджень щодо важливості противірусних цинкзалежних білків при інфекції SARS-CoV-2. Одне з досліджень показало, що антивірусний протеїн «цинкового пальця» (ZAP) може обмежувати SARS-CoV-2, націлюючись на динуклеотиди CpG у геномі вірусу [45].

Імовірно, що роль цинку в організмі людини полягає в антиоксидантній дії, захищаючи клітини від шкідливого впливу кисневих радикалів, які утворюються під час імунної відповіді на вплив різних патогенів [46]. Окрім цього, цинк регулює експресію металотіонеїну та металотіонеїноподібних білків з антиоксидантною активністю в лімфоцитах [47]. Концентрація Zn у мембранах клітин сильно залежить від дієтичного дефіциту цинку та його додавання [48]. Очевидно, що концентрація цинку в мембранах клітин важлива для збереження їхньої цілісності за участю недостатньо вивчених механізмів, включаючи зв'язування з тіолатними групами [46]. Важливо зазначити, що вивільнення цинку з тіолатних зв'язків може запобігти окисненню ліпідів [49]. Зокрема, окиснювальний стрес індукуює вивільнення цинку з металотіонеїнів як механізм зменшення активних форм кисню, що утворюються внаслідок мітохондріальної дисфункції або вірусної інфекції [49].

Окрім позитивного впливу цинку на імунні клітини людини, спостерігалось й несприятливе явище: у деяких ситуаціях іони Zn^{2+} сприяють розмноженню патогенів [48]. Надлишок цинку також може бути небезпечним через його імуносупресивну дію. У високих дозах він може проявляти імуносупресивний ефект через пригнічення функції лімфоцитів і продукції $IFN-\gamma$ [50]. Високі дози цинку негативно впливають на імунні клітини та демонструють зміни, подібні до тих, що спостерігаються при дефіциті цинку. Крім того, коли мононуклеари периферичної крові інкубуються з цинком *in vitro*, індукується вивільнення цитокінів, таких як інтерлейкіни $IL-1$ і $IL-6$, фактор некрозу пухлини- α , розчинний $IL-2R$ та інтерферон- γ . Ядерний антиген Епштейна-Барра 1 (EBNA1) необхідний для вірусу Епштейна-Барра для увічнення «наївних» В-клітин. Після зв'язування кластера з 20 спорідненими сайтами зв'язування, які називаються сімейством повторів, EBNA1 трансактивує промотори для генів EBV, які необхідні для «безсмертя». Відомо, що EBNA1 регулює транскрипцію вірусних генів. Результати роботи вказують на те, що цинк необхідний для EBNA1 для активації транскрипції. Це означає, що без достатньої кількості цинку транскрипційна активність EBNA1 порушується [51].

Варто згадати про незамінний мікроелемент – селен, його низький рівень в організмі людини пов'язують з підвищеним ризиком багатьох захворювань, зокрема вірусного походження. Останнім часом дослідження Se привертають значну увагу через його важливу роль в антиоксидантних селенопротеїнах для захисту від оксидативного стресу, ініційованого надлишком активних форм кисню (АФК) та активних форм азоту (АФА). Також розглядають роль цього мікроелемента в імунній відповіді, оскільки він підтримує функцію НК-клітин і лейкоцитів, збільшує вироблення антитіл, сприяє проліферації та диференціації Т-клітин та оптимізує як вроджений, так і набутий імунітет. Окремим цікавим зв'язком з вірусними захворюваннями є здатність селену впливати на реплікацію та трансляцію вірусного геному, його достатній вміст в організмі здатен знижувати рівень виникнення мутацій. На основі цих трьох основних механізмів ми розглянемо взаємозв'язок селену і доцільність його застосування під час лікування деяких вірусних патологій.

Розрізняють дві великі групи Se-вмісних білків: справжні селенопротеїни, в яких селеноцистеїн специфічно включений в один або більше пептидних ланцюгів, і білки, в яких селен-метіонін неспецифічно включений у пептидні ланцюги через витіснення метіоніну з його тРНК [52]. Окремі автори визнали селеноцистеїн 21-ю амінокислотою, і він утворює переважний залишок селенопротеїнів та селеноферментів у біологічних тканинах. Окиснювально-відновну активність селенопротеїнів можна охарактеризувати як таку, що бере участь у сигналізації в клітинах (тіоредоксинредуктази) або в захисті клітин від окиснювального пошкодження (наприклад, глутатіонпероксидази та протеїни K, R і W) [52]. Тіоредоксинредуктази використовують тіоредоксин (Trx) як субстрат для підтримки системи Trx/TrxR у відновленому стані для знешкодження шкідливого пероксиду водню. Також цей фермент опосередковано регулює клітинну активність, таку як проліферація, апоптоз та активація імунної відповіді [52].

На сьогодні ідентифіковано три типи впливу (дії) селену: цитозольну, мітохондріальну та специфічну для сперматозоїдів [53, 54]. Проте найбільшу активність серед селенвмісних ензимів проявляє глутатіонпероксидаза. У ссавців п'ять із семи вивчених глутатіонпероксидаз містять Se у формі селеноцистеїну ($GPx1-4$ і $GPx6$), а дві інші – в активному центрі зв'язану з цистеїном сірку у вигляді цистеїну [52]. GPx знешкоджують супероксид, пероксид водню, гідроксильні радикали, оксид азоту та пероксинітрит [55, 56]. Селенопротеїн K виконує антиоксидантну функцію в серці [57], але також міститься в скелетних м'язах, підшлунковій залозі, печінці та плаценті [58], R каталізує відновлення окисненого метіоніну і необхідний

для відновлення окиснених білків [59], функції W не визначені, проте він високо експресується в проліферуючих міобластах [60].

Як перша лінія захисту при респіраторних вірусних захворюваннях, епітеліальні бар'єри часто зазнають значних пошкоджень внаслідок вивільнення та продукції АФК. Завдяки своїм антиоксидантним функціям селеноферменти, такі як GPX, захищають епітеліальні бар'єри, відповідно в умовах дефіциту селену ця функція значно знижується. Аналогічно, антиоксидантні селенопротеїни захищають нейтрофіли [63]. Для вірусів грипу та COVID-19 характерною є мітохондріальна дисфункція, оскільки мітохондрії є важливим джерелом АФК через індукований вірусом витік електронів з дихального ланцюга [64, 65]. Хоча на сьогодні немає доказів того, що під час респіраторної вірусної інфекції зміна функції мітохондрій спричинена зниженням експресії селенопротеїнів, значна кількість даних вказує на те, що такі селенопротеїни, як GPX4, GPX1 і TXNRD1, мають вирішальне значення для підтримки функції мітохондрій та окиснювально-відновного гомеостазу. Також селенопротеїни здатні опосередковувати Т-клітинний імунітет, важливий для захисту організму при грипозній інфекції, через антиоксидантний механізм [61]. Крім того, при вірусі грипу дефіцит селеніту натрію призводить до апоптозу клітин хазяїна через шляхи регуляції гену p53 та MAPK і посилює вірусну цитотоксичність [62].

Наступний механізм дії Se полягає у впливі на імунну відповідь. Вважають, що підвищення рівня селенового статусу викликає імуностимулюючий ефект, який можна відстежити за широким спектром параметрів: проліферацією Т-лімфоцитів, активністю NK-клітин та функціонуванням вродженого імунітету [66].

Ще однією особливістю селену є вплив на запальну сигнальну здатність макрофагів. Активація макрофагів через асоційовані з патогеном молекулярні патерни, такі як ліпополісахарид, викликає окиснювальний стрес. Крім того, активація макрофагів запускає процес вивільнення цитокінових медіаторів і похідних арахідонової кислоти, таких як тромбоксан A_2 (TXA₂), простагландин E_2 (PGE₂) і D_2 (PGD₂). Достатньо добре вивчено механізм впливу на прикладі вірусу грипу в експерименті. При дефіциті селену в мишей значно підвищується рівень інтерлейкіну 6 (IL-6), але знижується рівень інтерферон-індукованого протеїну 10 (IP-10) [67]. В іншому дослідженні показано, що дефіцит Se збільшує рівень мРНК для цитокінів IL-4, IL-5, IL-10 та IL-13, водночас знижує рівень IL-2 та інтерферону-γ (IFN-γ) у мишей, інфікованих грипом. Це дозволило припустити, що підвищений рівень IL-4, 5, 10 є Th2-відповіддю, яка пригнічує генерацію CD8+ [68]. Отже, дефіцит Se знижує імунну відповідь на вірус грипу за участю цитокінів хазяїна і, навпаки, добавки селену сприяли продукції макрофагами фактора некрозу пухлин α (TNF-α) та інтерлейкіну-1-бета (IL1-β) [67].

Селен виступає у ролі імуномодулятора при ВІЛ інфекції. Вплив селену на хронічно інфіковані лінії Т-лімфоцитів і моноцитів *in vitro* перед впливом ФНП-α призводив до зниження індукції реплікації ВІЛ-1. Також було показано, що селен має позитивний вплив *in vitro* на продукцію інтерлейкіну-2 (IL-2) та експресію його рецептора, що призводить до утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів і природних кілерів [69]. Вплив селену на вірусний геном проявляється у підвищеному ризику мутацій. Було встановлено, що мутація E627K у субодиниці PB2 вірусу грипу, яка посилює реплікаційну здатність полімеразного комплексу, пов'язана з дефіцитом Se у хазяїна [68, 69]. За допомогою секвенування генів було виявлено 29 нуклеотидних мутацій у гені M1 вірусу грипу, отриманого від Se-дефіцитних мишей, які, можливо, прискорюють вірусний цикл росту і підвищують токсичність вірусу. Підвищений окиснювальний стрес, спричинений дефіцитом селену, який безпосередньо пошкоджує вірусну РНК, може бути одним із можливих механізмів цього явища. Зі свого боку, вірус, що викликає COVID-19, має схильну до помилок полімеразу, тому РНК може легко піддаватись мута-

ціям, а за умов зменшеної концентрації селену такі помилки трапляються значно частіше.

Висновки. Отже, дефіцит Fe в організмі знижує здатність імунної системи до ефективної боротьби з інфекціями. Це проявляється у зменшенні бактерицидної активності лімфоцитів і зниженні рівня інтерлейкіну-6, важливого цитокіну, що регулює імунну відповідь. Введення заліза у формі добавок може підвищувати або захищати від зараження бактеріями та вірусами, сприяючи підвищенню імунітету до інфекційних захворювань. Однак важливо враховувати, що неконтрольоване застосування може сприяти збільшенню доступності заліза для росту патогенних мікроорганізмів та підвищити ризик ускладнень вірусних інфекцій. Отже, збалансоване використання заліза є ключовим фактором для збереження здоров'я і підтримки оптимального функціонування імунної системи.

Zn, незамінний мікроелемент, впливає на протівірусну імунну відповідь та розмноження вірусу в організмі людини. Представлені клінічні дані вказують на важливість адекватного рівня цинку для запобігання респіраторним вірусним інфекціям. Очевидно, що цинк порушує розмноження та інфекційність деяких вірусів. Враховуючи це, ймовірно, що застосування цинку в терапевтичних дозах і в правильній формі має потенціал для суттєвого покращення перебігу захворювання як при хронічних, так і гострих вірусних інфекціях. Наведені дані вказують на те, що цинк є важливим мікроелементом для активації або структурної стабілізації великої кількості ферментів і факторів транскрипції, а також для імунної та антиоксидантної відповіді. Добавки та оптимальне споживання цинку відновлюють нормальну імунну відповідь і знижують ризик інфекцій. Проте оптимальна імуностимулююча доза цинку не визначена. Водночас було доведено, що надмірна кількість цинку може бути небезпечною через його імуносупресивну дію. Саме тому додаткове застосування цинку в терапевтичних цілях потрібно контролювати та враховувати всі ризики.

Se відіграє роль однієї з найсуттєвіших ланок антиоксидантного захисту за рахунок включення до структур Se-вмісних білків і формування тіоредоксинредуктази та глутатіонпероксидази. У протівірусній активності селену окрім антиоксидантної активності також відіграє роль модуляція імунної відповіді через опосередковану активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів, NK-клітин і функцію вродженого імунітету, що підтверджено дослідниками при вивченні вірусу грипу та SARS-CoV на популяції мишей. Заключним фактом вважають ефект впливу на різновидність вірусних мутацій, що доведено мутацією E627K в субодиниці PB2 вірусу грипу, яка посилює реплікаційну здатність полімеразного комплексу, пов'язану з дефіцитом Se у хазяїна. Добавки та оптимальне споживання селену відновлюють нормальну імунну відповідь і безперечно мають тенденцію до зниження активності перебігу багатьох вірусних захворювань. Проте оптимальна імуностимулююча доза селену не визначена.

Наведений огляд не закликає до включення заліза, цинку та селену в протоколи лікування, а підкреслює важливість індивідуального підходу до призначення додаткових мікроелементів з урахуванням медичних показників і ризиків ускладнень та базового їх рівня в організмі пацієнтів.

ПОСИЛАННЯ

1. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2019 Dec;1866(12):118535. doi:10.1016/j.bbamcr.2019.118535.
2. Arezes J, Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematology*. 2015 May;37(S1):92-8. 2. doi:10.1111/ijlh.12358.
3. Kayani KF, Shatery OBA, Mustafa MS, Alshatteri AH, Mohammed SJ, Aziz SB. Environmentally sustainable synthesis of whey-based carbon dots for ferric ion detection in human serum and water samples: evaluating the greenness of the method. *RSC Adv*. 2024;14(8):5012-21. doi:10.1039/d3ra08680a.

4. Skalny AV, Timashev PS, Aschner M, Aaseth J, Chernova LN, Belyaev VE, et al. Serum Zinc, Copper, and Other Biometals Are Associated with COVID-19 Severity Markers. *Metabolites*. 2021 Apr 15;11(4):244. doi:10.3390/metabo11040244.
5. Lu Y, Chen L, Liang X, Liu X, Gao M, Wang Q, et al. Association between iron status and the risk of adverse outcomes in COVID-19. *Clinical Nutrition*. 2021 May;40(5):3462-9. doi:10.1016/j.clnu.2020.11.033.
6. Armitage AE, Stacey AR, Giannoulatou E, Marshall E, Sturges P, Chatha K, et al. Distinct patterns of hepcidin and iron regulation during HIV-1, HBV, and HCV infections. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Aug 19;111(33):12187-92. doi:10.1073/pnas.1402351111.
7. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2012 Mar;1820(3):403-10. doi:10.1016/j.bbagen.2011.07.014.
8. Vishnu J, Kesavan P, Shankar B, Dembińska K, Swiontek Brzezinska M, Kaczmarek-Szczepańska B. Engineering Antioxidant Surfaces for Titanium-Based Metallic Biomaterials. *JFB*. 2023 Jun 29;14(7):344. doi:10.3390/jfb14070344.
9. Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients*. 2019 Sep 22;11(10):2273. doi:10.3390/nu11102273.
10. Gao H, Dai W, Zhao L, Min J, Wang F. The Role of Zinc and Zinc Homeostasis in Macrophage Function. *Journal of Immunology Research*. 2018 Dec 6;2018:1-11. doi:10.1155/2018/6872621.
11. Lambert SA, Jolma A, Campitelli LF, Das PK, Yin Y, Albu M, et al. The Human Transcription Factors. *Cell*. 2018 Feb;172(4):650-656. doi:10.1016/j.cell.2018.01.029.
12. Almeida BC, Kaczmarek JA, Figueiredo PR, Prather KLJ, Carvalho ATP. Transcription factor allosteric regulation through substrate coordination to zinc. *NAR Genomics and Bioinformatics*. 2021 Apr 9;3(2):450-52. doi:10.1093/nargab/lqab033.
13. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp*. 2008 Feb;56(1):15-30. doi:10.1007/s00005-008-0003-8.
14. Ashok UP, Kollur SP, Anil N, Arun BP, Jadhav SN, Sarsamkar S, et al. Preparation, Spectroscopic Characterization, Theoretical Investigations, and In Vitro Anticancer Activity of Cd(II), Ni(II), Zn(II), and Cu(II) Complexes of 4(3H)-Quinazolinone-Derived Schiff Base. *Molecules*. 2020 Dec 16;25(24):5973. doi:10.3390/molecules25245973.
15. Alpert PT. The Role of Vitamins and Minerals on the Immune System. *Home Health Care Management & Practice*. 2017 Aug;29(3):199-202. doi:10.1177/1084822317713300.
16. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The Role of Micronutrients in the Infection and Subsequent Response to Hepatitis C Virus. *Cells*. 2019 Jun 17;8(6):603. doi:10.3390/cells8060603.
17. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacol*. 2017 Feb;25(1):11-24. doi:10.1007/s10787-017-0309-4.
18. Roy A, Sarkar B, Celik C, Ghosh A, Basu U, Jana M, et al. Can concomitant use of zinc and curcumin with other immunity-boosting nutraceuticals be the arsenal against COVID-19?. *Phytotherapy Research*. 2020 Oct;34(10):2425-8. doi:10.1002/ptr.6766.
19. Razzaque MS. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance?. *Tohoku J Exp Med*. 2020;251(3):175-81. doi:10.1620/tjem.251.175.
20. Rossi RE, Chen J, Caplin ME. The Role of Diet and Supplements in the Prevention and Progression of COVID-19: Current Knowledge and Open Issues. *Prev Nutr Food Sci*. 2022 Jun 30;27(2):137-49. doi:10.3746/pnf.2022.27.2.137.
21. Awotiwon AA, Oduwole O, Sinha A, Okwundu CI. Zinc supplementation for the treatment of measles in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Jun 20;2017(6):540-46. doi:10.1002/14651858.cd011177.pub3.
22. Shah KK, Verma R, Oleske JM, Scolpino A, Bogden JD. Essential trace elements and progression and management of HIV infection. *Nutrition Research*. 2019 Nov;71:21-9. doi:10.1016/j.nutres.2019.08.001.
23. Łazarczyk M, Pons C, Mendoza J, Cassonnet P, Jacob Y, Favre M. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *The Journal of Experimental Medicine*. 2008 Jan 21;205(1):35-42. doi:10.1084/jem.20071311.
24. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Advances in Nutrition*. 2019 Jul;10(4):696-710. doi:10.1093/advances/nmz013.
25. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*. 2012 Apr;86(4):521-34. doi:10.1007/s00204-011-0775-1.
26. Klemm V, Mitchell J, Cortez-Jugo C, Cavalieri F, Symonds G, Caruso F, et al. Achieving HIV-1 Control through RNA-Directed Gene Regulation. *Genes*. 2016 Dec 7;7(12):119. doi:10.3390/genes7120119.
27. Fenstermacher KJ, DeStefano JJ. Mechanism of HIV Reverse Transcriptase Inhibition by Zinc. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 Nov;286(47):40433-42. doi:10.1074/jbc.m111.289850.
28. ZKumar S, Ansari S, Narayanan S, Ranjith-Kumar CT, Surjit M. Antiviral activity of zinc against hepatitis viruses: current status and future prospects. *Front Microbiol*. 2023 Oct;14(43):893-904. doi:10.3389/fmicb.2023.1218654.

29. Wolfgruber S, Rieger J, Cardozo O, Punz B, Himly M, Stingl A, et al. Antiviral Activity of Zinc Oxide Nanoparticles against SARS-CoV-2. *IJMS*. 2023 May 8;24(9):8425. doi:10.3390/ijms24098425.
30. Suara RO, Crowe JE. Effect of Zinc Salts on Respiratory Syncytial Virus Replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Mar;48(3):783-90. doi:10.1128/aac.48.3.783-790.2004.
31. Khan NA, Singla M, Samal S, Lodha R, Medigeshi GR. Respiratory Syncytial Virus-Induced Oxidative Stress Leads to an Increase in Labile Zinc Pools in Lung Epithelial Cells. *mSphere*. 2020 Jun 24;5(3). doi:10.1128/msphere.00447-20.
32. Ishida T. Review on The Role of Zn²⁺ Ions in Viral Pathogenesis and the Effect of Zn²⁺ Ions for Host Cell-Virus Growth Inhibition. *AJBSR*. 2019 Mar 21;2(1):28-37. doi:10.34297/ajbsr.2019.02.000566.
33. Rani I, Goyal A, Bhatnagar M, Manhas S, Goel P, Pal A, et al. Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. *Nutrition Research*. 2021 Aug;92:109-28. doi:10.1016/j.nutres.2021.05.008.
34. Hao H, Han T, Xuan B, Sun Y, Tang S, Yue N, et al. Dissecting the Role of DDX21 in Regulating Human Cytomegalovirus Replication. *J Virol*. 2019 Dec;93(24).doi:10.1128/JVI.01222-19.
35. Ghaffari H, Tavakoli A, Moradi A, Jabarraei A, Bokharaei-Salim F, Zahmatkeshan M, et al. Inhibition of H1N1 influenza virus infection by zinc oxide nanoparticles: another emerging application of nanomedicine. *J Biomed Sci*. 2019 Dec;26(1). doi:10.1186/s12929-019-0563-4.
36. Lin R, Huang C, Liu P, Lin I, Huang Y, Chen A, et al. Zinc finger protein ZFP36L1 inhibits influenza A virus through translational repression by targeting HA, M and NS RNA transcripts. *Nucleic Acids Research*. 2020 Jun 18. doi:10.1093/nar/gkaa458
37. Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open*. 2017 May;8(5):205427041769429. doi:10.1177/2054270417694291.
38. Han Y, Chang G, Juo C, Lee H, Yeh S, Hsu JT, et al. Papain-Like Protease 2 (PLP2) from Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV): Expression, Purification, Characterization, and Inhibition. *Biochemistry*. 2005 Aug 1;44(30):10349-59. doi:10.1021/bi0504761.
39. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Nov;100:343-9. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.014.
40. Anuk AT, Polat N, Akdas S, Erol SA, Tanacan A, Biriken D, et al. The Relation Between Trace Element Status (Zinc, Copper, Magnesium) and Clinical Outcomes in COVID-19 Infection During Pregnancy. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Oct;199(10):3608-17. doi:10.1007/s12011-020-02496-y.
41. Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, Seibert L, Cherkezov A, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biology*. 2021 Jan;38:101764. doi:10.1016/j.redox.2020.101764.
42. Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S, Liu M, Lewis A, de Havenon A, et al. Treatment with Zinc is Associated with Reduced In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients: A Multi-Center Cohort Study. *Res Sq*. 2020 Oct 26. doi:10.21203/rs.3.rs-94509/v1.
43. Yao JS, Paguio JA, Dee EC, Tan HC, Moulick A, Milazzo C, et al. The Minimal Effect of Zinc on the Survival of Hospitalized Patients With COVID-19. *Chest*. 2021 Jan;159(1):108-11. doi:10.1016/j.chest.2020.06.082.
44. Nchioua R, Kmiec D, Müller JA, Conzelmann C, Groß R, Swanson CM, et al. SARS-CoV-2 Is Restricted by Zinc Finger Antiviral Protein despite Preadaptation to the Low-CpG Environment in Humans. *mBio*. 2020 Oct 27;11(5). doi:10.1128/mbio.01930-20.
45. Ko M, Kim HW, Park SH, Park J, Kim S, Lee MJ. The role of zinc sulfate in enhancing cellular and humoral immune responses to foot-and-mouth disease vaccine. *Virus Research*. 2023 Oct;335:199189. doi:10.1016/j.virusres.2023.199189.
46. Prasad AS. Zinc in Human Health: Effect of Zinc on Immune Cells. *Mol Med*. 2008 May;14(5-6):353-7. doi:10.2119/2008-00033.prasad.
47. Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immun Ageing*. 2009 Dec;6(1). doi:10.1186/1742-4933-6-9.
48. Lachance PA, Nakat Z, Jeong W. Antioxidants: an integrative approach. *Nutrition*. 2001 Oct;17(10):835-8. doi:10.1016/s0899-9007(01)00636-0.
49. Ibs K, Rink L. Zinc-Altered Immune function. *The Journal of Nutrition*. 2003 May;133(5):1452S-1456S. doi:10.1093/jn/133.5.1452s.
50. Aras S, Singh G, Johnston K, Foster T, Aiyar A. Zinc Coordination Is Required for and Regulates Transcription Activation by Epstein-Barr Nuclear Antigen 1. *PLoS Pathog*. 2009 Jun 12;5(6):e1000469. doi:10.1371/journal.ppat.1000469.
51. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From Selenium to Selenoproteins: Synthesis, Identity, and Their Role in Human Health. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2007 Jul;9(7):775-806. doi:10.1089/ars.2007.1528.
52. Behne D, Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins. *Annu Rev Nutr*. 2001 Jul;21(1):453-73. doi:10.1146/annurev.nutr.21.1.453.
53. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Radical Biology and Medicine*. 2001 Dec;31(11):1287-312. doi:10.1016/s0891-5849(01)00724-9.

54. Gromer S, Urig S, Becker K. The thioredoxin system – From science to clinic. *Medicinal Research Reviews*. 2004 Jan;24(1):40-89. doi:10.1002/med.10051.
55. Klotz L, Kröncke K, Buchczyk DP, Sies H. Role of Copper, Zinc, Selenium and Tellurium in the Cellular Defense against Oxidative and Nitrosative Stress. *The Journal of Nutrition*. 2003 May;133(5):1448S-1451S. doi:10.1093/jn/133.5.1448S.
56. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006 Mar;160(1):1-40. doi:10.1016/j.cbi.2005.12.009.
57. Lu C, Qiu F, Zhou H, Peng Y, Hao W, Xu J, et al. Identification and characterization of selenoprotein K: An antioxidant in cardiomyocytes. *FEBS Letters*. 2006 Oct 2;580(22):5189-97. doi:10.1016/j.febslet.2006.08.065.
58. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, et al. Characterization of Mammalian Selenoproteomes. *Science*. 2003 May 30;300(5624):1439-43. doi:10.1126/science.1083516.
59. Kim H, Gladyshev VN. Methionine Sulfoxide Reduction in Mammals: Characterization of Methionine-R-Sulfoxide Reductases. *MBoc*. 2004 Mar;15(3):1055-64. doi:10.1091/mbc.e03-08-0629.
60. Loflin J, Lopez N, Whanger PD, Kiousi C. Selenoprotein W during development and oxidative stress. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2006 Oct;100(10):1679-84. doi:10.1016/j.jinorgbio.2006.05.018.
61. Shrimali RK, Irons RD, Carlson BA, Sano Y, Gladyshev VN, Park JM, et al. Selenoproteins Mediate T Cell Immunity through an Antioxidant Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*. 2008 Jul;283(29):20181-5. doi:10.1074/jbc.M802559200.
62. 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):8002-7. doi:10.1039/c9ra09524a.
63. Köse SA, Naziroğlu M. Selenium Reduces Oxidative Stress and Calcium Entry Through TRPV1 Channels in the Neutrophils of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Biol Trace Elem Res*. 2014 May;158(2):136-42. doi:10.1007/s12011-014-9929-3.
64. Kim S, Kim M, Park DY, Chung HJ, Kim C, Yoon J, et al. Mitochondrial reactive oxygen species modulate innate immune response to influenza A virus in human nasal epithelium. *Antiviral Research*. 2015 Jul;119:78-83. doi:10.1016/j.antiviral.2015.04.011.
65. Shi C, Qi H, Boularan C, Huang N, Abu-Asab M, Shelhamer JH, et al. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-9b Suppresses Innate Immunity by Targeting Mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 Signalingosome. *The Journal of Immunology*. 2014 Sep 15;193(6):3080-9. doi:10.4049/jimmunol.1303196.
66. Shi C, Qi H, Boularan C, Huang N, Abu-Asab M, Shelhamer JH, et al. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-9b Suppresses Innate Immunity by Targeting Mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 Signalingosome. *The Journal of Immunology*. 2014 Sep 15;193(6):3080-9. doi:10.4049/jimmunol.1303196.
67. Jaspers I, Zhang W, Brighton L, Carson J, Styblo M, Beck M. Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007 Jun 15;42(12):1826-37. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.017.
68. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996 Oct 31;383(6603):787-93. doi:10.1038/383787a0.
69. Johnson VJ, Tsunoda M, Sharma RP. Increased Production of Proinflammatory Cytokines by Murine Macrophages Following Oral Exposure to Sodium Selenite But Not to Seleno-L-Methionine. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2000 Aug 1;39(2):243-50. doi:10.1007/s002440010101.