



Йод і селен як противірусні агенти: потенційні помічники в боротьбі із SARS-CoV-2 та COVID-19

Йод і селен пов'язані між собою завдяки ефектам, які вони чинять на функцію щитоподібної залози, а їхні противірусні властивості можуть допомогти в боротьбі із SARS-CoV-2. Розчин повідон-йоду продемонстрував *in vitro* свої віроцидні властивості проти SARS-CoV і MERS-CoV, які спричинили попередні коронавірусні епідемії. Оскільки повідон-йод показав значну ефективність в інактивації SARS-CoV-2 *in vitro*, 0,5% розчин повідон-йоду використовується для промивань носоглотки у відділеннях інтенсивної терапії, стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Проте тривале використання розчину повідон-йоду може негативно вплинути на функцію щитоподібної залози (особливо якщо надлишкове надходження йоду супроводжується дефіцитом селену). Селен є тиреоїдопротектором: за надмірної експозиції до йоду утворюється значна кількість пероксиду водню, котрий утилізується за допомогою глутатіонпероксидази, що містить у своєму складі селен. Окрім того, селен допомагає в боротьбі з багатьма вірусними захворюваннями. Обсерваційні дослідження продемонстрували асоціацію між високим уживанням селену та кращими наслідками коронавірусної хвороби (COVID-19), й навпаки: селенодефіцит асоційований з вищою смертністю від цього захворювання. *In vitro* доведено, що SARS-CoV-2 знижує продукцію селенопротеїнів, які захищають від вірусних захворювань. Отже, рекомендовано дотримуватися адекватного вживання селену (особливо для країн із низьким або пограничним селеновим статусом у населення). Для медичних працівників із цих країн, які застосовують повідон-йод для дезінфекції, рекомендується додаткове вживання селену в помірних дозах (наприклад, 100 мкг/добу).

Потенційна ефективність місцевих антисептиків у зниженні вірусного навантаження та передачі SARS-CoV-2

Оскільки на початкових етапах коронавірусної інфекції горло та слинні залози є основними сайтами вірусної реплікації та трансмісії, оральні антисептики можуть бути ефективними противірусними агентами (Meister, Brüggemann, Todt et al.). Особливо релевантними ці дані є для стоматологів і щелепно-лицевих хірургів, урахувавши особливості їхньої роботи, як-от невелика відстань від носоглотки пацієнтів і використання приладів, які генерують аерозоль. У своєму дослідженні Meister і співавт. оцінили віроцидну активність 8 розчинів для полоскання рота (в т. ч. відомих противірусних агентів, як-от перекис водню та хлоргексидин) щодо 3 штамів SARS-CoV-2 в середовищі, схожому на назофарингеальний секрет [2]. Для трьох із досліджуваних розчинів, а саме для комбінації еквалінію хлориду та бензалконію хлориду, етанолу з ефірними оліями й 1,0% повідон-йоду, 30-секундна експозиція значно сприяла інактивації SARS-CoV-2. Ці розчини зменшили вірусну інфекційну здатність майже на 3 рівні (порівняно з початковим); log скорочення для 3 досліджуваних штамів – >3,11; >2,78 та >2,61. Отже,

за результатами цієї роботи полоскання рота дезінфікувальними розчинами може значно знизити вірусне навантаження слини та зменшити передачу вірусу.

Повідон-йод як антисептичний агент у боротьбі з коронавірусами, зокрема із SARS-CoV-2

У публікації Kirk-Bayley та співавт. припущено, що 0,5% розчин повідон-йоду як назальний спрей і розчин для полоскання рота та горла може бути ефективним *in vivo* проти SARS-CoV-2, а отже, знижувати перехресне інфікування між пацієнтами й медичними працівниками [2]. Це може бути важливим не тільки в разі взаємодії медичного персоналу та госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, а й для зменшення передачі інфекції між асимптоматичними хворими на COVID-19 і медичними працівниками, котрі за специфікою роботи тісно взаємодіють із ротом і носом пацієнтів, – стоматологами, щелепно-лицевими хірургами, отоларингологами, офтальмологами, анестезіологами.

За даними Kirk-Bayley та співавт., повідон-йод має більшу віроцидну активність, аніж інші поширені антисептичні агенти, в т. ч. хлоргексидин і бензалконію хлорид. У багатьох публікаціях було доведено, що повідон-йод є ефективним *in vitro*

для знешкодження коронавірусів, задіяних у попередніх епідеміях SARS і MERS [2, 5-7].

Численні дослідження *in vitro* довели, що повідон-йод (навіть у невисокій концентрації 0,5%) має швидкий і потужний віроцидний ефект проти SARS-CoV-2 [1, 8, 9]. Frank і співавт. провели огляд літератури щодо використання повідон-йоду та дійшли висновку, що він є безпечним для обробки носової порожнини в концентрації до 1,25%, а також ротової порожнини – до 2,5% (тривалістю до 5 міс) [10]. Деякі групи дослідників рекомендують застосування 0,5% розчину повідон-йоду серед медичних працівників і пацієнтів на додачу до звичних засобів особистого захисту з метою мінімізації ризику поширення COVID-19 [2, 11-13]. На момент підготовки оригінальної публікації було зареєстровано 2 рандомізовані дослідження, що мають на меті зменшення вірусного навантаження в підтверджених хворих на COVID-19 за допомогою використання противірусних агентів, у т. ч. PVP-I, як назальних спреїв та орофарингеальних промивань [1].

Ризики використання повідон-йоду як топічного антисептика. Ефекти надлишкового вживання йоду

Часте застосування 0,5% розчину повідон-йоду як назального

спрею, а також для полоскання рота та глотки може становити ризик передозування йодом. Максимальна денна доза йоду, рекомендована Kirk-Bayley та співавт., становить 3,52 мг/добу, що більш ніж утричі перевищує встановлену в США переносиму верхню межу споживання йоду (1,100 мкг/добу), та є майже в 6 разів більшою за верхню межу в 600 мкг/добу, визначену Європейським агентством із безпеки харчової продукції (EFSA). Звісно, за топічного застосування споживатиметься не вся зазначена доза, а лише її частина; в будь-якому разі для медичних працівників, які стикаються з високими рівнями йоду протягом декількох тижнів або місяців, рекомендований моніторинг функції щитоподібної залози. Необхідно також звернути увагу на те, що надлишковий йод виводиться здебільшого нирками, а отже, профілактичне застосування йодовмісних розчинів може бути протипоказане особам із недостатньою функцією нирок [16].

Йод, необхідний для біосинтезу тиреоїдних гормонів тироксину (T₄, прогормон) і трийодтироніну (T₃, активна форма), надходить до щитоподібної залози за допомогою натрій-йодидного симпортера (NIS) [20]. 1-2-денне надходження в організм високих доз йоду зумовлює інгібування синтезу тиреоїдних



Природна форма селену для ефективного усунення його дефіциту

Склад: 1 таблетка містить: основна речовина: L-селенометіоніну – 250 мкг (відповідає 100 мкг селену); допоміжні речовини. **Рекомендації щодо застосування:** СЕЛЕНОРМ рекомендується як додаткове джерело селену з метою усунення його дефіциту в організмі. Застосування у складі L-селенометіоніну забезпечує високий рівень засвоєння селену організмом. **Спосіб застосування:** дорослим по 1 таблетці 1 раз на добу під час або після прийому їжі. **Виробник:** ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ» (Україна). Дієтична добавка.

www.omnifarma.com.ua

гормонів (ефект Вольфа-Чайкова). Цей феномен, який запобігає надлишковому синтезу гормонів щитоподібної залози, реалізується через інактивацію натрій-йодидних симпортерів на плазматичній мембрані, а також залежить від продукції активних форм кисню [22]. Пригнічувальний ефект надлишків йоду на транспорт йодидів через NIS може бути спричинений пероксидом водню (H_2O_2); для запобігання цьому ефекту можуть бути використані поглиначі активних форм кисню [22]. Короткотривале вживання надлишкового йоду в кількостях, які всього на один рівень величин перевищують нормальні значення (наприклад, 1500 мкг/добу замість 150 мкг/добу), може спричинити інактивацію натрій-йодидних симпортерів на плазматичній мембрані. Гостра фаза ефекту Вольфа-Чайкова може тривати до кількох днів, але синтез тиреоїдних гормонів може відновитися, коли концентрація неорганічного йоду в щитоподібній залозі знизиться внаслідок інактивації NIS [21]. Незважаючи на вищезазначене, в деяких осіб відновлення функції щитоподібної залози після впливу високих доз йодиду не відбувається; з'являється клінічний або субклінічний гіпотиреоз.

Споживання надлишкових (але менших за вищезазначені) доз йодиду підвищує ризик автоімунного тиреоїдиту, зокрема, через значну імуногенність збагаченого йодом тиреоглобуліну; підвищену в умовах надлишку йоду експресію молекули міжклітинної адгезії-1, що зумовлює підсилену інфільтрацію мононуклеарів і запалення. Іншими факторами впливу надлишкового йоду є підвищена продукція Т-17 хелперів, інгібування дозрівання Т-регуляторних клітин та аномальна експресія апоптоз-індукувального ліганду на тироцитах. Отже, для зниження ризику автоімунного тиреоїдиту вживання йоду не має перевищувати рекомендовані рівні: 600 мкг/добу згідно з настановами EFSA, а також 1100 мкг/добу згідно з даними Інституту медицини США [14].

Селен як тиреопротектор за надмірного надходження йоду

Щитоподібна залоза має найбільший уміст селену серед усіх тканин людського організму, зокрема в складі селенопротеїнів, глутатіонпероксидази [40, 42, 43]. Приєднання йоду до тирозилових залишків тиреоглобуліну, а також H_2O_2 -залежне об'єднання йодованих тирозилових залишків з утворенням йодотиронінів Т4 та Т3 каталізується тиреопероксидазою (ТПО). Якщо надлишкове надходження йоду опосередковано через продукцію активних форм кисню блокує NIS, пероксид водню, не задіяний у синтезі гормонів, накопичується в колоїдному

просвіті та може спричинити ушкодження тканин щитоподібної залози [22]. Підсиленна продукція та секреція в колоїдний просвіт селеновмісної позаклітинної глутатіонпероксидази (GPX3) допомагає нейтралізувати H_2O_2 . Для додаткового захисту клітинних мембран і внутрішньоклітинних компартментів від перекису водню необхідні інші селенопротеїни та селенозалежні ферменти TXNRD [20].

В умовах доволі високого споживання йоду (наприклад, у Китаї після введення загального йодування солі [24]) вищі рівні сироваткового селену були асоційовані зі значно меншими шансами розвитку гіпотиреозу, в т. ч. субклінічного, дифузного зоба й автоімунного тиреоїдиту [45]. Численні дослідження також продемонстрували зниження титру антитіл до ТПО (які відповідають за розвиток автоімунного тиреоїдиту Хашімото) при вживанні добавок із селеном [40, 41].

Противірусний вплив селену в боротьбі із SARS-CoV-2

Додаткове вживання селену має доведені клінічні переваги в розрізі багатьох вірусних інфекцій. Так, у разі ВІЛ-інфекції встановлена негативна кореляція між уживанням селену та смертністю [50, 51]. Описаний протекторний ефект селену щодо розвитку раку печінки при вірусному гепатиті В [52], а також у пацієнтів з епідемічною геморагічною лихоманкою, котрі були успішно проліковані селенітом натрію перорально, з 80% зниженням смертності [46, 53]. Можна зробити висновок, що вживання чи дефіцит селену є важливим фактором перебігу вірусних захворювань через його імуномодуляторні ефекти та вплив (особливо в разі дефіциту) на мутації й еволюцію вірусів [48, 49].

Наразі вже є дані про зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 та зниженням рівнів селенопротеїнів. Так, інфікування культури клітин Vero E6 коронавірусом SARS-CoV-2 значно знижувало рівні експресії деяких селенопротеїнів, збільшуючи при цьому експресію прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 [54].

Аналіз кумулятивних даних щодо COVID-19 у китайських містах станов на 18 лютого 2020 р. виявив позитивний зв'язок між часткою реконвалесцентів і вживанням селену в популяції, а також вищу смертність у селенодефіцитних регіонах [56]. Дослідження, проведене в Німеччині, довело виражений дефіцит загального сироваткового селену та зниження концентрації селенопротеїну Р у хворих на COVID-19 (порівняно з референсними даними) [57]. Вміст селену був значно вищим у зразках плазми від пацієнтів, які вижили, ніж у померлих (Se: $53,3 \pm 16,2$ vs $40,8 \pm 8,1$ мкг/л; селенопротеїн Р: $3,3 \pm 1,3$ vs $2,1 \pm 0,9$ мг/л) [57].

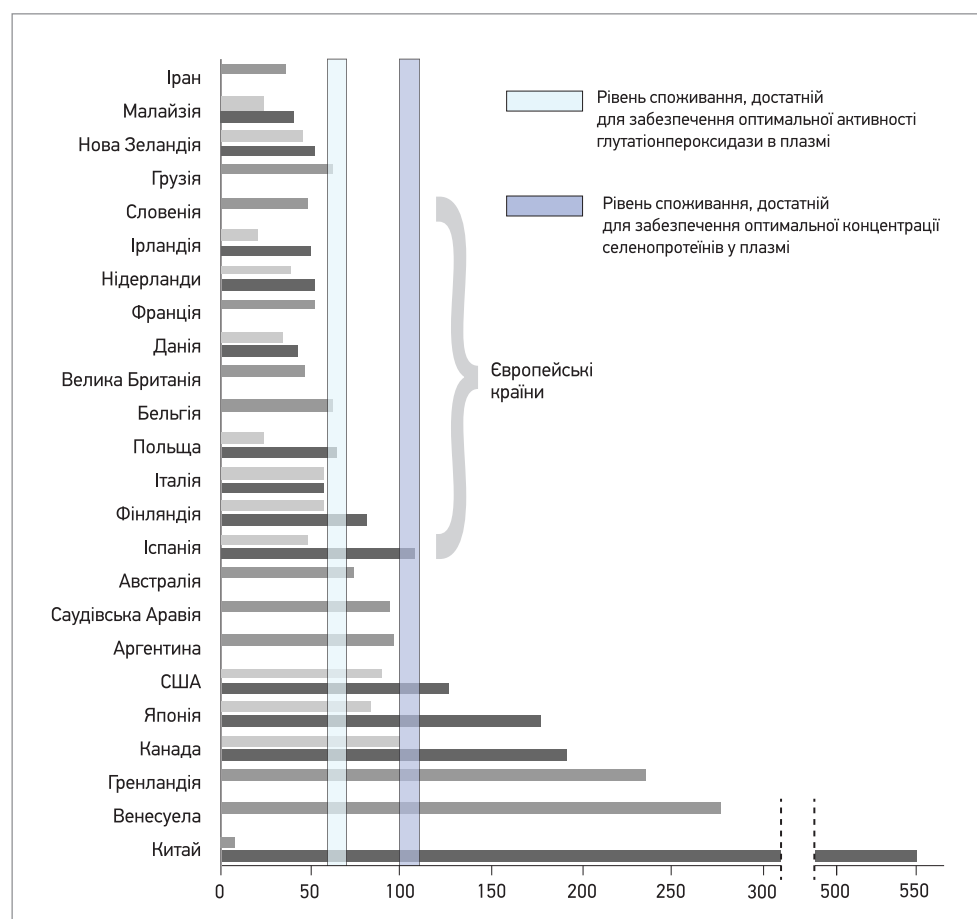


Рис. Рівень споживання селену в різних країнах на основі даних, опублікованих із 2000 р.

Рекомендовані рівні вживання селену та селеновий статус популяції різних країн

Рівні вживання селену та рекомендовані нормативні значення у світі значно різняться між собою. Американські дієтичні норми (RDA) рекомендують уживання селену до 55 мкг/добу, тоді як за британськими рекомендаціями (RNI) для дорослих чоловіків цільове споживання становить 75 мкг/добу, а для жінок – 60 мкг/добу. Значна частка європейської популяції не отримує достатньої кількості селену: за даними останнього британського Національного дослідження дієти та харчування (2014-2016), 47% жінок і 25% чоловіків не досягають навіть нижнього референтного рівня споживання – 40 мкг/добу [49, 50] (рис.). Рівні вживання селену варіюють залежно від кількості та якості збагачених селеном продуктів харчування в дієті, як-от морепродукти, м'ясо та птиця.

Вживання добавок селену для осіб, які використовують повідон-йод із метою профілактики COVID-19

Ураховуючи вищезазначене (тиреопротекторні властивості селену в умовах надлишкового надходження йоду та потенційну ефективність селену в боротьбі з вірусними захворюваннями, в т. ч. COVID-19), автори публікації рекомендують медичному персоналу та пацієнтам, які часто використовують назальні спреї та полоскання розчином повідон-йоду, додатково отримувати селен у таких дозуваннях, які дадуть змогу досягти загального рівня споживання селену в 100-200 мкг/добу. Рекомендована максимальна доза (200 мкг/добу) не є токсичною; в деяких країнах таке споживання досягається природним

шляхом із продуктів харчування. Безпечна верхня межа вживання селену встановлена на рівні 400 мкг/добу [58]. У рамках рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного в Данії (країна з рівнем уживання селену за нижньою межею норми), здорові добровольці похилого віку отримували селен у кількості 200 мкг/добу протягом 5 років і не продемонстрували розвитку побічних явищ (порівняно з групою плацебо) [62].

ВИСНОВКИ

Повідон-йод, який доведено має потужні віроцидні властивості щодо SARS-CoV-2, широко використовується як назальний спрей і для полоскання рота та горла з метою зниження рівнів інфікування серед медичного персоналу та пацієнтів. Однак тривале надходження надлишкового йоду в організм може спричинити негативні наслідки з боку щитоподібної залози, як-от гіпотиреоз, дифузний зоб й автоімунний тиреоїдит. Для осіб, які часто та/або тривало застосовують розчини повідон-йоду для місцевої профілактики, важливим є моніторинг функції щитоподібної залози. Також доцільним може бути вживання добавок селену, оскільки він є не лише противірусним та імуномодулювальним агентом із доведеною ефективністю проти SARS-CoV-2 та COVID-19, а й важливим фактором захисту щитоподібної залози, в т. ч. від несприятливих ефектів надлишкового надходження йоду та вільних радикалів кисню. Для медичних працівників і пацієнтів оптимальним вважається споживання селену на рівні 100-200 мкг/добу.

За матеріалами: Rayman M.P. Iodine and selenium as antiviral agents: potential relevance to SARS-CoV-2 and COVID-19. Archives Oral Maxillofac. Surg. 2020; 3 (1): 69-76.

Підготувала Ганна Гаврюшенко