

CÁC NGHIÊN CỨU VỀ MỐI LIÊN KẾT GIỮA SELEN VÀ COVID-19

Nguyễn Thị Liễu¹, Lê Thị Huyền¹, Võ Nguyễn Thanh Thảo¹, Nguyễn Thị Dung^{1*}

¹Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ: thuydung9810@gmail.com

TÓM TẮT

Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) được gọi là hội chứng hô hấp cấp do một loại virus có tên là coronavirus 2 (SARS-CoV-2) gây ra, được phát hiện năm 2019 nhưng hiện đang lây lan nhanh chóng, ảnh hưởng đến hàng trăm triệu người trên toàn thế giới, dẫn đến hàng triệu người tử vong. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, bổ sung và cân bằng dinh dưỡng cho cơ thể có thể quyết định một phần giảm nguy cơ mắc phải và kết quả hồi phục của bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2. Selen là một trong những nguyên tố vi lượng chính cần thiết cho cơ thể với nhiều hoạt tính quan trọng trong hỗ trợ tăng cường miễn dịch, chống oxy hóa và ngăn ngừa nhiễm virus, đặc biệt là selen ở dạng nano. Mục đích của bài viết này nhằm tổng hợp kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới đến thời điểm hiện tại về vai trò của selen và nano selen trong cuộc chiến chống COVID-19. Từ đó cung cấp thêm cơ sở lý luận cho những nghiên cứu trong tương lai về ứng dụng selen và nano selen trong phòng và điều trị COVID-19.

Từ khóa: Covid-19, Coronavirus, SARS-COV-2, Selen, Virus

STUDIES ON THE LINK BETWEEN SELENIUM AND COVID-19

Nguyen Thi Lieu¹, Le Thi Huyen¹, Vo Nguyen Thanh Thao¹, Nguyen Thi Dung^{1*}

¹Ho Chi Minh City Biotechnology Center

* Corresponding Author: thuydung9810@gmail.com

ABSTRACT

Coronavirus 2019 (COVID-19), an acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was discovered in 2019. However, it spreads quickly and creates many dangerous strains affecting hundreds of millions of people worldwide, with high mortality rates. Recent studies show that balancing and supplementing the body with nutrition determines the risk of contracting and recovering from SARS-CoV-2 infection. Selenium is one of the main trace elements needed by the body with many essential activities in supporting immunity, antioxidant and preventing viral infections, especially selenium in nano form. The review reveals several worldwide studies to date on the role of nano selenium in the fight against COVID-19. Thereby provides a rationale for future studies on selenium and nano selenium applied in the prevention and treatment of COVID-19.

Keywords: Covid-19, Coronavirus, SARS-COV-2, Selenium, Virus

1. Giới thiệu COVID-19

COVID-19 là một căn bệnh xuất hiện từ tháng 12 năm 2019, ảnh hưởng đến hàng trăm triệu người trên toàn thế giới và dẫn đến hàng triệu ca tử vong. Bệnh này do coronavirus 2 (SARS-CoV-2) gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng. Đây là một loại virus rất dễ lây nhiễm ở người hoặc động vật, chủ yếu lây lan qua đường hô hấp dưới dạng giọt bắn (Adnan và cs, 2020). Hiện nay, Coronavirus được tìm thấy ở nhiều biến thể khác nhau: alpha, beta, gamma và delta. Coronavirus có cấu trúc màng tế bào gồm ba loại protein: glycoprotein gai (S, Spike Protein), glycoprotein vỏ (E, Envelope Protein) và glycoprotein màng (M, Protein màng) và một số loại có hemagglutinin glycoprotein (protein HE, Haemagglutinin-esterase) (Schoeman và cs,

2019). Acid nucleic của coronavirus là một RNA sợi đơn, có nhiều khả năng tồn tại hơn các virus DNA (Cascella và cs, 2020).

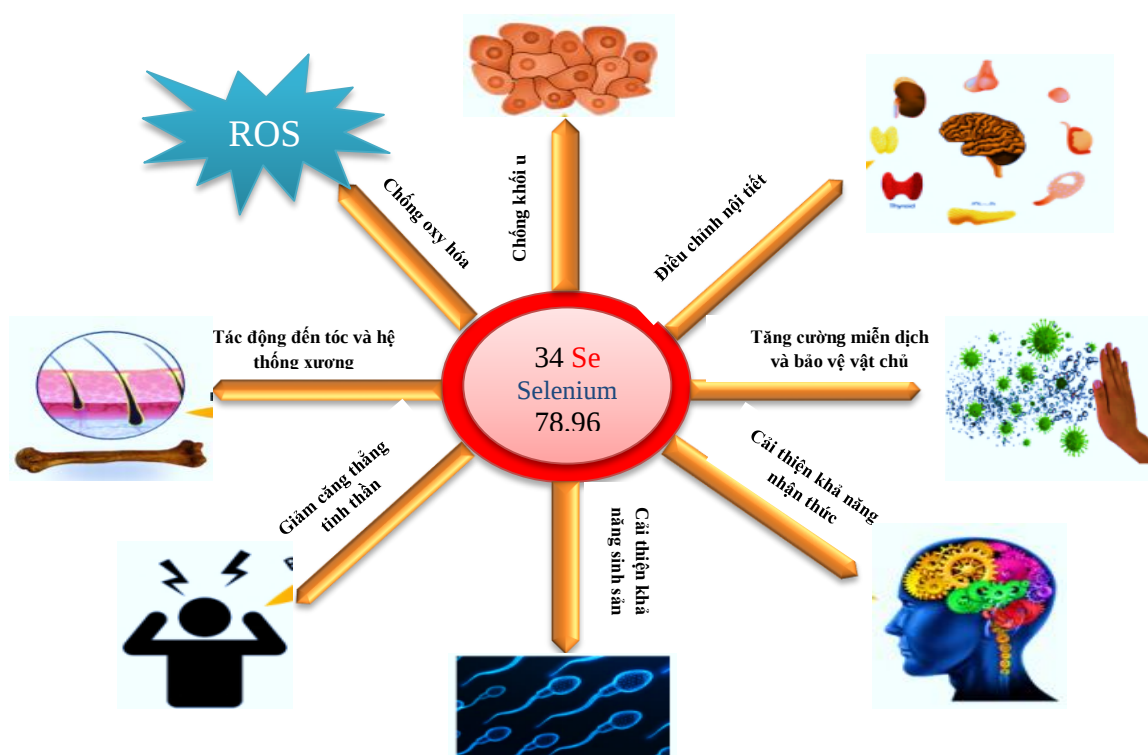
Bệnh COVID-19 thường có biểu hiện các triệu chứng như sốt, ho khan và mệt mỏi. Các triệu chứng khác có thể bao gồm đau nhức, nghẹt mũi, thiếu máu, đau họng và tiêu chảy (Cascella và cs, 2020; Guan và cs, 2020). Biểu hiện lâm sàng của bệnh có sự khác nhau giữa các cá nhân và hơn 80% người mắc bệnh có thể không có triệu chứng hoặc biểu hiện các triệu chứng nhẹ. Những trường hợp này, cá nhân hoạt động như một người bình thường mang mầm bệnh một cách thầm lặng (Guan và cs, 2020). Bên cạnh đó, virus SARS-CoV-2 có khả năng tồn tại cao trong môi trường bên ngoài và có thể duy trì khả năng hoạt động tối đa 3 ngày trên bề mặt kim loại và nhựa, điều này làm tăng khả năng lây nhiễm cho nhiều người từ một nguồn lây nhiễm duy nhất (Van và cs, 2020). COVID-19 là một bệnh tác động lên hệ thống hô hấp, đặc biệt khi virus xâm nhập vào phổi, có thể gây nên bệnh viêm phổi và dẫn đến hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS). Các nghiên cứu mới đã phát hiện ra rằng, SARS-CoV-2 cũng lây nhiễm ở các mô và các cơ quan khác ngoài phổi và có thể dẫn đến tổn thương đa cơ quan (Gupta và cs, 2020). Những biểu hiện của bệnh này bao gồm tắc mạch máu, rối loạn chức năng và rối loạn nhịp tim, hội chứng tim mạch vành cấp tính, chấn thương thận cấp tính, các triệu chứng về tiêu hóa, tổn thương tế bào gan, tăng đường huyết và nhiễm toan ceton, các triệu chứng thần kinh, các bệnh ở mắt và các biến chứng da liễu.

2. Stress oxy hóa trong COVID-19

Stress oxy hóa là tình trạng mất cân bằng giữa quá trình tạo gốc tự do và khả năng chống oxy hóa. Việc quá tải các gốc tự do như gốc hydroxyl ($\text{OH}^\bullet$), gốc anion superoxide ($\text{O}_2^\bullet$), hydrogen peroxide (H_2O_2) và peroxy ($\text{ROO}^\bullet$) là độc hại vì chúng có khả năng phản ứng và làm hỏng các phân tử sinh học như DNA, RNA, protein, carbohydrate và lipid. Sự dư thừa của các gốc tự do làm tổn hại đến các tế bào và mô, gây ra tình trạng viêm. Việc kích hoạt các con đường viêm càng làm tăng thêm căng thẳng oxy hóa (Liguori và cs, 2018). Trong khi các loại oxy phản ứng (ROS) như superoxide là một thành phần không thể thiếu của các cơ chế bảo vệ miễn dịch và tín hiệu tế bào, việc sản xuất quá nhiều ROS có hại cho sức khỏe. Sự xâm nhập của virus SARS-CoV-2 vào tế bào phổi có thể gây stress oxy hóa tế bào vì virus sử dụng máy móc của tế bào chủ, cản trở quá trình trao đổi chất và sinh lý nội tại của tế bào. Các hoạt động của virus sẽ tạo ra phản ứng căng thẳng cho tế bào. Sự nảy chồi của virion virus từ tế bào chủ sẽ tiếp tục phá vỡ màng tế bào và có thể gây ly giải tế bào. Trong COVID-19, có sự mất cân bằng trong trạng thái oxy hóa khử của tế bào với quá nhiều gốc tự do, đặc biệt là sản xuất ROS và kích hoạt các con đường truyền tín hiệu viêm sẽ tiếp tục kích hoạt sự tạo ra các gốc tự do gây tổn thương mô (Checonci và cs, 2020). Do đó, các dấu hiệu của quá trình oxy hóa tế bào và quá trình stress ước tính sẽ tăng lên ở những người nhiễm COVID-19. Theo đó, mức độ trong máu của các phân tử gây viêm bao gồm protein phản ứng C (CRP) và peptit có nguồn gốc Nox2 trong huyết thanh góp phần gây ra stress oxy hóa đã được phát hiện tăng lên ở những người nhiễm COVID-19 (Guan và cs, 2020; Jing và cs, 2020; Violi và cs, 2020).

3. Giới thiệu về Selen

Selen (Se) là nguyên tố vi lượng quan trọng trong cơ thể con người và động vật. Sự thiếu hụt selen trong chế độ ăn uống có thể gây ra nhiều bệnh. Từ nghiên cứu của Scott và cộng sự (1973), đã khẳng định hoạt tính sinh học của selen và tầm quan trọng của nó trong dinh dưỡng của người và động vật. Selen có tác động tích cực đến hệ thống miễn dịch từ đó giúp cải thiện sức khỏe. Selen được khuyến nghị trong chế độ ăn hàng ngày là 55 $\mu\text{g}/\text{ngày}$ ở người lớn và liều gây độc của selen là trên 400 $\mu\text{g}/\text{ngày}$ đến 700 $\mu\text{g}/\text{ngày}$ (Mehdi và cs, 2013). Se thực hiện các chức năng khác nhau trong cơ thể: giúp tăng cường hệ miễn dịch, hoạt động như một tác nhân chống lại stress oxy hóa, điều chỉnh nội tiết, cải thiện khả năng sinh sản. Selen có thể cải thiện chức năng miễn dịch của cơ thể bằng cách tăng cường vai trò của tế bào T (T cell) và tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK cell), do đó có khả năng tiêu diệt các tế bào khối u (Bano và cs, 2021). Các chức năng khác nhau của Se được trình bày chi tiết trong Hình 1.



Hình 1: Hoạt tính sinh học của selen đối với các hoạt động cơ thể.

Ghi chú: Bano và cộng sự, 2021.

Selen tồn tại chủ yếu trong đất và nước, tuy nhiên chúng cũng được tìm thấy trong các cơ thể sống như động vật, thực vật và vi sinh vật (Navarro và cs, 2008). Ngoài ra, selen còn tìm thấy ở trong nhiều thực phẩm như các loại hải sản (Navarro và cs, 2008), ngũ cốc, nấm, thịt, trứng, ... Trong cơ thể sống, selen chủ yếu tồn tại ở dạng aminoacid như selencystin, selencystein, selenmethionin, selenglutathion và các selenoprotein (Shibata và cs, 1992; Pyrzyńska và cs, 1998; Lobinski và cs, 2000). So với các dạng Se khác, nano-selen (nanoSe) có độc tính thấp, sinh khả dụng và hiệu quả cao trong việc ngăn ngừa tổn thương do oxy hóa và tăng cường chức năng miễn dịch (Huang và cs, 2003; Zhang và cs, 2007; Hosnedlova và cs, 2018; Khurana và cs, 2019). NanoSe có thể quét các gốc tự do hiệu quả ở nồng độ nhỏ hơn 0,5 mM (Huang và cs, 2003). Nhiều nghiên cứu phát hiện ra rằng, nanoSe với kích thước nhỏ hơn (5-15 nm) có khả năng loại bỏ các gốc tự do tốt hơn, được sử dụng trong điều trị nhiều bệnh bao gồm ung thư,

các bệnh viêm nhiễm, xơ hóa gan và cải thiện tình trạng bệnh do virus gây ra (Wang và cs, 2005; Li và cs, 2011; Huang và cs, 2013; Kumar và cs, 2014).

4. Liên kết giữa Selen và COVID-19

Sự thiếu hụt selen dường như phổ biến ở bệnh nhân mắc COVID-19. Điều này được chỉ ra bởi nghiên cứu của Im và cộng sự (2020) ở Hàn Quốc, nơi tỷ lệ thiếu hụt selen cao dựa trên việc đo lượng selen trong máu của bệnh nhân COVID-19. Moghaddam và cộng sự (2020), một trong những nghiên cứu đầu tiên liên quan đã nhận định rằng, thiếu hụt selen có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn ở bệnh nhân COVID-19. Ở những bệnh nhân nhập viện, tình trạng thiếu hụt chất dinh dưỡng rất phổ biến và tình trạng bệnh COVID-19 trở nên nghiêm trọng, do đó tình trạng thiếu hụt selen khá phổ biến. Việc hấp thụ không đủ selen vẫn tồn tại trong một tỷ lệ lớn dân số thế giới ở một số quốc gia và điều này có thể có tác động đáng kể đến sự lây nhiễm COVID-19. Zhang và cộng sự (2020) đã nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy, có sự liên quan giữa lượng selen được hấp thụ đến tỷ lệ chữa khỏi của bệnh COVID-19. Hơn nữa, các bệnh do virus truyền nhiễm như HIV, cúm và Ebola có nhiều khả năng tiến triển và lây lan ở những khu vực thiếu selen (Harthill và cs, 2011).

Selen và selenoprotein góp phần làm giảm nguy cơ cao gây tổn thương phổi do quá trình oxy hóa trong COVID-19. Selen cũng được phát hiện là có liên kết trực tiếp với COVID-19. Ví dụ, người ta thấy rằng tỷ lệ chữa khỏi của bệnh nhân COVID-19 ở Enshi là 36,4%, trong khi tỷ lệ chữa khỏi trung bình các thành phố ở Hồ Bắc là 13,1% (Zhang và cs, 2020). Các nghiên cứu cho thấy mức Se trong các mẫu tóc ở Enshi là $3,13 \pm 1,91$ mg/kg đối với phụ nữ và $2,21 \pm 1,14$ mg/kg đối với nam giới (Huang và cs, 2013), trong khi mức độ Se ở các vùng khác nhau của Hồ Bắc chỉ là 0,55 mg/kg (Li và cs, 2014). Liều lượng dung nạp Se ở Enshi được báo cáo là 550 µg/ngày vào năm 2013 (Huang và cs, 2013). Ngược lại, tỉnh Hắc Long Giang ở Đông Bắc Trung Quốc có tỷ lệ tử vong cao 2,4% do COVID-19 (Zhang và cs, 2020) so với các tỉnh khác ngoại trừ Hồ Bắc, nơi được báo cáo lượng selen được dung nạp là 16 µg/ngày vào năm 2018 (Dinh và cs, 2018) và mức Se trong tóc ở tỉnh Hắc Long Giang chỉ là 0,26 mg/kg (Li và cs, 2014; Dinh và cs, 2018). Những khảo sát này chỉ ra rằng, tỷ lệ bệnh nhân khỏi bệnh ở các thành phố bên ngoài Hồ Bắc có tương quan đáng kể với lượng Se hấp thụ trong cơ thể. Cụ thể, hàm lượng Se trong cơ thể bệnh nhân càng cao thì tỷ lệ khỏi bệnh COVID-19 càng lớn. Moghaddam và cộng sự (2020) đã phát hiện ra rằng, nồng độ Se trong mẫu huyết thanh của những bệnh nhân COVID-19 sống sót cao hơn những người không sống sót (tương ứng với selen là $53,3 \pm 16,2$ và $40,8 \pm 8,1$ µg/L, selenoprotein là $3,3 \pm 1,3$ và $2,1 \pm 0,9$ mg/L).

Ebselen là một loài Se hữu cơ, đã được chứng minh có khả năng ức chế COVID-19 bằng cách liên kết cộng hóa trị với COVID-19 virion M^{pro} qua màng tế bào (Jin và cs, 2020). Ebselen không gây độc tế bào và đã được chứng minh là an toàn ở người (Lynch và cs, 2009; Masaki và cs, 2016; Kil và cs, 2017). Ebselen có hiệu quả nhất ở nồng độ 10 µM với các tế bào Vero bị nhiễm COVID-19 (Jin và cs, 2020). Tuy nhiên, nó cũng được báo cáo gây ra nguy cơ tổn thương gan nghiêm trọng xảy ra trong trường hợp COVID-19 (Feng và cs, 2020). Mặt khác, Ebselen đã được tìm thấy là chất ức chế tổn thương gan khi cơ thể bị kích thích bởi nhiều loại hóa chất và vi trùng.

Tổn thương mô phổi có thể bắt đầu phản ứng bệnh lý miễn dịch, được gọi là cơn bão cytokine ở những người bệnh COVID-19. Trạng thái này được đặc trưng bởi sự gia tăng sản xuất các gốc tự do, viêm nhiễm và phóng thích quá mức các cytokine, tất cả đều gây viêm và tổn thương cơ quan (Bhaskar và cs, 2020). Cho đến nay, không có bằng chứng trực tiếp từ bệnh nhân COVID-19 khi selen làm hạn chế hình thành cơn bão cytokine; tuy nhiên, bằng chứng từ các nghiên cứu khác trên động vật và các nhà nghiên cứu ủng hộ vai trò của selen trong quá trình hình thành miễn dịch của COVID-19 (Jaspers và cs, 2007; Tseng và cs, 2012; Khoso và cs, 2018). Hơn nữa, selen tồn tại ở phổi thấp có thể cản trở quá trình sửa chữa và chữa lành của phổi. Trong

tình trạng bệnh lý miễn dịch, sẽ có nguy cơ thiếu hụt selen và theo đó selen trong máu có khả năng giảm so với những bệnh nhân bình thường. Ngược lại, trong điều kiện thiếu selen, mức cytokine gây viêm trong máu tăng. Trong một nghiên cứu ở những người cao tuổi, những người có mức độ cao hơn của cytokine gây viêm IL-6, sự thiếu hụt selen có tỷ lệ cao và selen huyết thanh có liên quan nghịch với IL-6 (Tseng và cs, 2012). Ở gà, sự thiếu hụt selen làm giảm sự biểu hiện của các gen selenoprotein trong lách và tăng mức cytokine gây viêm (Khosro và cs, 2018). Trong các dòng tế bào biểu mô phế quản của người bị nhiễm virus cúm, các tế bào thiếu selen tạo ra nhiều IL-6 hơn hơn tế bào có đủ selen (Jaspers và cs, 2007). Các bằng chứng khác cho thấy tính đa hình (105G/A) ở một trong những selenoprotein quan trọng như selenoprotein S, có liên quan chặt chẽ với mức độ hoạt động của các cytokine gây viêm gồm IL-1 β , IL-6 và TNF- α (Curran và cs, 2005). Nghiên cứu này cho thấy tầm quan trọng của selenoprotein đến phản ứng viêm.

Nhiễm trùng máu là một trong những tình trạng bệnh lý miễn dịch phổ biến được đặc trưng bởi cơn bão cytokine và tình trạng viêm nặng và stress oxy hóa thường được bắt đầu bởi các kháng nguyên được giải phóng từ vi sinh vật sau khi nhiễm trùng. Thiếu hụt selen khá phổ biến ở bệnh nhân nhiễm trùng máu và mức độ thiếu hụt thường liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh (Huang và cs, 2012; Belsky và cs, 2018). Trong một nghiên cứu trên người, nồng độ selen trong huyết tương thấp được tìm thấy ở những bệnh nhân bị bệnh nặng, nồng độ selen trong huyết tương ở những bệnh nhân nhiễm trùng máu sẽ giảm hơn so với những người không bị nhiễm trùng. So với bệnh nhân không nhiễm trùng máu, bệnh nhân nhiễm trùng máu có stress oxy hóa tăng do chỉ định GPx3 trong huyết tương thấp hơn nhưng hydroperoxid lipid và myeloperoxidase cao hơn và mức độ cao hơn của dấu hiệu viêm, CRP và thụ thể hoạt hóa plasminogen loại urokinase hòa tan (Mertens và cs, 2015). Bằng chứng từ các nghiên cứu trên động vật và con người cho thấy rằng, tình trạng selen tối ưu hoặc việc sử dụng selen có thể ngăn chặn việc sản xuất quá nhiều cytokine. Ở những bệnh nhân nặng với ARDS, bổ sung selen qua đường tĩnh mạch và bổ sung mức selen trong máu làm tăng khả năng chống oxy hóa của phổi và các chức năng của phổi. Hơn nữa, nồng độ IL-1 và IL-6 trong huyết thanh tương quan nghịch với selen huyết thanh (Mahmoodpoor và cs, 2018). Theo các kết quả nghiên cứu này, bổ sung selen có thể hình thành miễn dịch đối với SARS-CoV-2 và selen liên quan đến tỷ lệ tử vong và tỷ lệ chữa khỏi của COVID 19 (Moghaddam và cs, 2020; Zhang và cs, 2020).

Một số chức năng chính của selen bao gồm ngăn ngừa nhiễm virus, giảm khả năng gây bệnh của virus, tăng cường miễn dịch, giảm stress oxy hóa, giảm viêm và cơ chế sinh bệnh của COVID-19, chúng tôi thảo luận chi tiết về các chức năng này bên dưới.

5. Selen ức chế một số loại virus

Bằng chứng đầu tiên cho thấy vai trò của selen đối với các bệnh nhiễm trùng do virus là bệnh Keshan do virus Coxsackie gây ra. Trong đó, hàm lượng selen thấp là một trong những nguyên nhân dẫn đến nhiễm bệnh (Steinbrenner và cs, 2015). Để virus có thể lây nhiễm vào tế bào chủ, nó phải tìm được một thụ thể thích hợp để gắn kết. Trong trường hợp virus SARS-CoV-2, thụ thể chính là thụ thể ACE2. Sau khi gắn kết thụ thể, virus được đưa vào bên trong tế bào chủ thông qua quá trình nội bào, nơi xảy ra sự nhân lên của virus. Selen và selenoprotein ảnh hưởng gián tiếp đến các hoạt động của virus bằng cách góp phần vào một số cơ chế miễn dịch. Selen hỗ trợ tính toàn vẹn cấu trúc của hàng rào biểu mô hô hấp, hàng rào này sẽ làm giảm sự xâm nhập của virus vào các tế bào hô hấp.

Arbidol là một tác nhân kháng virus hiệu quả, ứng dụng lâm sàng của arbidol bị hạn chế bởi sự xuất hiện của các virus kháng thuốc. Để khắc phục hạn chế kháng thuốc, Li và cộng sự (2019) đã sử dụng các hạt nano biến tính với các vật liệu sinh học để khám phá các loại thuốc chống cúm mới. Hoạt động kháng virus của các hạt nano selen (SeNPs) đã thu hút sự chú ý ngày càng tăng trong lĩnh vực y sinh. Các SeNPs được biến đổi bề mặt bằng arbidol (Se@ARB) với các

đặc tính kháng virus vượt trội theo hướng kháng thuốc được tổng hợp trong nghiên cứu hiện tại. Arbidol kết hợp SeNPs (Se@ARB) với ít độc tính hơn và đã ức chế được sự lây nhiễm H₁N₁. Se@ARB can thiệp vào sự tương tác giữa virus cúm H₁N₁ và tế bào vật chủ bằng cách ngăn chặn hoạt động của hemagglutinin (HA) và neuraminidase (NA). Se@ARB có thể ngăn H₁N₁ lây nhiễm vào các tế bào thận Madin-Darby (MDCK), ngăn chặn sự phân mảnh DNA và sự ngưng tụ chất nhiễm sắc. Hơn nữa, Se@ARB đã ức chế quá trình tạo ra các loại phản ứng oxy (ROS). Các thí nghiệm *in vivo* cho thấy, Se@ARB ngăn ngừa tổn thương phổi ở chuột nhiễm H₁N₁ thông qua nhuộm hematoxylin và eosin. Thử nghiệm TUNEL của các mô phổi cho thấy tổn thương DNA đạt mức cao nhưng giảm đáng kể khi điều trị bằng Se@ARB. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch cho thấy việc kích hoạt các con đường tín hiệu caspase-3, AKT và MAPK đã bị hạn chế bởi điều trị Se@ARB. Những kết quả này chứng minh rằng, Se@ARB là một ứng cử viên được phẩm kháng virus đầy hứa hẹn để ức chế virus cúm H₁N₁.

Bảng chứng mới nhất về khả năng ảnh hưởng của selen tới các bệnh do virus cho thấy mối liên hệ giữa selen và các bệnh nhiễm virus. Một nghiên cứu ở Trung Quốc đã chỉ ra rằng, thiếu hụt selen làm tăng khả năng nhiễm hantavirus ở cả loài gặm nhấm và con người (Fang và cs, 2015). Hơn nữa, trong điều kiện thiếu selen, virus được phát hiện biến đổi nhanh chóng để trở nên độc hơn và khi bổ sung đủ hàm lượng selen, khả năng gây đột biến của virus giảm từ đó giảm độc lực của chúng (Beck và cs, 1994 và 2001; Steinbrenner và cs, 2015). Do đó, selen đóng một vai trò quan trọng trong việc giảm khả năng gây bệnh của virus và tỷ lệ nhiễm trùng cơ thể. Một số nghiên cứu đã phát hiện selen có liên quan trực tiếp đến khả năng chống lại các loại virus khác nhau như một số loại virus cúm, virus herpes simplex loại 1 (HSV-1), virus viêm gan C (HCV), virus coxsackie và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1. Một số nghiên cứu selen chống lại virus trên thế giới

Thí nghiệm	Virus	Kết quả	Tác giả
Thí nghiệm trên 35 trẻ nhỏ dưới một tuổi nhập viện vì viêm phổi hoặc viêm tiểu phế quản do virus hợp bào hô hấp (RSV)	Respiratory syncytial virus (RSV)	Việc bổ sung Se làm tăng đáng kể mức Se và glutathione peroxidase trong huyết tương và các tế bào bạch cầu, cho thấy Se có thể thúc đẩy sự phục hồi của cơ thể sau khi mắc bệnh nhiễm trùng đường hô hấp dưới cấp tính do virus hợp bào hô hấp (RSV) gây ra.	Liu và cộng sự (1997)
Thí nghiệm trên tế bào lympho B máu rón	Epstein-Barr virus-early antigen (EBV-EA)	Sự biến đổi của tế bào lympho B trong máu rón được kích thích bởi virus Epstein-Barr và biểu hiện của kháng nguyên sớm EBV (EBV-EA) trong tế bào Raji có thể bị ức chế đáng kể bởi chiết xuất gạo giàu Se. Nghiên cứu cho thấy, gạo giàu Se có thể được sử dụng để ngăn ngừa ung thư biểu mô vòm họng.	Jian và cộng sự (2003)
Thí nghiệm trên tế bào trong ống nghiệm	West Nile virus (WNV)	Bổ sung selen đầy đủ có thể là chìa khóa để bảo vệ các tế bào bị nhiễm West Nile virus (WNV) chống lại sự chết của tế bào do virus gây ra.	Verma và cộng sự (2008)

Thí nghiệm trên chuột	Coxsackie virus	Hàm lượng Se thích hợp có thể giúp cải thiện hoạt động của peroxidase lipid và giảm sản xuất các sản phẩm peroxid hóa lipid, do đó giảm tổn thương tế bào cơ tim do nhiễm virus coxsackie.	Zhang và cộng sự (2009)
Thí nghiệm trên tế bào trong ống nghiệm	Human immunodeficiency virus (HIV)	Nghiên cứu cho thấy bổ sung selen có thể làm giảm tải lượng virus HIV, tăng số lượng tế bào T CD4, giảm nguy cơ tiêu chảy. Từ đó, giảm nguy cơ nhập viện và cải thiện các triệu chứng của hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) của bệnh nhân.	Stone và cộng sự (2010)
Thí nghiệm trên chuột	A/NWS/33 influenza virus (H ₁ N ₁)	Bổ sung selen với nồng độ thích hợp có thể làm giảm tỉ lệ tử vong ở chuột bị nhiễm virus, làm tăng chỉ số miễn dịch TNF- α và IFN- γ <i>in vivo</i> , do đó cải thiện phản ứng miễn dịch chống lại virus cúm A/NWS/33 (H ₁ N ₁).	Yu và cộng sự (2010)
Thí nghiệm trên bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính liên quan đến HCV (CLD)	Hepatitis C virus (HCV)	Mức độ thiếu hụt selen liên quan đến sự tăng lên trầm trọng của hiện tượng xơ hóa gan ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính (CLD) liên quan đến HCV. Hơn nữa, nồng độ Se trong huyết thanh có tỉ lệ nghịch với mô hình cân bằng nội môi đối với các giá trị kháng insulin ($r = -0,304$, $p = 0,0338$). Vì vậy, thiếu Se dường như góp phần vào việc đề kháng insulin.	Himoto và cộng sự (2011)
Thí nghiệm trên mô hình tế bào và quá trình apoptosis trong ống nghiệm	Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)	Selen chống lại HSV-1 trong ống nghiệm bằng cách ức chế hiệu ứng tế bào và thúc đẩy quá trình chết của tế bào.	Wang và cộng sự (2012)

Do đó, selen có thể nâng cao khả năng miễn dịch và chống oxy hóa cho cơ thể con người, là cơ sở để giúp ngăn ngừa và điều trị các bệnh do virus gây ra. Bổ sung đủ selen có thể tăng cường hoạt động miễn dịch của con người và thúc đẩy quá trình kháng oxy hóa giúp tăng khả năng điều tiết để chống lại sự xâm nhập của các mầm bệnh.

6. Vai trò của Selen trong cân bằng oxy hóa khử

Selenoprotein có một vai trò quan trọng trong việc duy trì sự cân bằng oxy hóa khử trong tất cả các mô. Trong điều kiện thiếu selen, sẽ dẫn đến gia tăng rõ stress oxy hóa trong máu và mô ở động vật (Yang và cs, 2017). Trong số những trẻ nhiễm H₁N₁ của đại dịch 2009–2010, người ta thấy sự gia tăng mức độ peroxy hóa lipid và protein phản ứng C, nồng độ selen ở các đối tượng này khá thấp trong huyết tương và hồng cầu cũng như các hoạt động GPx1, GPx3 và TrxR (Erkekoğlu và cs, 2013). Ngược lại, bổ sung selen đã được chứng minh có khả năng làm giảm stress oxy hóa và hỗ trợ kiểm soát của các bệnh nhân bị bệnh nặng trong ICU (Mahmoodpoor và cs, 2018; Zhang và cs, 2020; Fakhrolmobasheri và cs, 2021). Nói chung, selenoprotein có

chức năng chống oxy hóa gồm: hệ thống thioredoxin bao gồm thioredoxin, peroxidase thioredoxin, TrxRs và hệ thống oxy hóa khử thiol bao gồm glutathione (GSH), GSH reductase, glutaredoxin, GPxs (Labunskyy và cs, 2014). Các selenoprotein này nằm ở các vị trí khác nhau trong tế bào như bào quan, tế bào chất và không gian ngoại bào. Nhìn chung, chức năng chính của selenoprotein là bảo vệ tế bào khỏi stress oxy hóa.

COVID-19 biểu hiện hoạt động gia tăng tần suất oxy hóa; do đó, bổ sung selen có lợi cho quá trình làm giảm quá trình oxy hóa. Việc sản xuất quá nhiều ROS và các gốc tự do khác là nguyên nhân gây tổn thương phổi, từ đó có thể tiến triển một số bệnh hiểm nghèo ở bệnh nhân COVID-19 (Yang, 2017). Một số bằng chứng cho thấy rằng, các loại selen có tính oxy hóa khử hoạt động có khả năng phản ứng với protease chính M^{pro} của SARS-CoV-2. Zhang và cộng sự (2020) cho rằng, các hợp chất selen phân tử thấp như metyl selenol, dimetyl selen và các hạt nano selen, có thể sửa đổi cysteine 145 dư lượng của protein M SARS-CoV-2. Việc sửa đổi này có thể ngăn chặn sự nhân lên của virus bằng cách giảm vòng đời của virus. Trong một loại virus RNA liên quan bệnh cúm, các hạt nano selen có chức năng trong thuốc amantadine làm giảm sự hình thành ROS trong dòng tế bào thận khi chúng bị nhiễm bệnh với virus cúm (Li và cs, 2019). Việc sử dụng selen có thể làm giảm stress oxy hóa, là một biện pháp đầy triển vọng ở những người nhiễm COVID-19. Vì vậy, ngoài selen, một số hợp chất khác có chức năng chống oxy hóa hiện đang được thử nghiệm. Một báo cáo từ thử nghiệm giai đoạn I trên các bệnh nhân COVID-19 bị bệnh nặng cho thấy, việc sử dụng thuốc nhuộm xanh methylen, cùng với các chất chống oxy hóa: vitamin C và N-acetyl cysteine đã cải thiện đáng kể các dấu hiệu của stress oxy hóa (Alamdari và cs, 2020).

7. Selen hỗ trợ tăng cường miễn dịch tiềm năng chống lại SARS-CoV-2 ?

Miễn dịch là cơ chế bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng bao gồm khả năng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch mắc phải, cả hai đều bao gồm nhiều thành phần. Tuyến phòng thủ bẩm sinh đầu tiên chống lại virus bao gồm cơ chế bảo vệ không đặc hiệu và các rào cản hóa học được tạo thành từ các tế bào biểu mô còn nguyên vẹn trên bề mặt da và niêm mạc sẽ không cho phép virus dễ dàng xâm nhập vào cơ thể. Trên bề mặt niêm mạc của đường hô hấp, các tế bào biểu mô được bao bọc bằng chất lỏng và chất nhầy, giúp giảm thiểu sự bám dính trực tiếp của virus. Hơn nữa, chất lỏng bao gồm các peptit và các enzym có thể tiêu diệt các tác nhân xâm nhập thông thường (Marshall và cs, 2018). Selen tăng cường tổng hợp các protein phòng thủ và các enzyme chống oxy hóa có trên bề mặt niêm mạc (Shi và cs, 2019). Selen cần thiết cho các hoạt động của tế bào thực bào. Tế bào thực bào là một thành phần chính của hệ thống miễn dịch bẩm sinh. Việc hấp thụ không đủ selen làm giảm mức selen trong tế bào thực bào, có thể làm giảm quá trình oxy hóa trong bạch cầu trung tính ở chuột thiếu selen (Huang và cs, 2012). Trong một nghiên cứu trên heo, các bạch cầu trung tính từ động vật thiếu selen biểu hiện sự giảm hoạt động thực bào so với động vật đối chứng (Yang và cs, 2017). Ở chuột, các gốc oxy tự do dư thừa được sản sinh nhiều hơn do thiếu selen gây ra, làm giảm khả năng thực bào của đại thực bào trong phúc mạc, suy yếu khả năng chống oxy hóa và tăng biểu hiện của các dấu hiệu viêm bao gồm cảm ứng nitric oxide synthase (iNOS), IL-1 β , IL-12, IL-10, prostaglandin E synthase (PTGE) và yếu tố hạt nhân kappa beta (NF- κ B) (Xu và cs, 2019). Vì vậy, trong điều kiện thiếu selen, các tế bào bị giảm khả năng thực bào và khả năng loại bỏ virus xâm nhập.

Ở những người nhiễm COVID-19, tổng số tế bào lympho gồm tế bào CD4⁺ T, tế bào CD8⁺ T, tế bào B và tế bào NK được phát hiện giảm mạnh và những trường hợp nặng có số lượng tế bào này thấp hơn so với những trường hợp nhẹ (Wang và cs, 2020). Tình trạng thiếu selen có thể ảnh hưởng đến một số thông số này, chẳng hạn như chức năng của tế bào B, sự biệt hóa và chức năng của tế bào T (Huang và cs, 2012). Selen được nghiên cứu cho thấy có khả năng điều chỉnh mức độ thiol tự do và kích hoạt tế bào T. Ở chuột, thiếu hụt selen làm giảm sự tăng sinh tế bào T, trong khi bổ sung selen làm tăng hoạt hóa và biệt hóa tế bào T (Hoffmann và cs, 2010). Trong

một nghiên cứu ở người khỏe mạnh, nhóm được bổ sung selen tạo ra hiệu suất cao của kháng thể chống lại bạch hầu so với nhóm không bổ sung bằng đường tiêm (Hawkes và cs, 2001). Trong quá trình thiếu hụt selen, không phải tất cả các mô đều được cung cấp tương đương với lượng selen thấp và các tế bào miễn dịch là một trong những mô đầu tiên phải đối mặt với sự suy giảm selen nhanh chóng dẫn đến tổng hợp selenoprotein ít hơn. Điều này sẽ làm tăng nguy cơ bị nhiễm SARS-CoV-2 ở những người thiếu selen.

8. Sử dụng nano-selen để chống lại COVID-19 ?

Mối quan tâm chính của việc sử dụng Se để chống lại các loại virus khác nhau là độc tính của nó ở liều lượng cao. Do đó, Se có độc tính thấp được kỳ vọng đạt được mức tương đương khả năng kháng virus. NanoSe đã được đề xuất để điều trị các bệnh khác nhau như ung thư (Pi và cs, 2017) và bệnh Huntington (Cong và cs, 2019). NanoSe cũng được phát hiện là ít độc hơn và có tính sinh khả dụng cao hơn các hợp chất Se khác. Ví dụ: liều gây chết trung bình (LD_{50}) của nanoSe (113,0 mg/kg thể trọng) ở chuột cao hơn bảy lần so với selen hóa học (15,7 mg/kg thể trọng) và cao hơn bốn lần so với hợp chất Se hữu cơ như SeMet (25,6 mg/kg thể trọng) (Zhang và cs, 2001; Wang và cs, 2007). NanoSe cũng có thể làm tăng hiệu quả các tế bào giết tự nhiên do cytokine gây ra (CIK) trong máu ngoại vi của cơ thể. Ví dụ, bằng cách kết hợp các tế bào với nanoSe và CIK, nhiều tế bào giết tự nhiên NK có thể được tạo ra để thâm nhập vào khối u, điều này gây ra phản ứng miễn dịch mạnh mẽ cho liệu pháp miễn dịch ung thư hiệu quả (Liu và cs, 2020). Liu và cộng sự (2020) cũng đã phát hiện ra rằng, selenocystine thúc đẩy liệu pháp miễn dịch ung thư dựa trên tế bào NK. Hu và cộng sự (2019) đã chỉ ra rằng, nanoSe có thể tăng cường khả năng gây độc tế bào chống khối u của tế bào T V γ 9V δ 2 với hoạt tính chống khối u tuyệt vời. NanoSe có triển vọng lâm sàng rộng rãi trong liệu pháp miễn dịch. NanoSe có thể được chuyển hóa thành selenocystine, do đó điều chỉnh sự biểu hiện của nhiều loại protein và các chất chuyển hóa khác trong CIK và tế bào khối u, giúp thúc đẩy liệu pháp CIK (Liu và cs, 2020). Bên cạnh đó, nanoSe đã được chức năng hóa cũng có thể được phát triển để cải thiện hiệu quả của chúng trong việc chống lại SARS-CoV-2 (Yang và cs, 2017). NanoSe cũng có được phát hiện có khả năng tương thích sinh học tốt (Yang và cs, 2017; Huang và cs, 2019; Li và cs, 2020; Gao và cs, 2020) và cũng có thể được sử dụng như một chất vận chuyển thuốc kháng virus. Do đó, xét về những ưu điểm này của nanoSe, nó có triển vọng trong việc chống lại COVID-19.

9. Kết luận và kiến nghị

COVID-19 là một căn bệnh mới xuất hiện nhanh chóng có thể dẫn đến nguy kịch với biểu hiện suy hô hấp nghiêm trọng. Tăng stress oxy hóa và sản xuất quá mức các cytokine gây viêm là một phản ứng nghiêm trọng của bệnh COVID-19. Với hoạt tính chống oxy hóa cao và khả năng tăng cường khả năng miễn dịch cũng như các lợi ích khác của selen, đặc biệt là nanoSe. Việc xem xét đánh giá thêm các hướng nghiên cứu sử dụng selen trong cuộc chiến chống lại virus SARS-CoV-2 và phương pháp bổ sung selen để hỗ trợ cải thiện sức khỏe của bệnh nhân COVID-19 là điều mong muốn hợp lý nhằm cải thiện sức khỏe của bệnh nhân COVID-19. Chúng tôi hy vọng rằng Se và đặc biệt là nanoSe có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc chống lại COVID-19 trong tương lai gần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Adnan, S., M., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N. & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005
- Alamdari, D. H., Moghaddam, A. B., Amini, S., Keramati, M. R., Zarmehri, A. M., Alamdari, A. H., ... Koliakos, G. (2020). Application of methylene blue - vitamin C – N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *European Journal of Pharmacology*, 173494. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173494

- Bano, I., Baloch, A. R., Sajjad, H., Talpur, M. S. H., Khalid, A. (2021). A Novel Concept for Nano-Selenium Supplementation to Fight against COVID-19. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research*, 5(3), 264-268. doi: 10.26855/ijcemr.2021.07.006
- Beck, M. A., Kolbeck, P. C., Rohr, L. H., Shi, Q., Morris, V. C., & Levander, O. A. (1994). Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *Journal of Medical Virology*, 43(2), 166–170. doi:10.1002/jmv.1890430213
- Beck, M. A., Nelson, H. K., Shi, Q., Van Dael, P., Schiffrin, E. J., Blum, S., ... Levander, O. A. (2001). Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *The FASEB Journal*, 15(8), 1481–1483. doi:10.1096/fj.00-0721fje
- Belsky, J. B., Wira, C. R., Jacob, V., Sather, J. E., & Lee, P. J. (2018). A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. *Nutrition Research Reviews*, 1–10. doi:10.1017/s0954422418000124
- Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J. S., ... Kutty, S. (2020). Cytokine Storm in COVID-19 Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology*, 11. doi:10.3389/fimmu.2020.01648
- Casella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., Napoli, R. D., (2020). Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Checconi, P., De Angelis, M., Marcocci, M. E., Fraternale, A., Magnani, M., Palamara, A. T., & Nencioni, L. (2020). Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4084. doi:10.3390/ijms21114084
- Cong, W., Bai, R., Li, Y.-F., Wang, L., & Chen, C. (2019). Selenium Nanoparticles as an Efficient Nanomedicine for the Therapy of Huntington's Disease. *ACS Applied Materials & Interfaces*. doi:10.1021/acsami.9b12319
- Curran, J. E., Jowett, J. B. M., Elliott, K. S., Gao, Y., Gluschenko, K., Wang, J., ... Blangero, J. (2005). Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nature Genetics*, 37(11), 1234–1241. doi:10.1038/ng1655
- Dinh, Q. T., Cui, Z., Huang, J., Tran, T. A. T., Wang, D., Yang, W., ... Liang, D. (2018). Selenium distribution in the Chinese environment and its relationship with human health: A review. *Environment International*, 112, 294–309. doi:10.1016/j.envint.2017.12.035
- Erkekoğlu, P., Aşçı, A., Ceyhan, M., Kızılgün, M., Schweizer, U., Ataş, C., (2013). Selenium levels, selenoenzyme activities and oxidant/antioxidant parameters in H1N1-infected children. *The Turkish journal of pediatrics*. 55(3), 271–82.
- Fakhrolmobasheri, M., Nasr-Esfahany, Z., Khanahmad, H., Zeinalian, M. (2021). Selenium supplementation can relieve the clinical complications of COVID-19 and other similar viral infections. *Int J Vitam Nutr Res*, 91(3-4), 197-199. doi: 10.1024/0300-9831/a000663.
- Fang, L.-Q., Goeijenbier, M., Zuo, S.-Q., Wang, L.-P., Liang, S., Klein, S., ... de Vlas, S. (2015). The Association between Hantavirus Infection and Selenium Deficiency in Mainland China. *Viruses*, 7(1), 333–351. doi:10.3390/v7010333
- Feng, G., Zheng, I. K., Yan, Q., Rios, R. S.,...Zheng, M.-H. (2020). COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol* 8:18-24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018
- Gao, S., Li, T., Guo, Y., Sun, C., Xianyu, B., & Xu, H. (2020). Selenium- Containing Nanoparticles Combine the NK Cells Mediated Immunotherapy with Radiotherapy and Chemotherapy. *Advanced Materials*, 1907568. doi:10.1002/adma.201907568

- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. doi:10.1056/nejmoa2002032
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1017–1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
- Harthill, M. (2011). Review: Micronutrient Selenium Deficiency Influences Evolution of Some Viral Infectious Diseases. *Biological Trace Element Research*, 143(3), 1325–1336. doi:10.1007/s12011-011-8977-1
- Hawkes, W. C., Kelley, D. S., & Taylor, P. C. (2001). The Effects of Dietary Selenium on the Immune System in Healthy Men. *Biological Trace Element Research*, 81(3), 189–213. doi:10.1385/bter:81:3:189
- Himoto, T., Yoneyama, H., Kurokohchi, K., Inukai, M., Masugata, H., Goda, F., ... Masaki, T. (2011). Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Nutrition Research*, 31(11), 829–835. doi:10.1016/j.nutres.2011.09.021
- Hoffmann, F. W., Hashimoto, A. C., Shafer, L. A., Dow, S., Berry, M. J., & Hoffmann, P. R. (2010). Dietary Selenium Modulates Activation and Differentiation of CD4⁺ T Cells in Mice through a Mechanism Involving Cellular Free Thiols. *The Journal of Nutrition*, 140(6), 1155–1161. doi:10.3945/jn.109.120725
- Hosnedlova, B., Kepinska, M., Skalickova, S., Fernandez, C., Ruttkay-Nedecky, B., Peng, Q., ... Kizek, R. (2018). Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 13, 2107–2128. doi:10.2147/ijn.s157541
- Hu, Y., Liu, T., Li, J., Mai, F., Li, J., Chen, Y., ... Wu, Y. (2019). Selenium nanoparticles as new strategy to potentiate $\gamma\delta$ T cell anti-tumor cytotoxicity through upregulation of tubulin- α acetylation. *Biomaterials*, 119397. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.1
- Huang, B., Zhang, J., Hou, J., & Chen, C. (2003). Free radical scavenging efficiency of Nano-Se in vitro. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(7), 805–813. doi:10.1016/s0891-5849(03)00428-3
- Huang, J., Huang, W., Zhang, Z., Lin, X., Lin, H., Peng, L., & Chen, T. (2019). Highly Uniform Synthesis of Selenium Nanoparticles with EGFR Targeting and Tumor Microenvironment Responsive Ability for Simultaneous Diagnosis and Therapy of Nasopharyngeal Carcinoma. *ACS Applied Materials & Interfaces*. doi:10.1021/acsami.8b22678
- Huang, Y., He, L., Liu, W., Fan, C., Zheng, W., Wong, Y.-S., & Chen, T. (2013). Selective cellular uptake and induction of apoptosis of cancer-targeted selenium nanoparticles. *Biomaterials*, 34(29), 7106–7116. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.0
- Huang, Y., Wang, Q., Gao, J., Lin, Z., Bañuelos, G., Yuan, L., & Yin, X. (2013). Daily Dietary Selenium Intake in a High Selenium Area of Enshi, China. *Nutrients*, 5(3), 700–710. doi:10.3390/nu5030700
- Huang, Z., Rose, A. H., & Hoffmann, P. R. (2012). The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 16(7), 705–743. doi:10.1089/ars.2011.4145
- Im, J. H., Je, Y. S., Baek, J., Chung, M.-H., Kwon, H. Y., & Lee, J.-S. (2020). Nutritional status of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases*. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.018
- Jaspers, I., Zhang, W., Brighton, L. E., Carson, J. L., Styblo, M., & Beck, M. A. (2007). Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza.

- Free Radical Biology and Medicine*, 42(12), 1826–1837. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.
- Jian, S., Mei, C., Liang, Y., Li, D., Chen, Q., . (2003). Influence of selenium-rich rice transformation of umbilical blood B lymphocytes by Epstein-Barr virus and Epstein-Barr virus early antigen expression. *Chin J Cancer* 22(1), 26-29
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., ... Yang, H. (2020). Structure of M^{pro} from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature*. doi:10.1038/s41586-020-2223-y
- Jing, L., J., Liu, J., Chen, Y., Ye, B., Li, N., Wang, X., ... Shao, J. (2020). Characteristics of laboratory findings of COVID-19 patients with comorbid diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108351. doi:10.1016/j.diabres.2020.108351
- Khoso, P. A., Zhang, Y., Yin, H., Teng, X., & Li, S. (2018). Selenium Deficiency Affects Immune Function by Influencing Selenoprotein and Cytokine Expression in Chicken Spleen. *Biological Trace Element Research*. doi:10.1007/s12011-018-1396-9
- Khurana, A., Tekula, S., Saifi, M. A., Venkatesh, P., & Godugu, C. (2019). Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 802–812. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.146
- Kil, J., Lobarinas, E., Spankovich, C., Griffiths, S. K., Antonelli, P. J., Lynch, E. D., & Le Prell, C. G. (2017). Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 390(10098), 969–979. doi:10.1016/s0140-6736(17)31791-9
- Kumar, G. S., Kulkarni, A., Khurana, A., Kaur, J., & Tikoo, K. (2014). Selenium nanoparticles involve HSP-70 and SIRT1 in preventing the progression of type 1 diabetic nephropathy. *Chemico-Biological Interactions*, 223, 125–133. doi:10.1016/j.cbi.2014.09.017
- Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (2014). Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles. *Physiological Reviews*, 94(3), 739–777. doi:10.1152/physrev.00039.2013
- Li, S., Bañuelos, G., Wu, L., & Shi, W. (2014). The Changing Selenium Nutritional Status of Chinese Residents. *Nutrients*, 6(3), 1103–1114. doi:10.3390/nu6031103
- Li, T., Pan, S., Gao, S., Xiang, W., Sun, C., Cao, W., & Xu, H. (2020). Diselenide–Pemetrexed Assemblies for Combined Cancer Immuno- , Radio- , and Chemotherapies. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(7), 2700–2704. doi:10.1002/anie.201914453
- Li, Y., Li, X., Wong, Y.-S., Chen, T., Zhang, H., Liu, C., & Zheng, W. (2011). The reversal of cisplatin-induced nephrotoxicity by selenium nanoparticles functionalized with 11-mercapto-1-undecanol by inhibition of ROS-mediated apoptosis. *Biomaterials*, 32(34), 9068–9076. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.0
- Li, Y., Lin, Z., Gong, G., Guo, M., Xu, T., Wang, C., ... Zhu, B. (2019). Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by selenium nanoparticles functionalized with arbidol through ROS-mediated signaling pathways. *Journal of Materials Chemistry B*. doi:10.1039/c9tb00531e
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 13, 757–772. doi:10.2147/cia.s158513
- Liu, C., Lai, H., & Chen, T. (2020). Boosting Natural Killer Cell-Based Cancer Immunotherapy with Selenocystine/Transforming Growth Factor-Beta Inhibitor-Encapsulated Nanoemulsion. *ACS Nano*. doi:10.1021/acsnano.9b10103

- Liu, T., Xu, L., He, L., Zhao, J., Zhang, Z., Chen, Q., & Chen, T. (2020). Selenium nanoparticles regulates selenoprotein to boost cytokine-induced killer cells-based cancer immunotherapy. *Nano Today*, 35, 100975. doi:10.1016/j.nantod.2020.100975
- Liu, X., Yin, S., Li, G., Gao, H., Fang, H. (1997). Effects of selenium supplement on acute lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Chin J Prev Med*, 31(6), 358-361.
- Lobinski, R., Edmonds, J. S., Suzuki, K. T., & Uden, P. C. (2000). Species-selective determination of selenium compounds in biological materials (Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 72(3), 447–461. doi:10.1351/pac200072030447
- Lynch, E., & Kil, J. (2009). Development of Ebselen, a Glutathione Peroxidase Mimic, for the Prevention and Treatment of Noise-Induced Hearing Loss. *Seminars in Hearing*, 30(01), 047–055. doi:10.1055/s-0028-1111106
- Mahmoodpoor, A., Hamishehkar, H., Shadvar, K., Ostadi, Z., Sanaie, S., Saghaleini, S. H., & Nader, N. D. (2018). The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunological Investigations*, 1–13. doi:10.1080/08820139.2018.1496098
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(S2). doi:10.1186/s13223-018-0278-1
- Masaki, C., Sharpley, A. L., Cooper, C. M., Godlewska, B. R., Singh, N., Vasudevan, S. R., ... Cowen, P. J. (2016). Effects of the potential lithium-mimetic, ebselen, on impulsivity and emotional processing. *Psychopharmacology*, 233(14), 2655–2661. doi:10.1007/s00213-016-4319-5
- Mehdi, Y., Hornick, J.-L., Istasse, L., & Dufrasne, I. (2013). Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules*, 18(3), 3292–3311. doi:10.3390/molecules18033292
- Mertens, K., Lowes, D. A., Webster, N. R., Talib, J., Hall, L., Davies, M. J., ... Galley, H. F. (2015). Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *British Journal of Anaesthesia*, 114(6), 990–999. doi:10.1093/bja/aev073
- Moghaddam, A., Heller, R. A., Sun, Q., Seelig, J., Cherkezov, A., Seibert, L., ... Schomburg, L. (2020). Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*, 12(7), 2098. doi:10.3390/nu12072098
- Navarro-Alarcon, M., & Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: A review. *Science of The Total Environment*, 400(1-3), 115–141. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.06.6
- Pi, J., Jiang, J., Cai, H., Yang, F., Jin, H., Yang, P., ... Chen, Z. W. (2017). GE11 peptide conjugated selenium nanoparticles for EGFR targeted oridonin delivery to achieve enhanced anticancer efficacy by inhibiting EGFR-mediated PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *Drug Delivery*, 24(1), 1549–1564. doi:10.1080/10717544.2017.1386729
- Pyrzynska, K. (1998). Speciation of Selenium Compounds. *Analytical Sciences*, 14(3), 479–483. doi:10.2116/analsci.14.479
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*, 16(1). doi:10.1186/s12985-019-1182-0
- Scott, M. L. (1973). The Selenium Dilemma. *The Journal of Nutrition*, 103(6), 803–810. doi:10.1093/jn/103.6.803

- Shi, X., Wang, W., Zheng, S., Zhang, Q., & Xu, S. (2019). Selenomethionine relieves inflammation in the chicken trachea caused by LPS though inhibiting the NF- κ B pathway. *Biological Trace Element Research*. doi:10.1007/s12011-019-01789-1
- Shibata, Y. (1992). Selenium and arsenic in biology: Their chemical forms and biological functions. *Advances in Biophysics*, 28, 31–80. doi:10.1016/0065-227x(92)90022-j
- Steinbrenner, H., Al-Quraishy, S., Dkhil, M. A., Wunderlich, F., & Sies, H. (2015). Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections. *Advances in Nutrition*, 6(1), 73–82. doi:10.3945/an.114.007575
- Stone, C. A., Kawai, K., Kupka, R., & Fawzi, W. W. (2010). Role of selenium in HIV infection. *Nutrition Reviews*, 68(11), 671–681. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00337.x
- Tseng, C.-K., Ho, C.-T., Hsu, H.-S., Lin, C.-H., Li, C.-I., Li, T.-C., ... Lin, W.-Y. (2012). Selenium is inversely associated with interleukin-6 in the elderly. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 17(3), 280–284. doi:10.1007/s12603-012-0376-6
- Van, D., N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., ... Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564–1567. doi:10.1056/nejmc2004973
- Verma, S., Molina, Y., Lo, Y. Y., Cropp, B., Nakano, C., Yanagihara, R., & Nerurkar, V. R. (2008). In vitro effects of selenium deficiency on West Nile virus replication and cytopathogenicity. *Virology Journal*, 5(1), 66. doi:10.1186/1743-422x-5-66
- Violi, F., Oliva, A., Cangemi, R., Ceccarelli, G., Pignatelli, P., Carnevale, R., ... Mastroianni, C. M. (2020). Nox2 activation in Covid-19. *Redox Biology*, 36, 101655. doi:10.1016/j.redox.2020.101655
- Wang, A., Yu, K., Zou, W., Song, K. (2012). Anti-herpes simplex virus type 1 activity of trace element selenium *in vitro*. *J Nanchang Univ* 52(9), 1-4.
- Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., ... Zhang, Y. (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. doi:10.1093/infdis/jiaa150
- Wang, H., Wei, W., Zhang, S.-Y., Shen, Y.-X., Yue, L., Wang, N.-P., & Xu, S.-Y. (2005). Melatonin-selenium nanoparticles inhibit oxidative stress and protect against hepatic injury induced by Bacillus Calmette-Guérin/lipopolysaccharide in mice. *Journal of Pineal Research*, 39(2), 156–163. doi:10.1111/j.1600-079x.2005.00231.x
- Wang, H., Zhang, J., & Yu, H. (2007). Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: Comparison with selenomethionine in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(10), 1524–1533. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.
- Xu, J., Gong, Y., Sun, Y., Cai, J., Liu, Q., Bao, J., ... Zhang, Z. (2019). Impact of Selenium Deficiency on Inflammation, Oxidative Stress, and Phagocytosis in Mouse Macrophages. *Biological Trace Element Research*. doi:10.1007/s12011-019-01775-7
- Yang, T., Zhao, Z., Liu, T., Zhang, Z., Wang, P., Xu, S., ... Shan, A. (2017). Oxidative stress induced by Se-deficient high-energy diet implicates neutrophil dysfunction via Nrf2 pathway suppression in swine. *Oncotarget*, 8(8). doi:10.18632/oncotarget.14550
- Yang, Y., Xie, Q., Zhao, Z., He, L., Chan, L., Liu, Y., ... Chen, T. (2017). Functionalized Selenium Nanosystem as Radiation Sensitizer of 125I Seeds for Precise Cancer Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(31), 25857–25869. doi:10.1021/acsami.7b07167
- Yang, Y., Xie, Q., Zhao, Z., He, L., Chan, L., Liu, Y., ... Chen, T. (2017). Functionalized Selenium Nanosystem as Radiation Sensitizer of 125I Seeds for Precise Cancer Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(31), 25857–25869. doi:10.1021/acsami.7b07167

- Yu, L., Sun, L., Nan, Y., & Zhu, L.-Y. (2010). Protection from H1N1 Influenza Virus Infections in Mice by Supplementation with Selenium: A Comparison with Selenium-Deficient Mice. *Biological Trace Element Research*, 141(1-3), 254–261. doi:10.1007/s12011-010-8726-x
- Zhang, J.-S., Gao, X.-Y., Zhang, L.-D., & Bao, Y.-P. (2001). Biological effects of a nano red elemental selenium. *BioFactors*, 15(1), 27–38. doi:10.1002/biof.5520150103
- Zhang, F., Wang, H., Zhao, L., Duan, Y. & Gao, Y. (2009). Effect of selenium on lipid peroxidation of coxsackie venereal myocarditis in mice. *Chin J Appl Physiol* 26(1), 70-71.
- Zhang, J., Saad, R., Taylor, E. W., & Rayman, M. P. (2020). Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biology*, 37, 101715. doi:10.1016/j.redox.2020.101715
- Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. doi:10.1093/ajcn/nqaa095
- Zhang, J., Wang, X., & Xu, T. (2007). Elemental Selenium at Nano Size (Nano-Se) as a Potential Chemopreventive Agent with Reduced Risk of Selenium Toxicity: Comparison with Se-Methylselenocysteine in Mice. *Toxicological Sciences*, 101(1), 22–31. doi:10.1093/toxsci/kfm221