



Цинк і COVID-19: що відомо на початок 2021 року?

Минув понад рік від початку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), а ми й досі не маємо специфічних ліків із доведеною здатністю полегшувати клінічні наслідки інфекції. Чимало часу потрібно для того, щоб перші вакцини були належно випробувані та стали доступними для профілактики. Наразі в очікуванні добрих новин залишається дотримуватися правил безпеки та дбати про власний імунітет, для чого пропонуються різні загальнодоступні засоби, зокрема препарати цинку. Як виявилось, цинк є надзвичайно функціональним мікроелементом у людському організмі, бере участь у регуляції механізмів противірусного захисту та має доведену властивість пригнічувати реплікацію SARS-CoV-2. Гіпотеза щодо користі цинку при COVID-19 швидко просунулася від експериментів *in vitro* до підтвердження результатами клінічних досліджень.

Цинк є другим після заліза мікроелементом за концентрацією в клітинах; його загальний уміст в організмі людини становить 2 г. Цинк не депонується, тому людина потребує щоденного його надходження з їжею. Рекомендованою нормою споживання є 12 мг на добу для чоловіків і 10 мг для жінок. У різних тканинах цинк входить до складу каталітичного ядра близько 2000 ферментів усіх 6 класів [1]; він є необхідним для таких клітинних процесів, як ріст і розвиток, а також синтез ДНК і транскрипція РНК. Дефіцит цинку негативно позначається на численних метаболічних шляхах і порушує роботу імунної системи; симптоми помірної його недостатності включають затримку росту, гіпогонадизм у чоловіків, акне, погіршення апетиту, зниження розумових здібностей, сповільнене загоєння ран, порушення клітинного імунітету, нейросенсорні розлади [1].

Імуномодуляторний і противірусний ефекти цинку потрапили у фокус уваги науковців задовго до пандемії COVID-19. 10 років тому виявилось, що додаткове вживання цинку може запобігати вірусній інфекції H1N1 («свинячий» грип) [2]. Наразі є всі підстави вважати цинк

дієвим елементом профілактики та лікування коронавірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2.

Іонофори цинку як противірусні засоби прямої дії

Термін «іонофор» означає «переносник іонів»; так називають сполуки переважно ліпідної структури, що утворюють комплекси з різними іонами та полегшують їх проникнення крізь клітинні мембрани незалежно від стану мембранних білків-переносників [1]. Ионофори цинку, зокрема піритіон, відомі здатністю інгібувати реплікацію РНК різних вірусів [3]. Нещодавно підтвердилося, що піритіон інгібує РНК-полімеразу вірусу SARS за рахунок пригнічення її реплікації [4]. Важливо, що РНК-залежна РНК-полімераза (RdRp) є високоспецифічною для вірусних частинок; її пригнічення не впливає на фізіологічні процеси в клітинах хазяїна [5].

Іншими іонофорами цинку є нині широко відомі протималярійні ліки хлорохін і гідроксихлорохін. Хоча ці сполуки не підтвердили клінічної ефективності при COVID-19, їхня противірусна дія щодо SARS-CoV-2, показана

в експериментах, принаймні частково пояснюється іонофорним ефектом, тобто насиченням клітин іонами цинку [1, 5].

Цинк і клітинний імунітет

Цинк має роль вторинного месенджера для імунних клітин [1, 5]; його іони критично необхідні для процесів формування та регуляції активності клітинних ферментів і факторів транскрипції. Крім того, цинк добре відомий як антиоксидант і стабілізатор клітинних мембран.

Дефіцит цинку негативно позначається на таких ланках імунної відповіді, як фагоцитоз, внутрішньоклітинне знищення патогенів, продукція цитокінів, активація Т-хелперів, що клінічно супроводжується атрофією тимуса, лімфоїдної тканини та підвищеним ризиком виникнення інфекцій [5, 6].

Цинк і ACE2

Тяжкий перебіг COVID-19 переважно пов'язаний з ураженням легень, до яких вірус SARS-CoV-2 має особливу тропність; його точкою входу є ангіотензинперетворювальний фермент-2 (ACE2), який у великій кількості представлений на мембранах ендотеліоцитів

й альвеолоцитів. Вірус зв'язується з ACE2 і проникає до клітини, скориставшись ще одним ферментом – трансмембранною сериною протеазою-2 (TMPRSS2). З активацією TMPRSS2 можуть бути пов'язані фатальні наслідки інфекції. Крім того, АПФ є ключовим компонентом ренін-ангіотензинової системи, що відіграє провідну роль у патогенезі есенціальної гіпертензії та її серцево-судинних ускладнень [1, 5]. Цікаво, що АПФ за структурою є металопротеїдазою, що містить один атом цинку на один моль білка. Цинк у складі цього ферменту – критично необхідний компонент каталітичного центра. Отже, цинк має значення для підтримки функцій серцево-судинної системи; водночас науковці відзначають потенційну роль цього мікроелемента в профілактиці вірусних інфекцій [1, 5]. Знижений рівень цинку полегшує взаємодію шипового білка SARS-CoV-2 з ACE2, а підвищений рівень цинку інгібує експресію ACE2, що протидіє зв'язуванню вірусу [7, 8].

Дефіцит цинку пов'язаний із тяжчим перебігом COVID-19

У ретроспективному обсерваційному дослідженні [9] проаналізували

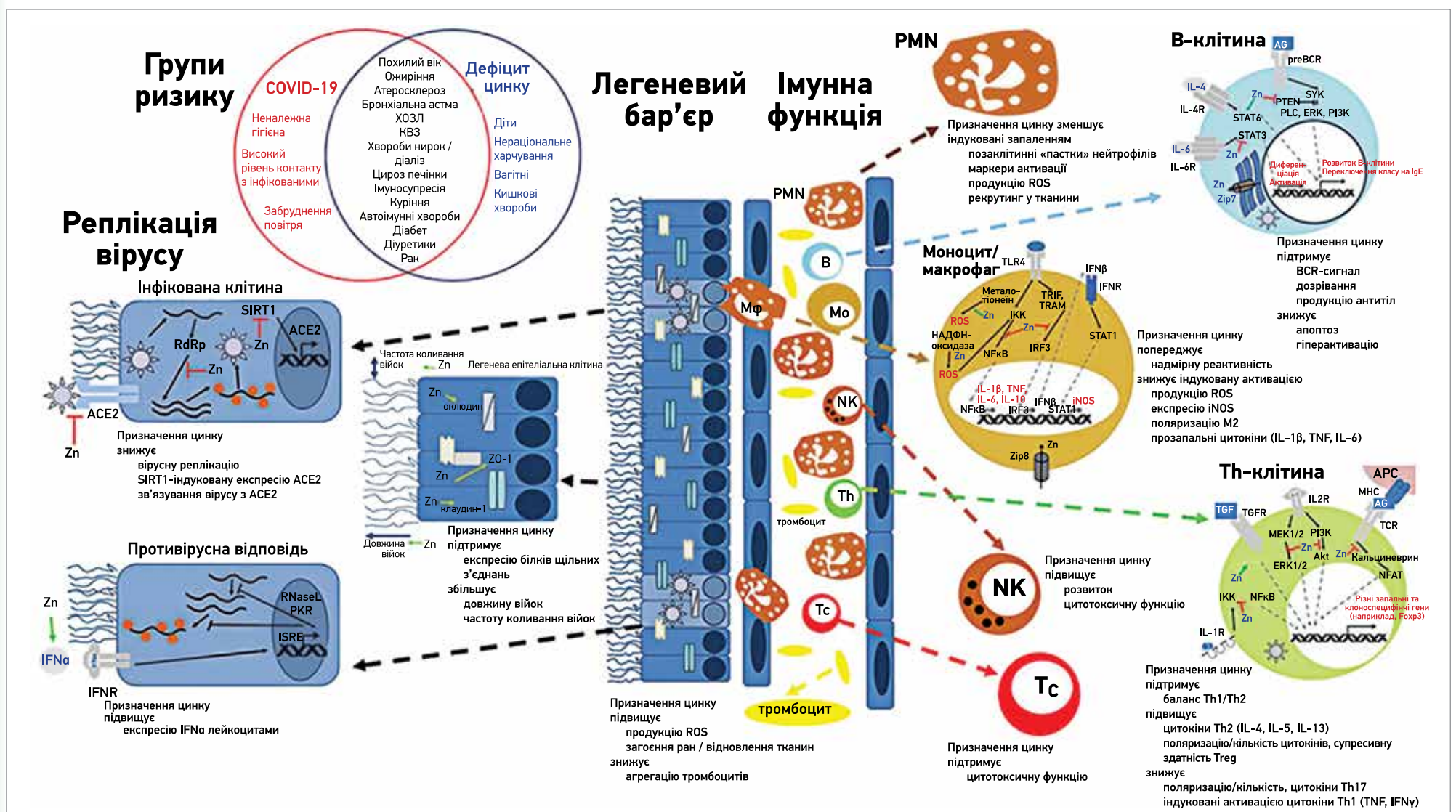


Рис. Механізми дії цинку проти COVID-19 [12]

Примітки: ACE2 – ангіотензинперетворювальний фермент-2; AG – антиген; IFN – інтерферон; IFNR – рецептор інтерферону; ISRE – інтерферон-чутливий елемент відповіді; APC – антигенпрезентуюча клітина; IKK – ІкВ-кіназа; IL – інтерлейлін; iNOS – індуцибельна синтаза оксиду азоту; IRF3 – IFN-регуляторний фактор-3; MHC – головний комплекс гістосумісності; MEK1/2 – мітогенактивована протеїнкіназа 1/2; НАДФН – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат; NFAT – ядерний фактор активованих Т-клітин; NFκB – ядерний фактор каппа В; NK – натуральний кілер; PKR – протеїнкіназа R; Akt – протеїнкіназа В; PI3K – фосфатидилінозитол-3-кіназа; PMN – поліморфноядерний лейкоцит; SIRT1 – сиртуїн-1; STAT – передавач сигналу і активатор транскрипції; TCR – рецептор Т-клітини; Тс – цитотоксична Т-клітина; Th – Т-хелпер; TGF – трансформуючий фактор росту; TRAM – TRIF-пов'язана адаптерна молекула; TRIF – TIR-адаптер-індукований інтерферон-В; TLR – Toll-подібний рецептор; TNF – фактор некрозу пухлини; Zip – Zrt- та Irt-подібний білок; ZO-1 – zonula occludens.

