

УДК 577.125.8(577.125.2+577.125.3):616-092"SARS-CoV-2"

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-107-118

COVID-19-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ: РОЛЬ ЛИПИДОВ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПАТОГЕНЕЗЕ SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИИ

И.А.Синякин^{1,2}, И.А.Андриевская¹, Н.А.Ишутина¹, Н.А.Смирнова²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Введение. Пандемия COVID-19 представляет глобальную проблему мирового здравоохранения. При COVID-19 системное воспаление сопровождается «цитокиновым штормом», гиперкоагуляцией и генерализованным васкулитом, а новые данные свидетельствуют о том, что нарушения транспорта липидов могут способствовать отягощению течения заболевания. **Цель.** Обсуждение роли липидов, жирных кислот и различных каскадных молекулярных путей в патогенезе COVID-19-ассоциированной дислипидемии. **Результаты.** При проведении систематического анализа научной литературы в базе данных PubMed нами было сделано следующее заключение: липопротеины, окисленные формы фосфолипидов и жирные кислоты могут привести к повреждению органов за счет гиперактивации скавенджер-рецепторов («рецепторов-мусорщиков») врожденного иммунного ответа. Таким образом, восстановление функции липопротеинов с помощью веществ, повышающих уровень аполипопротеина А-I, или блокирование соответствующих рецепторов-мусорщиков нейтрализующими антителами может быть эффективным при лечении COVID-19. Продемонстрирована ключевая роль омега-3 жирных кислот, переносимых липопротеинами, в выработке специализированных прореактивных медиаторов и показано, что активация лейкотриенового пути связана с тяжестью COVID-19. **Заключение.** Все большее количество научных исследований указывают на то, что липиды и жирные кислоты оказывают как положительное, так и отрицательное воздействие при инфекции SARS-CoV-2. Дополнительные исследования или доклинические модели, оценивающие профиль эйкозаноидов у пациентов с COVID-19, позволят по-новому взглянуть на взаимодействие коронавируса с «хозяином» и регуляцию воспалительного ответа.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, патогенез COVID-19, липиды, дислипидемия, жирные кислоты.

COVID-19-ASSOCIATED DYSLIPIDEMIA: THE ROLE OF LIPID AND FATTY ACIDS IN THE PATHOGENESIS OF SARS-CoV-2 INFECTION

I.A.Sinyakin^{1,2}, I.A.Andrievskaya¹, N.A.Ishutina¹, N.A.Smirnova²

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The COVID-19 pandemic is a global public health problem. In COVID-19, systemic inflammation is accompanied by a “cytokine storm”, hypercoagulability, and generalized vasculitis, and new evidence suggests that lipid transportation disorders may exacerbate the course of the disease. **Aim.** Discussion of the role of lipids, fatty acids, and various cascade molecular pathways in the pathogenesis of COVID-19-associated dyslipidemia. **Results.**

Контактная информация

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Для цитирования:

Синякин И.А., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Смирнова Н.А. COVID-19-ассоциированная дислипидемия: роль липидов и жирных кислот в патогенезе SARS-CoV-2 инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.107–118 DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-107-118

For citation:

Sinyakin I.A., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Smirnova N.A. COVID-19-associated dyslipidemia: the role of lipid and fatty acids in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):107–118 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-107-118

When conducting a systematic analysis of the scientific literature in the PubMed database, we concluded the following: lipoproteins, oxidized forms of phospholipids and fatty acids can lead to organ damage due to hyperactivation of scavenger of the innate immune response. Thus, restoring lipoprotein function with agents that increase apolipoprotein A-I levels or blocking the relevant scavenger receptors with neutralizing antibodies may be effective in the treatment of COVID-19. The key role of lipoprotein-transported omega-3 fatty acids in the production of specialized proreactive mediators has been demonstrated, and activation of the leukotriene pathway has been shown to be associated with the severity of COVID-19. **Conclusion.** A growing number of scientific studies indicates that lipid and fatty acids have both positive and negative effects in SARS-CoV-2 infection. Additional studies or preclinical models evaluating the eicosanoid profile in patients with COVID-19 will provide new insights into the interaction of the coronavirus with “the host” and the regulation of the inflammatory response.

Key words: SARS-CoV-2, pathogenesis of COVID-19, lipids, dyslipidemia, fatty acids.

Введение

Коронавирусы, включая коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), относятся к семейству оболочечных вирусов [1]. Соответственно, производство вирионов включает в себя значительные изменения в клеточном липидоме хозяина [2]. Поскольку коронавирусы лишены основных метаболических процессов [3], они управляют липидным обменом хозяина на различных стадиях жизненного цикла [4]. Возбудители вирусных инфекций изменяют синтез, транспорт и метаболизм липидов хозяина для последующей репликации и образования двойных мембранных везикул (ДМВ). Липиды играют ключевую роль в вирусной инвазии, прикреплении, слиянии с клеточной мембраной и репликации [5]. A.Fernández-Oliva et al. [6] обнаружили, что липиды служат источником энергии и сигнализации в жизненном цикле SARS-CoV-2.

Значительное повышение липогенеза наблюдалось как признак инфекции SARS-CoV-2 [2]. B.Shen et al. [7] сообщили о значительном изменении уровня липидов в сыворотке крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, по сравнению со здоровыми людьми. Авторы обнаружили значительное снижение содержания более 100 видов липидов, включая сфинголипиды, глицерофосфолипиды и жирные кислоты в сыворотке крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [7]. Аналогично, X.Hu et al. [8] выяснили, что лабораторные показатели общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности были резко снижены в сыворотке крови инфицированных пациентов по сравнению с контрольной здоровой группой.

Группа авторов под руководством X.Weі считают, что значительное снижение уровня липидов в сыворотке крови пациентов с положительным ПЦР тестом, напрямую коррелирует с тяжестью заболевания. По мнению ученых, прогрессирование и тяжесть инфекционного процесса связаны с «утечкой» липидов и холестерина плазмы в альвеолярное пространство [9]. Однако сигнал, индуцирующий запуск переноса липидов из крови в альвеолярное пространство, пока не удалось идентифицировать. Возможно, это связано с

заполнением доменов рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) одним из гликопротеинов SARS-CoV-2, так как в исследовании C.Huang et al. [10] продемонстрировано, что увеличение холестерина в легких коррелирует с количеством ACE2 в очаге инфекции.

Вышеуказанные данные свидетельствуют о важной роли липидов хозяина и их перемещении в очаг вирусной инвазии. Кроме того, связывание вируса с рецепторами может являться сигналом к транспортировке липидов из кровотока в альвеолярное пространство. Поэтому мы предполагаем, что все вышеперечисленные процессы нарушают баланс липидов в альвеолярном пространстве, очаге инфекции и приводят к дислипидемии.

Поверхностно-активное вещество (ПАВ) – основной компонент защитной системы легких, обладающий уникальными свойствами, такими как стабилизирующий и антимикробный эффекты [11]. Одним из главных ПАВ является сурфактант, который синтезируется альвеолоцитами 2 типа (АТІІ) [12]. Сурфактант постоянно секретируется, и его материалы обмениваются и перерабатываются в клетки АТІІ для поддержания постоянного пула сурфактанта [13]. В то же время распадающиеся компоненты сурфактантного комплекса разрушаются альвеолярными макрофагами до липидов (пальмитиновая кислота, фосфатидилхолин и холестерин), которые, возможно, могут поддерживать вирусную инфекцию. Легочный сурфактант, представляющий собой сложную смесь липидов и белков, образует тонкую пленку на границе раздела сред жидкость–воздух, а также защищает легкие от проникновения патогенов. Разрушение липидов сурфактантного комплекса приводит к снижению поверхностного натяжения и позволяет патогенам инфицировать альвеолоциты [14]. Однако процесс, посредством которого вирус проникает в ПАВ и инфицирует АТІІ, неизвестен.

На рисунке представлена общая предполагаемая взаимосвязь липидов с возбудителем SARS-CoV-2 (оригинальная схема авторов).

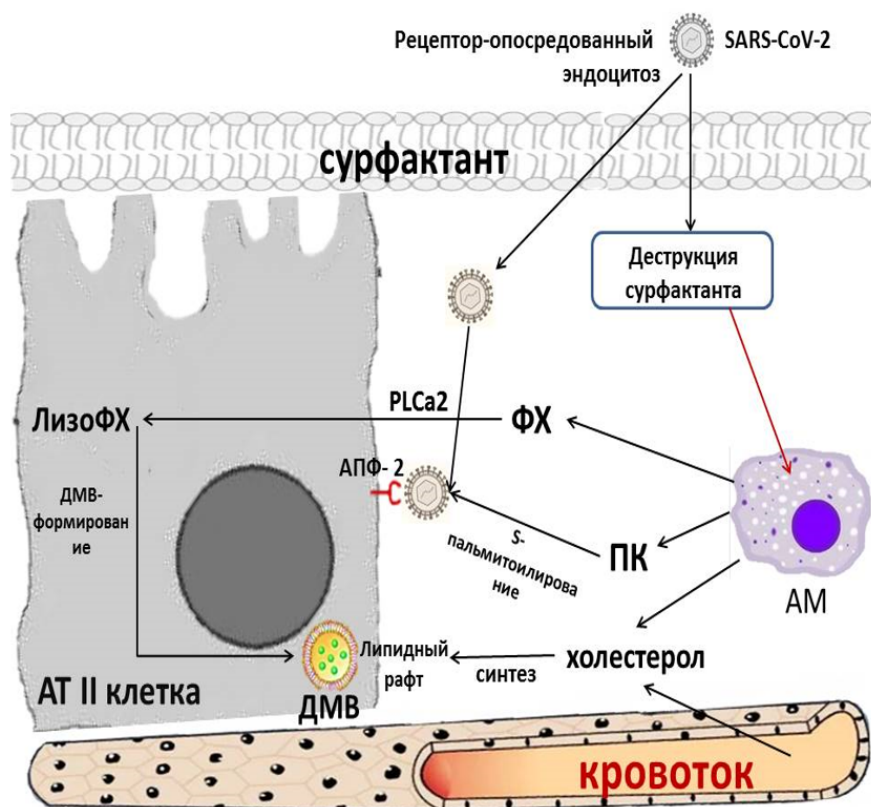


Рис. Роль липидов хозяина в проникновении и инвазии вируса. АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент-2; АМ – альвеолярный макрофаг; АТ II клетка – альвеолоцит типа II; ДМВ – двойные мембранные везикулы; PLCa2 – клеточная фосфолипаза A2; ПК – пальмитиновая кислота; ФХ – фосфатидилхолин; ЛизоФХ – лизофосфатидилхолин; SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2.

Липиды хозяина ускоряют процесс прикрепления вируса и вход в АТII

Прикрепление вируса к рецептору клетки-хозяина зависит от липидов [15]. Проникновение SARS-CoV-2 происходит связыванием белка вирусного спайка (S) с рецептором ACE2, который локализуется в богатых холестерином микродоменах внутри так называемых липидных рафтов [16]. Липидные рафты – это участки плазмалеммы, характеризующиеся высокими концентрациями сфингомиелина, сфингогликолипидов и холестерина [17]. Таким образом, холестерин увеличивает экспрессию рецептора ACE2 и, следовательно, облегчает взаимодействие между S-белком и рецептором ACE2 [15].

Еще одним важным процессом прикрепления вируса является S-пальмитоилирование. Ковалентное присоединение пальмитиновой кислоты к аминокислоте цистеину инициирует вирусную инвазию. S-пальмитоилирование спайкового белка SARS-CoV-2, как сообщалось в исследовании F.Santos-Beneit et al. [18], облегчает массу его «якоря» и обеспечивает слияние с рецептором клеточной мембраны хозяина. Кроме того, C.Wei et al. [19] сообщили, что «скавенджер» – рецептор класса В типа I (SR-B1) облегчает ACE2-зависимое связывание SARS-CoV-2 путем усиления прикрепления вируса к клеткам АТII. Процесс интернализации

(этапы проникновения и депротеинизации) вируса происходит путем слияния липида оболочки с плазматической мембраной, что опосредуется эндоцитозом. Ингибирование вирус опосредованного эндоцитоза уменьшением количества холестерина указывает на его важность для проникновения вируса [20].

Вирус захватывает липиды хозяина для репликации и формирования оболочки

Коронавирусы инфицируют клетки хозяина для образования комплекса репликации и синтеза ДМВ [21]. Образование ДМВ является ключевым фактором вирусной репликации, который обеспечивает защитный слой для компартментов вируса от врожденных иммунных реакций хозяина [22]. Для образования ДМВ требуются специфические ненасыщенные лизофосфолипиды [23]. Коронавирусы манипулируют клеточной ауторегуляцией хозяина, особенно липидным метаболизмом и его «трафиком», чтобы обеспечить образование ДМВ [24].

Биосинтез ДМВ – сложный процесс, который обеспечивается модификацией липидов хозяина с помощью стерол-регуляторных элемент-связывающих белков (SREBP), либо биосинтезом липидов с помощью клеточного фермента цитозольной фосфолипазы A2a (cPLA2a) [21]. SREBPs играют ключевую роль в обра-

зовании ДМВ, пальмитоилировании белка и репликации вируса [25]. cPLA2a – важнейший фермент, который расщепляет липиды и играет решающую роль в образовании ДМВ [26]. Ингибирование SREBPs и cPLA2a может быть использовано в качестве потенциальной мишени в терапии коронавируса. Кроме того, вирусы стимулируют синтез липидных компонентов, включая, лизофосфолипиды, для поддержки быстрого биогенеза ДМВ. Установлено, что ингибирование синтеза лизофосфолипидов приводило к замедлению образования ДМВ и резкому снижению процесса репликации вируса [27].

Вирусы получают энергию, необходимую для их репликации и сборки, используя липидные капли – это адипоциты жировой ткани. Липидная капля является депо нейтральных жиров, включая триглицериды и сложные эфиры холестерина, которые в организме могут быть использованы для производства энергии, сигнализации и клеточного иммунного ответа [28]. В моноцитах пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, обнаружен увеличенный уровень триглицеридов и сложного эфира холестерина, а также фермента диацилглицеролацилтрансферазы (DGAT), необходимого для синтеза триглицеридов [29]. Данные исследования указывают на использование липидных депо хозяина во время вирусной инфекции. Использование липидных запасов служит для обеспечения энергии и субстрата для репликации вируса и ослабления противовирусного иммунного ответа хозяина [30].

Вирусные оболочки состоят из липидного бислоя, который обеспечивает защиту от факторов окружающей среды. Липидный бислой возбудителя SARS-CoV-2 богат жирными кислотами, такими как линолевая, палимитиновая, арахидоновая и олеиновая [31]. В частности, линолевая и арахидоновая кислота, как, оказалось, играют важную роль в инвазии SARS-CoV-2 [32].

Вирус манипулирует внутриклеточным биосинтезом липидов хозяина

Биосинтез жирных кислот инициируется карбоксилированием цитрата ацетил-КоА-карбоксилазой до малонил-КоА, который затем превращается в пальмитиновую кислоту с помощью синтазы жирных кислот. Далее происходит удлинение пальмитиновой кислоты и она превращается в диацилглицерин и маркируется геном диацилглицерол О-ацилтрансферазы-1 (DGAT1).

Пальмитиновая кислота служит предшественником для биосинтеза фосфолипидов и сфинголипидов [33]. Кроме того, она играет важную роль в пальмитоилировании вирусного белка, биосинтезе холестерина и катализируется 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А редуктазой (HMGCR) из ацетил-КоА [34]. Затем холестерин этерифицируется ацил-КоА-холестериновой ацилтрансферазой и используется для образования липидных капель. Вирусная инфекция индуцирует гидролиз липидов с образованием липидных метаболитов,

таких как лизофосфолипиды, которые необходимы для вирусной инфекции [35].

Терапия с использованием липидов как ингибирующий механизм к SARS-CoV-2

Концентрации полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), включая докозагексаеновые кислоты (арахионовая кислота, омега-3 жирные кислоты) и эйкозапентаеновую кислоту, изменялись в клетках, инфицированных вирусом [36]. В исследовании U.N.Das [37] было показано, что ПНЖК могут инактивировать SARS-CoV-2, блокируя вирусную пролиферацию и индуцируя лизис вирусной оболочки. Таким образом, возможно, добавление ПНЖК к основной терапии может помочь снизить восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2. Эйкозаноиды являются провоспалительными медиаторами и сигнальными молекулами, концентрация которых повышается в инфицированных SARS-CoV-2 клетках [37]. Кроме того, арахидоновая кислота служит эндогенным противовирусным соединением, высвобождаемым иммунными клетками в ответ на вирусную инфекцию с целью инактивации SARS-CoV-2. Поэтому ее экзогенная добавка может обеспечить ингибирующую активность SARS-CoV-2 [38].

В исследовании C.Toelzer et al. [39] было показано, что линолевая кислота может плотно связываться с тремя «составными карманами», присутствующими на S-белке, образуя комплекс, который блокирует связывание с рецептором ACE2.

Глицерофосфолипиды – важнейшие структурные и функциональные компоненты клеточной мембраны. Клеточная фосфолипаза cPLA2a, высвобождает лизофосфолипиды и свободные жирные кислоты из мембран на основе глицерофосфолипидов. Высвобожденные биоактивные липидные молекулы и лизофосфолипиды нужны для формирования специализированных ДМВ, необходимых для репликации вируса. Сообщалось, что ингибирование cPLA2a приводило к значительному снижению лизофосфолипидов, образованию ДМВ и репликации вируса в инфицированных клетках [23].

Переключение липидного метаболизма хозяина путем добавления липидов в рацион

Переключение метаболизма хозяина из гликолитического в кетогенное состояние может существенно повлиять на репликацию вируса. Добавление в рацион питания триглицеридов, таких как лауриновая кислота, может привести к значительному снижению процессов образования вирусной оболочки. Поэтому она может быть использована в качестве профилактической добавки для здоровых людей и вспомогательной терапии для инфицированных пациентов [40]. Патогенность SARS-CoV-2 связана с чрезмерным воспалением, окислительным стрессом и высвобождением цитокинов. Дисбаланс между провоспалительными, противо-

воспалительными эйкозаноидами инициируется при заболевании COVID-19 [41].

Применение терапевтических добавок на основе ПАВ

Как сообщалось нами выше, инфекция SARS-CoV-2 связана с истощением сурфактантного комплекса в легких. Поэтому было высказано предположение, что добавление синтетического поверхностно-активного вещества KL4 (смесь дипальмитоилфосфатидилхолина, пальмитоил-олеоилфосфатидилглицерина, пальмитиновой кислоты и 21-аминокислотного синтетического пептида) может играть защитную роль при пандемии COVID-19 [42].

Каннабиноиды

Олеоилэтаноламид (OEA) – каннабиноид, получаемый из олеиновой кислоты. Он обладает потенциальной активностью к респираторным патогенам и может обладать противовоспалительным эффектом при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Кроме того, OEA может снижать экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR). Таким образом, снижаются уровни IL-6 и TNF- α во время инфекции SARS-CoV-2. TLR, в свою очередь, может инициировать высвобождение провоспалительных цитокинов [42].

Активация лейкотриенового пути связана с тяжестью COVID-19

Лейкотриеновый (LT) путь осуществляется под воздействием 5-липоксигеназы из арахидоновой кислоты в иммунокомпетентных клетках, включая тучные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и моноциты [43]. Активация данных клеток приводит к высвобождению арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны под действием фосфолипазы A2. Затем арахидоновая кислота превращается первым путем в простагландины через циклооксигеназу и вторым – в 5-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту через 5-липоксигеназу (5-LO). 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота затем превращается в лейкотриен A4 (LTA4) [44]. В моноцитах и нейтрофилах LTA4 преобразуется в лейкотриен B4 (LTB4) под воздействием гидролазы LTA4. LTB4 участвует в хемотаксисе нейтрофилов и производстве воспалительных цитокинов из иммунных клеток [45]. Антагонисты LTB4 могут уменьшить воспалительный ответ, вызванный нейтрофилами. Альтернативно, LTA4 превращается в лейкотриен C4 (LTC4) под воздействием LTC4-синтазы, который экспрессируется в эозинофильных и тучных клетках. Внеклеточный LTC4 превращается в лейкотриен D4 (LTD4) и лейкотриен E4 (LTE4). LTC4, LTD4 и LTE4 принято называть цистеинил-лейкотриенами (Cys-LT). Они действуют на специфические рецепторы (Cys-LTR1 и Cys-LTR2), что приводит к сужению бронхов, секреции бронхиальной слизи и увеличению проницаемости эндотелия сосудов [46].

Помимо упомянутых выше рецепторов LT, связанных с G-белком, некоторые LT могут также активировать ядерные рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом [47]. Роль LT в патогенезе COVID-19 недостаточно изучена, однако, похоже, что LT участвуют в патогенезе вирусной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, которые являются частыми проявлениями при острой инфекции SARS-CoV-2 [48]. Кроме того, LT усиливают пролиферацию клеток врожденного иммунного ответа, таких как нейтрофилы и макрофаги, которые, следовательно, улучшают способность иммунной системы уничтожать микробные патогены посредством модуляции и усиления высвобождения цитокинов паракринным и аутокринным путями [49]. Во время предыдущих вспышек SARS-CoV различные анализы подтвердили, что LT являются сложными молекулами в патогенезе альвеолярного повреждения, гиперплазии пневмоцитов и интерстициального фиброза у тяжелых пациентов [50]. В частности, при инфекции SARS-CoV-2 образование LT проявляется в высокой инфильтрации нейтрофилов и микроангиопатии в легких с высоким соотношением нейтрофилов и лимфоцитов в крови, что является фактором риска, связанным с серьезностью COVID-19 [51]. Кроме того, активация LT при инфекции SARS-CoV-2 связана с высоким уровнем провоспалительных цитокинов и плохими клиническими исходами у пациентов с тяжелым COVID-19. Таким образом, ингибирование пути LT может смягчить иммунный ответ, легочное воспаление и тяжесть COVID-19 [52].

Каскад арахидоновой кислоты и COVID-19

Арахидоновая кислота представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту, высвобождаемую из мембранных фосфолипидов фосфолипазой A2 (PLA2) во время воспалительного ответа. Существует 11 типов PLA2, классифицируемых на Ca^{2+} 21-зависимые (секреторные и цитозольные) и Ca^{2+} 21-независимые (внутриклеточные, мембраносвязанные, цитозольные) [53]. Арахидоновая кислота регулирует текучесть мембран через клеточные сигнальные белки [54] и играет фундаментальную роль в поддержании целостности клеток, органелл и проницаемости сосудов [55]. Она является субстратом для различных путей метаболизма с синтезом разных типов провоспалительных липидных медиаторов, таких как простагландины, тромбоксаны через циклооксигеназный, лейкотриеновый и липоксигеназный пути [56].

Циклооксигеназный путь и SARS-CoV-2

Циклооксигеназа (ЦОГ) катализирует окисление арахидоновой кислоты до простагландина (PG) H2, который затем изомеризуется с образованием различных простаноидов, таких как PGE2 [57]. Существуют различные PG (PGE2, PGI2, PGD2, PGF2 α), способствующие воспалительному процессу. Активация иммунной

системы происходит после инфицирования вирусом, включая высвобождение воспалительных биологически активных веществ, таких как провоспалительные цитокины (IL-6, IL-1 β , TNF- α) и эйкозаноиды (PG и LT) [58]. Вторая изоформа циклооксигеназы (ЦОГ-2) отвечает за формирование центральной части PG, ответственной за боль и воспаление [59]. Мы предполагаем, что SARS-CoV-2, точно так же как и SARS-CoV во время вспышки 2003 года, усиливает высвобождение PG за счет связывания с ЦОГ-2.

Заключение

Таким образом, все больше научных данных свидетельствует о том, что инфекция COVID-19 связана с транспортом липидов хозяина из кровотока в альвеолярное пространство для поддержания вирусной инвазии и патогенности. В ответ происходит усиление биосинтеза и высвобождение липидов хозяина, чтобы обеспечить потребности вируса. Кроме того, липиды, такие как арахидоновая и линолевая кислоты, высвобождаются в кровоток, чтобы уменьшить воспалительный ответ при коронавирусной инфекции. Поэтому ограничение вирусного доступа к липидам хозяина

путем применения специфических ингибиторов, либо путем добавления специфических липидов может иметь огромное терапевтическое значение в лечении коронавирусной инфекции и тяжести заболевания. Разработка специфической небольшой молекулы для ингибирования sPLA2 – еще одна стратегия управления COVID-19, поскольку она снижает синтез вирусной РНК. Судя по текущему состоянию, возможно корректным было бы начать исследования, направленные на конкретные мишени в молекулярном каскаде арахидоновой кислоты при инфекции COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.10223. P.470–473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
2. Gualdoni G.A., Mayer K.A., Kapsch A.M. Rhinovirus induces an anabolic reprogramming in host cell metabolism essential for viral replication // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2018. Iss.115, №30. P.7158–7165. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800525115>
3. Yuan S., Chu H., Chan J.F., Ye Z.W., Wen L., Yan B., Lai P.M., Tee K.M., Huang J., Chen D., Li C., Zhao X., Yang D., Chiu M.C., Yip C., Poon V.K., Chan C.C., Sze K.H., Zhou J., Chan I.H., Yuen K.Y. SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target // Nat. Commun. 2019. Vol.10, Iss.1. Article number: 120. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08015-x>
4. Ketter E., Randall G. Virus Impact on Lipids and Membranes // Annu. Rev. Virol. 2019. Vol.6, Iss.1. P.319–340. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015748>
5. Pattnaik G.P., Chakraborty H. Cholesterol: A key player in membrane fusion that modulates the efficacy of fusion inhibitor peptides // Vitam. Horm. 2021. Vol.117. P.133–155. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2021.06.003>
6. Fernández-Oliva A., Ortega-González P., Risco C. Targeting host lipid flows: Exploring new antiviral and antibiotic strategies // Cell. Microbiol. 2019. Vol.21, Iss.3. Article number: 12996. <https://doi.org/10.1111/cmi.12996>
7. Shen B., Yi X., Sun Y., Bi X., Du J., Zhang C., Quan S., Zhang F., Sun R., Qian L., Ge W., Liu W., Liang S., Chen H., Zhang Y., Li J., Xu J., He Z., Chen B., Wang J., Yan H., Zheng Y., Wang D., Zhu J., Kong Z., Kang Z., Liang X., Ding X., Ruan G., Xiang N., Cai X., Gao H., Li L., Li S., Xiao Q., Lu T., Zhu Y., Liu H., Chen H., Guo T. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera // Cell. 2020. Vol.9, Iss.182. P.59–72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>
8. Hu X., Chen D., Wu L., He G., Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou // Lancet. 2020. Vol.29, Iss.342. P.1167–1173. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544826>
9. Wei X., Zeng W., Su J. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19 // J. Clin. Lipidol. 2020. Vol.14, Iss.14. P.297–304. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>
10. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.3. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
11. Alketbi E.H., Hamdy R., El-Kabalawy A., Juric V., Pignitter M., A. Mosa K., Almelhdi A.M., El-Keblawy A.A., Soliman S. Lipid-based therapies against SARS-CoV-2 infection // Rev. Med. Virol. 2021. Vol.31, Iss.5. P.1–13. <https://doi.org/10.1002/rmv.2214>
12. Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology // Ann. Anat. 2016. Vol.208, Iss.4. P.146–150. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2016.08.003>
13. Raschetti R., Centorrino R., Letamendia E., Benachi A., Marfaing-Koka A., De Luca D. Estimation of early life

endogenous surfactant pool and CPAP failure in preterm neonates with RDS // *Respir. Res.* 2019. Vol.20, Iss.1. Article number: 75. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1040-z>

14. Agudelo C.W., Samaha G., Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review // *Lipids Health Dis.* 2020. Vol.19, Iss.1. Article number: 122. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01278-8>

15. Guo H., Huang M., Yuan Q., Wei Y., Gao Y., Mao L., Gu L., Tan Y. W., Zhong Y., Liu D., Sun S. The Important Role of Lipid Raft-Mediated Attachment in the Infection of Cultured Cells by Coronavirus Infectious Bronchitis Virus Beaudette Strain // *PloS One*. 2017. Vol.12, Iss.1. Article number: 170123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170123>

16. Sturley S. L., Rajakumar T., Hammond N., Higaki K., Márka Z., Márka S., Munkacsı A. B. Potential COVID-19 therapeutics from a rare disease: weaponizing lipid dysregulation to combat viral infectivity // *J. Lipid Res.* 2020. Vol.61, Iss.7. P.972–982. <https://doi.org/10.1194/jlr.R120000851>

17. Regen S.L. The Origin of Lipid Rafts // *Biochemistry*. 2020. Vol.59, Iss.49. P.4617–4621. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00851>

18. Santos-Beneit F., Raškevičius V., Skeberdis V.A., Bordel S. A metabolic modeling approach reveals promising therapeutic targets and antiviral drugs to combat COVID-19 // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, Iss.1. Article number: 11982. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91526-3>

19. Wei C., Wan L., Yan Q., Wang X., Zhang J., Yang X., Zhang Y., Fan C., Li D., Deng Y., Sun J., Gong J., Yang X., Wang Y., Wang X., Li J., Yang H., Li H., Zhang Z., Wang R., Du P., Zong Y., Yin F., Zhang W., Wang N., Peng Y., Lin H., Feng J., Qin C., Chen W., Gao Q., Zhang R., Cao Y., Zhong H. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry // *Nat. Metab.* 2020. Vol.2, Iss.12. P.1391–1400. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00324-0>

20. Yang N., Han-Ming S. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19 // *Int. J. Biol. Sci.* 2020. Vol.16, Iss.10. P.1724–1731. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45498>

21. Wolff G., Limpens R.W.A.L., Zevenhoven-Dobbe J.C., Laugks U., Zheng S., de Jong A.W.M., Koning R.I., Agard D.A., Grünewald K., Koster A.J., Snijder E.J., Bárcena M. A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle // *Science*. 2020. Vol.369, Iss.6509. P.1395–1398. <https://doi.org/10.1126/science.abd3629>

22. Strating J.R., van Kuppeveld F.J. Viral rewiring of cellular lipid metabolism to create membranous replication compartments // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2017. Vol.47, Iss.3. P.24–33. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.02.005>

23. Zhang Z., He G., Filipowicz N.A., Randall G., Belov G.A., Kopek B.G., Wang X. Host Lipids in Positive-Strand RNA Virus Genome Replication // *Front. Microbiol.* 2019. Vol.10. Article number: 286. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00286>

24. Müller C., Hardt M., Schwudke D., Neuman B.W., Pleschka S., Ziebuhr J. Inhibition of Cytosolic Phospholipase A2 α Impairs an Early Step of Coronavirus Replication in Cell Culture // *J. Virol.* 2018. Vol.92, Iss.4. Article number: e01463-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01463-17>

25. Wolff G., Melia C.E., Snijder E.J., Bárcena M. Double-Membrane Vesicles as Platforms for Viral Replication // *Trends Microbiol.* 2020. Vol.28, Iss.12. P.1022–1033. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.009>

26. Deevska G.M., Nikolova-Karakashian M.N. The expanding role of sphingolipids in lipid droplet biogenesis // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*. 2017. Vol.1862, Iss.10(Pt B). P.1155–1165. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.07.008>

27. Dias S.S.G., Soares V.C., Ferreira A.C., Sacramento C.Q., Fintelman-Rodrigues N., Temerozo J.R., Teixeira L., Nunes da Silva M.A., Barreto E., Mattos M., de Freitas C.S., Azevedo-Quintanilha I.G., Manso P.P.A., Miranda M.D., Siqueira M.M., Hottz E.D., Pão C.R.R., Bou-Habib D.C., Barreto-Vieira D.F., Bozza F.A., Souza T.M.L., Bozza P.T. Lipid droplets fuel SARS-CoV-2 replication and production of inflammatory mediators // *PLoS Pathog.* 2020. Vol.16, Iss.12. Article number: 1009127. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009127>

28. Pagliari F., Marafioti M.G., Genard G., Candeloro P., Viglietto G., Seco J., Tirinato L. ssRNA Virus and Host Lipid Rearrangements: Is There a Role for Lipid Droplets in SARS-CoV-2 Infection? // *Front. Mol. Biosci.* 2020. Vol.7. Article number: 5789641347. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.578964>

29. Tizaoui C. Ozone: A Potential Oxidant for COVID-19 Virus (SARS-CoV-2) // *Ozone: Science & Engineering*. 2020. Vol.42, Iss.5. P.378–385. <https://doi.org/10.1080/01919512.2020.1795614>

30. Yan B., Chu H., Yang D., Sze K.H., Lai P.M., Yuan S., Shuai H., Wang Y., Kao R.Y., Chan J.F., Yuen K.Y. Characterization of the Lipidomic Profile of Human Coronavirus-Infected Cells: Implications for Lipid Metabolism Remodeling upon Coronavirus Replication // *Viruses*. 2019. Vol.11, Iss.1. Article number: 73. <https://doi.org/10.3390/v11010073>

31. Pagliari F., Marafioti M.G., Genard G., Candeloro P., Viglietto G., Seco J., Tirinato L. ssRNA Virus and Host Lipid Rearrangements: Is There a Role for Lipid Droplets in SARS-CoV-2 Infection? // *Front. Mol. Biosci.* 2020. Vol.7. Article number: 578964. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.578964>

32. Abu-Farha M., Thanaraj T.A., Qaddoumi M.G., Hashem A., Abubaker J., Al-Mulla F. The Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, Iss.10. Article number: 3544. <https://doi.org/10.3390/ijms21103544>

33. Moreau R.A., Nyström L., Whitaker B.D., Winkler-Moser J.K., Baer D.J., Gebauer S.K., Hicks K.B. Phytosterols

and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses // *Prog. Lipid Res.* 2018. Vol.70. P.35–61. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.04.001>

34. Yan B., Zou Z., Chu H., Chan G., Tsang J.O., Lai P.M., Yuan S., Yip C.C., Yin F., Kao R.Y., Sze K.H., Lau S.K., Chan J.F., Yuen K.Y. Lipidomic Profiling Reveals Significant Perturbations of Intracellular Lipid Homeostasis in Enterovirus-Infected Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol.20, Iss.23. Article number: 5952. <https://doi.org/10.3390/ijms20235952>

35. Hoxha M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway? // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020. Vol.76, Iss.11. P.1501–1504. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02941-w>

36. Hammock B.D., Wang W., Gilligan M.M., Panigrahy D. Eicosanoids: The Overlooked Storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? // *Am. J. Pathol.* 2020. Vol.190, Iss.9. P.1782–1788. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.06.010>

37. Das U.N. Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? // *Arch. Med. Res.* 2020. Vol.51, Iss.3. P.282–286. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.03.004>

38. Soliman S., Faris M.E., Ratemi Z., Halwani R. Switching Host Metabolism as an Approach to Dampen SARS-CoV-2 Infection // *Ann. Nutr. Metab.* 2020. Vol.76, Iss.5. P.297–303. <https://doi.org/10.1159/000510508>

39. Toelzer C., Gupta K., Yadav S.K.N., Borucu U., Davidson A.D., Kavanagh Williamson M., Shoemark D.K., Garzoni F., Stauffer O., Milligan R., Capin J., Mulholland A.J., Spatz J., Fitzgerald D., Berger I., Schaffitzel C. Free fatty acid binding pocket in the locked structure of SARS-CoV-2 spike protein // *Science.* 2020. Vol.370, Iss.6517. P.725–730. <https://doi.org/10.1126/science.abd3255>

40. Iddir M., Brito A., Dingeo G., Fernandez Del Campo S.S., Samouda H, La Frano M.R., Bohn T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis // *Nutrients.* 2020. Vol.12, Iss.6. Article number: 1562. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>

41. Edser C. Surfactants versus COVID-19 // *Focus on Surfactants.* 2020. Vol.2020, Iss.7. P.1–2. <https://doi.org/10.1016/j.fos.2020.09.001>

42. Ghaffari S., Roshanravan N., Tutunchi H., Ostadrahimi A., Pouraghaei M., Kafil B. Oleylethanolamide, A Bioactive Lipid Amide, as A Promising Treatment Strategy for Coronavirus/COVID-19 // *Arch. Med. Res.* 2020. Vol.51, Iss.5. P.464–467. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.006>

43. Gelfand E.W. Importance of the leukotriene B4-BLT1 and LTB4-BLT2 pathways in asthma // *Semin. Immunol.* 2017. Vol.1, Iss.33. P.44–51. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.005>

44. Gautier-Veyret E., Bäck M., Arnaud C., Belaïdi E., Tamisier R., Lévy P., Arnol N., Perrin M., Pépin J.L., Stanke-Labesque F. Cysteinyl-leukotriene pathway as a new therapeutic target for the treatment of atherosclerosis related to obstructive sleep apnea syndrome // *Pharmacol. Res.* 2018. Vol.134, Iss.7. P.311–319. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.014>

45. Göbel T., Diehl O., Heering J., Merk D., Angioni C., Wittmann S.K., Buscato E., Kottke R., Weizel L., Schader T., Maier T.J. Zafirlukast is a dual modulator of human soluble epoxide hydrolase and peroxisome proliferator-activated receptor γ // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol.10, Iss.4. P.263–269. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00263>

46. Lazarinis N., Bood J., Gomez C., Kolmert J., Lantz A.S., Gyllfors P., Davis A., Wheelock C.E., Dahlén S.E., Dahlén B. Leukotriene E4 induces airflow obstruction and mast cell activation through the cysteinyl leukotriene type 1 receptor // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol.142, Iss.4. P.1080–1089. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.024>

47. Davino-Chiovatto J.E., Oliveira-Junior M.C., MacKenzie B., Santos-Dias A., Almeida-Oliveira A.R., Aquino-Junior J.C., Brito A.A., Rigonato-Oliveira N.C., Damaceno-Rodrigues N.R., Oliveira A.P., Silva A.P. Montelukast, leukotriene inhibitor, reduces LPS-induced acute lung inflammation and human neutrophil activation // *Arch. Bronconeumol.* 2019. Vol.55, Iss.11. P.573–580. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.05.003>

48. Le Bel M., Brunet A., Gosselin J. Leukotriene B4, an endogenous stimulator of the innate immune response against pathogens // *J. Innate Immun.* 2014. Vol.6, Iss.2. P.159–168. <https://doi.org/10.1159/000353694>

49. Schwerd T., Twigg S.R., Aschenbrenner D., Manrique S., Miller K.A., Taylor I.B., Capitani M., McGowan S.J., Sweeney E., Weber A., Chen L. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis // *J. Exp. Med.* 2017. Vol.214, Iss.9. P.2547–2562. <https://doi.org/10.1084/jem.20161810>

50. Kong M., Zhang H., Cao X., Mao X., Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19 // *Epidemiol. Infect.* 2020. Vol.148. Article number: e139. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001557>

51. Copertino D.C., Duarte R.R., Powell T.R., de Mulder Rougvié M., Nixon D.F. Montelukast drug activity and potential against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93, Iss.1. P.187–189. <https://doi.org/10.1002/jmv.26299>

52. Brash A.R. Arachidonic acid as a bioactive molecule // *J. Clin. Invest.* 2018. Vol.107, Iss.4. P.1339–1345. <https://doi.org/10.1172/JCI13210>

53. Pompéia C., Lopes L.R., Miyasaka C.K., Procópio J., Sannomiya P., Curi R. Effect of fatty acids on leukocyte function // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2020. Vol.33, Iss.1. P.1255–1268. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000001100001>

54. Beck R., Bertolino S., Abbot S.E., Aaronson P.I., Smirnov S.V. Modulation of arachidonic acid release and membrane fluidity by albumin in vascular smooth muscle and endothelial cells // *Circ. Res.* 2018. Vol.83, Iss.5. P.923–931.

<https://doi.org/10.1161/01.RES.83.9.923>

55. Spencer A.G., Woods J.W., Arakawa T., Singer I.I., Smith W.L. Subcellular localization of prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by immunoelectron microscopy // *J. Biol. Chem.* 2018. Vol.273, Iss.25. P.9886–9893. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.16.9886>

56. Robb C.T., Goepf M., Rossi A.G., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol.177, Iss.21, P.4899–4920. <https://doi.org/10.1111/bph.15206>

57. FitzGerald G.A. Misguided drug advice for COVID-19 // *Science.* 2020. Vol.80, Iss.367. Article number: 1434. <https://doi.org/10.1126/science.abb8034>

58. Savard M., Bélanger C., Tremblay M.J., Dumais N., Flamand L., Borgeat P., Gosselin J. EBV suppresses prostaglandin e 2 biosynthesis in human monocytes // *J. Immunol.* 2019. Vol.164, Iss.2. P.6467–6473. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6467>

59. Janelle M.E., Gravel A., Gosselin J., Tremblay M.J., Flamand L. Activation of monocyte cyclooxygenase-2 gene expression by human herpesvirus 6: role for cyclic AMP-responsive element-binding protein and activator protein-1 // *J. Biol. Chem.* 2017. Vol.27, Iss.6. P.30665–30674. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203041200>

REFERENCES

1. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395(10223):470–473. [https://doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9)

2. Gualdoni G.A., Mayer K.A., Kapsch A.M. Rhinovirus induces an anabolic reprogramming in host cell metabolism essential for viral replication. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2018; 115(30): E7158–E7165. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.180052511>

3. Yuan S., Chu H., Chan J.F., Ye Z.W., Wen L., Yan B., Lai P.M., Tee K.M., Huang J., Chen D., Li C., Zhao X., Yang D., Chiu M.C., Yip C., Poon V.K., Chan C.C., Sze K.H., Zhou J., Chan I.H., Yuen K.Y. SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target. *Nat. Commun.* 2019; 10(1):120. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08015-x>

4. Ketter E., Randall G. Virus Impact on Lipids and Membranes. *J. Virol.* 2015; 89(20):10359–10370. <https://doi.org/doi:10.1128/JVI.01225-15>

5. Pattnaik G.P., Chakraborty H. Cholesterol: A key player in membrane fusion that modulates the efficacy of fusion inhibitor peptides. *Vitam. Horm.* 2021; 117:133–155. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2021.06.003>

6. Fernández-Oliva A., Ortega-González P., Risco C. Targeting host lipid flows: Exploring new antiviral and antibiotic strategies. *Cell. Microbiol.* 2019; 21(3):e12996. <https://doi.org/10.1111/cmi.12996>

7. Shen B., Yi X., Sun Y., Bi X., Du J., Zhang C., Quan S., Zhang F., Sun R., Qian L., Ge W., Liu W., Liang S., Chen H., Zhang Y., Li J., Xu J., He Z., Chen B., Wang J., Yan H., Zheng Y., Wang D., Zhu J., Kong Z., Kang Z., Liang X., Ding X., Ruan G., Xiang N., Cai X., Gao H., Li L., Li S., Xiao Q., Lu T., Zhu Y., Liu H., Chen H., Guo T. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell* 2020; 182(1):59–72.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>

8. Hu X., Chen D., Wu L., He G., Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou. *Lancet* 2020; 29(342):1167–1173. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544826>

9. Wei X., Zeng W., Su J. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2020; 14(3):297–304. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>

10. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

11. Alketbi E. H., Hamdy R., El-Kabalawy A., Juric V., Pignitter M., A. Mosa K., Almehtdi A. M., El-Keblawy A.A., Soliman S. Lipid-based therapies against SARS-CoV-2 infection. *Rev. Med. Virol.* 2021; 31(5):1–13. <https://doi.org/10.1002/rmv.2214>

12. Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology. *Ann. Anat.* 2016; 208:146–150. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2016.08.003>

13. Raschetti R., Centorrino R., Letamendia E., Benachi A., Marfaing-Koka A., De Luca D. Estimation of early life endogenous surfactant pool and CPAP failure in preterm neonates with RDS. *Respir Res.* 2019; 20(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1040-z>

14. Agudelo C.W., Samaha G., Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01278-8>

15. Guo H., Huang M., Yuan Q., Wei Y., Gao Y., Mao L., Gu L., Tan Y. W., Zhong Y., Liu D., Sun S. The Important Role of Lipid Raft-Mediated Attachment in the Infection of Cultured Cells by Coronavirus Infectious Bronchitis Virus Beaudette Strain. *PLoS One* 2017; 12(1):e0170123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170123>

16. Sturley S. L., Rajakumar T., Hammond N., Higaki K., Márka Z., Márka S., Munkacsy A. B. Potential COVID-19 therapeutics from a rare disease: weaponizing lipid dysregulation to combat viral infectivity. *J. Lipid Res.* 2020; 61(7):972–

982. <https://doi.org/10.1194/jlr.R120000851>

17. Regen S.L. The Origin of Lipid Rafts. *Biochemistry* 2020; 59(49):4617–4621. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00851>

18. Santos-Beneit F., Raškevičius V., Skeberdis V.A., Bordel S. A metabolic modeling approach reveals promising therapeutic targets and antiviral drugs to combat COVID-19. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):11982. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91526-3>

19. Wei C., Wan L., Yan Q., Wang X., Zhang J., Yang X., Zhang Y., Fan C., Li D., Deng Y., Sun J., Gong J., Yang X., Wang Y., Wang X., Li J., Yang H., Li H., Zhang Z., Wang R., Du P., Zong Y., Yin F., Zhang W., Wang N., Peng Y., Lin H., Feng J., Qin C., Chen W., Gao Q., Zhang R., Cao Y., Zhong H. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nat. Metab.* 2020; 2(12):1391–1400. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00324-0>

20. Yang N., Han-Ming S. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16(10):1724–1731. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45498>

21. Wolff G., Limpens R.W.A.L., Zevenhoven-Dobbe J.C., Laugks U., Zheng S., de Jong A.W.M., Koning R.I., Agard D.A., Grünewald K., Koster A.J., Snijder E.J., Bárcena M. A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. *Science* 2020; 369(6509):1395–1398. <https://doi.org/10.1126/science.abd3629>

22. Strating J.R., van Kuppeveld F.J. Viral rewiring of cellular lipid metabolism to create membranous replication compartments. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2017; 47(3):24–33. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.02.005>

23. Zhang Z., He G., Filipowicz N.A., Randall G., Belov G.A., Kopek B.G., Wang X. Host Lipids in Positive-Strand RNA Virus Genome Replication. *Front. Microbiol.* 2019; 10:286. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00286>

24. Müller C., Hardt M., Schwudke D., Neuman B.W., Pleschka S., Ziebuhr J. Inhibition of Cytosolic Phospholipase A2 α Impairs an Early Step of Coronavirus Replication in Cell Culture. *J. Virol.* 2018; 92(4):e01463–17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01463-17>

25. Wolff G., Melia C.E., Snijder E.J., Bárcena M. Double-Membrane Vesicles as Platforms for Viral Replication. *Trends Microbiol.* 2020; 28(12):1022–1033. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.009>

26. Deevska G.M., Nikolova-Karakashian M.N. The expanding role of sphingolipids in lipid droplet biogenesis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 2017; 1862(10 Pt B):1155–1165. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.07.008>

27. Dias S.S.G., Soares V.C., Ferreira A.C., Sacramento C.Q., Fintelman-Rodrigues N., Temerozo J.R., Teixeira L., Nunes da Silva M.A., Barreto E., Mattos M., de Freitas C.S., Azevedo-Quintanilha I.G., Manso P.P.A., Miranda M.D., Siqueira M.M., Hottz E.D., Pão C.R.R., Bou-Habib D.C., Barreto-Vieira D.F., Bozza F.A., Souza T.M.L., Bozza P.T. Lipid droplets fuel SARS-CoV-2 replication and production of inflammatory mediators. *PLoS Pathog.* 2020; 16(12):e1009127. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009127>

28. Pagliari F., Marafioti M.G., Genard G., Candeloro P., Viglietto G., Seco J., Tirinato L. ssRNA Virus and Host Lipid Rearrangements: Is There a Role for Lipid Droplets in SARS-CoV-2 Infection? *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7:578964. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.578964>

29. Tizaoui C. Ozone: A Potential Oxidant for COVID-19 Virus (SARS-CoV-2). *Ozone: Science & Engineering* 2020; (42)5:378–385. <https://doi.org/10.1080/01919512.2020.1795614>

30. Yan B., Chu H., Yang D., Sze K.H., Lai P.M., Yuan S., Shuai H., Wang Y., Kao R.Y., Chan J.F., Yuen K.Y. Characterization of the Lipidomic Profile of Human Coronavirus-Infected Cells: Implications for Lipid Metabolism Remodeling upon Coronavirus Replication. *Viruses* 2019; 11(1):73. <https://doi.org/10.3390/v11010073>

31. Pagliari F., Marafioti M.G., Genard G., Candeloro P., Viglietto G., Seco J., Tirinato L. ssRNA Virus and Host Lipid Rearrangements: Is There a Role for Lipid Droplets in SARS-CoV-2 Infection? *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7:578964. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.578964>

32. Abu-Farha M., Thanaraj T.A., Qaddoumi M.G., Hashem A., Abubaker J., Al-Mulla F. The Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10):3544. <https://doi.org/10.3390/ijms21103544>

33. Moreau R.A., Nyström L., Whitaker B.D., Winkler-Moser J.K., Baer D.J., Gebauer S.K., Hicks K.B. Phytosterols and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses. *Prog. Lipid Res.* 2018; 70:35–61. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.04.001>

34. Yan B., Zou Z., Chu H., Chan G., Tsang J.O., Lai P.M., Yuan S., Yip C.C., Yin F., Kao R.Y., Sze K.H., Lau S.K., Chan J.F., Yuen K.Y. Lipidomic Profiling Reveals Significant Perturbations of Intracellular Lipid Homeostasis in Enterovirus-Infected Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(23):5952. <https://doi.org/10.3390/ijms20235952>

35. Hoxha M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020; 76(11):1501–1504. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02941-w>

36. Hammock B.D., Wang W., Gilligan M.M., Panigrahy D. Eicosanoids: The Overlooked Storm in Coronavirus Disease 2019(COVID-19)? *Am. J. Pathol.* 2020; 190(9):1782–1788. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.06.010>

37. Das U.N. Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? *Arch. Med. Res.* 2020; 51(3):282–286. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.03.004>

38. Soliman S., Faris M.E., Ratemi Z., Halwani R. Switching Host Metabolism as an Approach to Dampen SARS-CoV-2 Infection. *Ann. Nutr. Metab.* 2020; 76(5):297–303. <https://doi.org/10.1159/000510508>
39. Toelzer C., Gupta K., Yadav S.K.N., Borucu U., Davidson A.D., Kavanagh Williamson M., Shoemark D.K., Garzoni F., Stauffer O., Milligan R., Capin J., Mulholland A.J., Spatz J., Fitzgerald D., Berger I., Schaffitzel C. Free fatty acid binding pocket in the locked structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Science* 2020; 370(6517):725–730. <https://doi.org/10.1126/science.abd3255>
40. Iddir M., Brito A., Dingeo G., Fernandez Del Campo S.S., Samouda H, La Frano M.R., Bohn T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020;12(6):1562. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>
41. Edser C. Surfactants versus COVID-19. *Focus on Surfactants* 2020; 2020(7):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.fos.2020.09.001>
42. Ghaffari S., Roshanravan N., Tutunchi H., Ostadrahimi A., Pouraghaei M., Kafil B. Oleoylethanolamide, A Bioactive Lipid Amide, as A Promising Treatment Strategy for Coronavirus/COVID-19. *Arch. Med. Res.* 2020; 51(5):464–467. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.006>
43. Gelfand E.W. Importance of the leukotriene B4-BLT1 and LTB4-BLT2 pathways in asthma. *Semin. Immunol.* 2017; 33:44–51. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.005>
44. Gautier-Veyret E., Bäck M., Arnaud C., Belaïdi E., Tamisier R., Lévy P., Arnol N., Perrin M., Pépin J.L., Stanke-Labesque F. Cysteinyl-leukotriene pathway as a new therapeutic target for the treatment of atherosclerosis related to obstructive sleep apnea syndrome. *Pharmacol. Res.* 2018; 134:311–319. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.014>
45. Göbel T., Diehl O., Heering J., Merk D., Angioni C., Wittmann S.K., Buscato E., Kottke R., Weizel L., Schader T., Maier T.J. Zafirlukast is a dual modulator of human soluble epoxide hydrolase and peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Front. Pharmacol.* 2019; 10:263. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00263>
46. Lazarinis N., Bood J., Gomez C., Kolmert J., Lantz A.S., Gyllfors P., Davis A., Wheelock C.E., Dahlén S.E., Dahlén B. Leukotriene E4 induces airflow obstruction and mast cell activation through the cysteinyl leukotriene type 1 receptor. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142(4):1080–1089. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.024>
47. Davino-Chiovatto J.E., Oliveira-Junior M.C., MacKenzie B., Santos-Dias A., Almeida-Oliveira A.R., Aquino-Junior J.C., Brito A.A., Rigonato-Oliveira N.C., Damaceno-Rodrigues N.R., Oliveira A.P., Silva A.P. Montelukast, leukotriene inhibitor, reduces LPS-induced acute lung inflammation and human neutrophil activation. *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)*. 2019; 55(11):573–580. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.05.003>
48. Le Bel M., Brunet A., Gosselin J. Leukotriene B4, an endogenous stimulator of the innate immune response against pathogens. *J. Innate Immun.* 2014; 6(2):159–168. <https://doi.org/10.1159/000353694>
49. Schwerd T., Twigg S.R., Aschenbrenner D., Manrique S., Miller K.A., Taylor I.B., Capitani M., McGowan S.J., Sweeney E., Weber A., Chen L. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J. Exp. Med.* 2017; 214(9):2547–2562. <https://doi.org/10.1084/jem.20161810>
50. Kong M., Zhang H., Cao X., Mao X., Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol. Infect.* 2020; 148:e139. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001557>
51. Copertino D.C., Duarte R.R., Powell T.R., de Mulder Rougvié M., Nixon D.F. Montelukast drug activity and potential against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2021; 93(1):187–189. <https://doi.org/10.1002/jmv.26299>
52. Brash A.R. Arachidonic acid as a bioactive molecule. *J. Clin. Invest.* 2019; 107(11):1339–1345. <https://doi.org/10.1172/JCI13210>
53. Pompéia C., Lopes L.R., Miyasaka C.K., Procópio J., Sannomiya P., Curi R. Effect of fatty acids on leukocyte function. *Braz. J. Med Biol. Res.* 2020; 33(11):1255–1268. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000001100001>
54. Beck R., Bertolino S., Abbot S.E., Aaronson P.I., Smirnov S.V. Modulation of arachidonic acid release and membrane fluidity by albumin in vascular smooth muscle and endothelial cells. *Circ. Res.* 2018; 83(9):923–931. <https://doi.org/10.1161/01.RES.83.9.923>
55. Spencer A.G., Woods J.W., Arakawa T., Singer I.I., Smith W.L. Subcellular localization of prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by immunoelectron microscopy. *J. Biol. Chem.* 2018; 273(16):9886–9893. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.16.9886>
56. Robb C.T., Goepf M., Rossi A.G., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177(21):4899–4920. <https://doi.org/10.1111/bph.15206>
57. FitzGerald G.A. Misguided drug advice for COVID-19. *Science* 2020; 367(6485):1434. <https://doi.org/10.1126/science.abb8034>
58. Savard M., Bélanger C., Tremblay M.J., Dumais N., Flamand L., Borgeat P., Gosselin J. EBV suppresses prostaglandin e 2 biosynthesis in human monocytes. *J. Immunol.* 2019; 164(12):6467–6473. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6467>
59. Janelle M.E., Gravel A., Gosselin J., Tremblay M.J., Flamand L. Activation of monocyte cyclooxygenase-2 gene

expression by human herpesvirus 6: role for cyclic AMP-responsive element-binding protein and activator protein-1. *J. Biol. Chem.* 2017; 277(34):30665–30674. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203041200>

Информация об авторах:

Иван Алексеевич Сinyaкин, лаборант-исследователь лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Наталья Александровна Смирнова, аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: dr.smirnova@bk.ru

Author information:

Ivan A. Sinyakin, Research Assistant of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Natalia A. Smirnova, Postgraduate Student, Amur State Medical Academy; e-mail: dr.smirnova@bk.ru

Поступила 10.02.2022
Принята к печати 24.02.2022

Received February 10, 2022
Accepted February 24, 2022