

Цапаев В.Г.¹, Цапаева Н.Л.²

¹ Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Tsapaev V.¹, Tsapaeva N.²

¹ Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – адъювантная защита от COVID-19

Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids
as Adjuvant Protection against COVID-19

Резюме

В статье представлены данные о свойствах омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), об их участии в физиологических процессах организма при COVID-19. Рассмотрены возможные механизмы использования омега-3 ПНЖК при ковидной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, омега-3 ПНЖК, цитокиновый шторм, резольвины, протектины.

Abstract

The data on the properties of omega-3 PUFA (polyunsaturated fatty acids), their participation in the physiological processes of the body in COVID-19 are presented. Possible mechanisms of the use of omega-3 PUFAs in COVID-19 infection are considered.

Keywords: COVID-19, omega-3 PUFA, cytokine storm, resolvins, protectins.

■ ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, порожденная коронавирусом, вызвала естественный интерес к этому возбудителю. Одним из важнейших аспектов этого научного любопытства является установление структурных характеристик коронавируса и разработка методов воздействия с целью инактивации инфекта. Создание целого спектра вакцин в очень короткий срок говорит о плодотворности такого научного подхода. Идентификация S-белка SARS-CoV-2 позволила индуцировать специфический иммунитет против этого вируса. Однако это не исключает и другие подходы в борьбе с COVID-19, некоторые из них мы намерены рассмотреть в настоящей статье.

Коронавирусы относятся к сферическим РНК-содержащим вирусам, на внешней поверхности которых располагаются коронаподобные гликопротеидные шипы (спайки). Именно с помощью этих «корон»

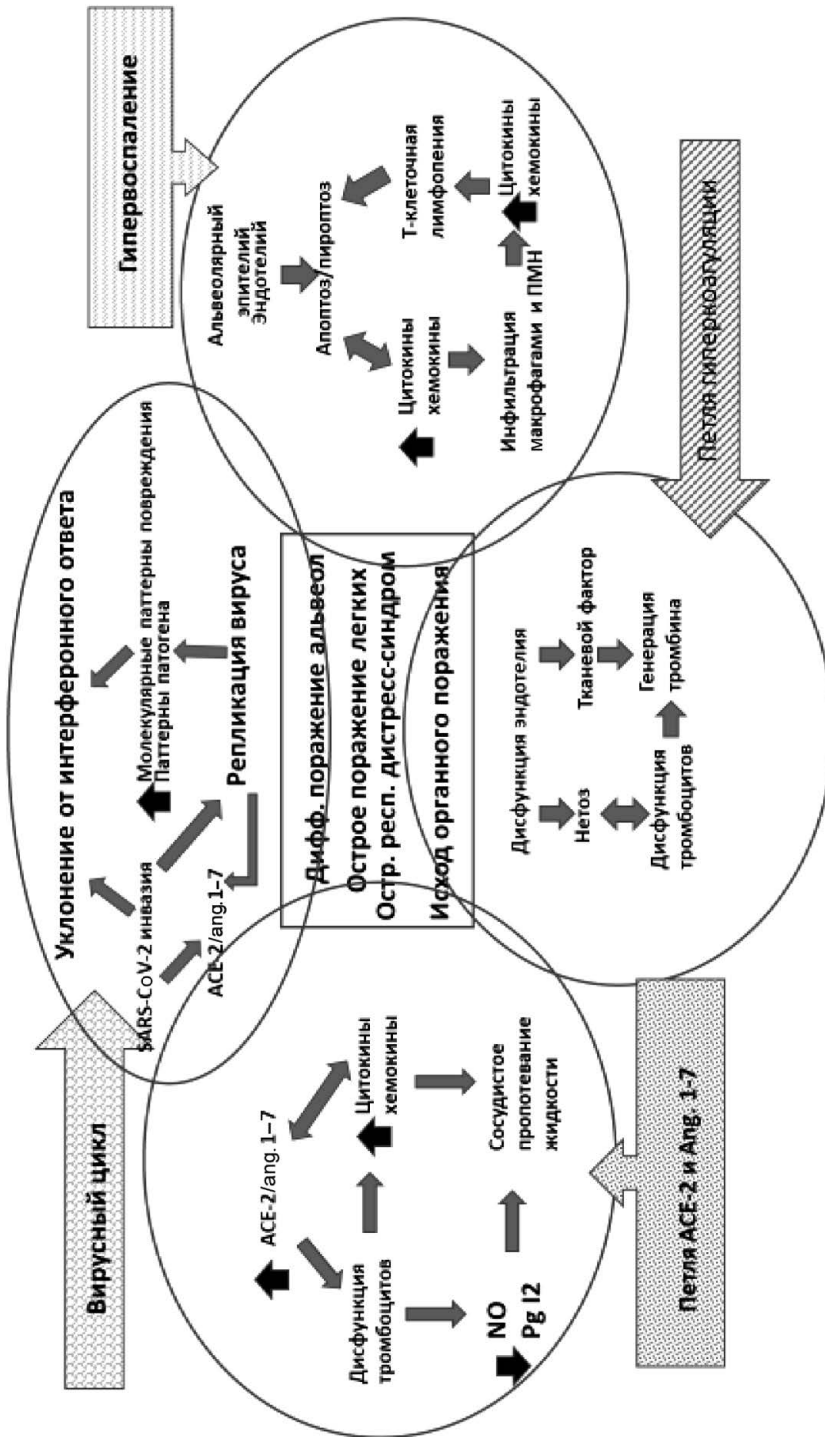


Рис. 1. Четыре основные позиции патофизиологического цикла COVID-19

Fig. 1. Four main positions of the pathophysiological cycle of COVID-19

Примечания: нетоз (англ. NETosis, Neutrophil extracellular traps) – вид программируемой клеточной гибели, происходящей у нейтрофилов. Сопровождается выбрасыванием из погибающих нейтрофилов нитей, состоящих в основном из ДНК. Благодаря нетозу нейтрофилы убивают внеклеточные патогены, минимизируя вред для других клеток.

вирус прикрепляется к клетке хозяина, а в случае SARS-CoV-2 – к ACE-2-рецепторам. Диаметр вируса составляет 125 нм. Объем информации, содержащейся в РНК, – около 32 кВ. Коэффициент репликации, по данным на 23 января 2020 г., составляет 1,4–2,5.

Особенностью ковидной инфекции является рецептор-специфическое связывание вируса с клеткой хозяина, что приводит к нарушению в системе ренин – ангиотензин – альдостерон. Другим важным обстоятельством является то, что обилие ACE-2-рецепторов на поверхности клеток создает предпосылки для массивной инвазии организма хозяина. Это прежде всего относится к первому барьеру – дыхательные пути и альвеолярный эпителий. Вероятность поражения других органов вирусом SARS-CoV-2 определяется количеством рецепторов ACE-2 на клетках этих органов. Как показывают клинические наблюдения, наиболее уязвимыми оказываются сосуды, сердце и почки.

Кроме того, массивная гибель клеток, мобилизация в зону поражения макрофагов и нейтрофилов приводят к чрезмерному, неконтролируемому выбросу клеточных медиаторов во внеклеточную среду, обозначаемому как «цитокиновый шторм», и развитию гипервоспаления. Это состояние сопровождают нарушения микроциркуляции и иммунные реакции, которые составляют третий патогенетический компонент. И наконец, вызванные перечисленными обстоятельствами нарушения в органах приводят к развитию органной (полиорганной) недостаточности. Это «микроэссе» относительно патогенеза ковидной инфекции мы приводим с целью лучшего понимания, для иллюстрации изложенного приводим диаграмму описываемых процессов (рис. 1).

В настоящем обзоре мы сфокусируем свое внимание на роли полиненасыщенных омега-3 жирных кислот в аспекте COVID-19.

Мембраноактивные средства

Хорошо известно, что повреждение поверхностной мембраны микроорганизма приводит к его инактивации. На этом принципе основано действие антибиотика даптомицина, одобренного к использованию в 2003 году (кубицин). Структурно этот антибиотик представляет полярную гидрофильную головку и липофильный алкильный хвост. Даптомицин эффективен против Гр+ бактерий. Липофильный хвост встраивается в липидный бислой, при том что полярная головка обладает высокой аффинностью к отрицательно заряженным группам на поверхности мембраны. Это вызывает растяжение и изгиб мембраны, что приводит к образованию пор, через которые происходит утечка ионов с соответствующими фатальными для микроорганизма последствиями.

Еще одним примером препарата, точкой приложения которого является мембрана вируса, является арбидол. Он одобрен для лечения гриппа, вызываемого вирусами А и В, в России, Китае и Республике Беларусь. Арбидол нарушает взаимодействие белка слияния с фосфолипидами, делая невозможной реакцию слияния вируса с мембраной клетки хозяина.

Скваламин – амфифильный стероид, выделенный из собачьей акулы, обладает аффинностью к фосфолипидам мембраны и также нарушает процесс слияния вируса с клеткой хозяина как *in vitro*, так и *in vivo*.



Синтезированные так называемые амфипатические ригидные ингибиторы слияния (amphiphilic rigid fusion inhibitors), являющиеся структурным аналогом лизофосфатидилхолина, встраиваясь в мембрану, вызывают искривление ее внешнего листка, делая невозможным процесс слияния вируса с клеткой хозяина.

Вirus и липиды

Как известно, для репликации вируса необходимо не только дублирование его наследственной структуры, но и синтез его белков и формирование оболочки. Вирус использует липидные ресурсы клетки-хозяина. Для этого он может заимствовать липиды плазматической мембраны клетки-хозяина или липиды эндосом, обеспечивая процессы кластеризации рецепторов, интернализации вируса и слияние мембран.

В эксперименте *in vitro* установлено, что инкубация оболочечных вирусов с ненасыщенными жирными кислотами вызывает повреждение вирусной оболочки в концентрациях, безвредных для животных клеток [2]. Однако вопрос о значении этого эффекта для клиники остается дискуссионным.

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются метаболическим субстратом для целого семейства биологически активных сигнальных молекул, участвующих в процессах окислительного стресса, иммунитета, пролиферации, апоптоза и др. Именно этот аспект представляет интерес с точки зрения возможности управления процессами противовирусной защиты от SARS-CoV-2.

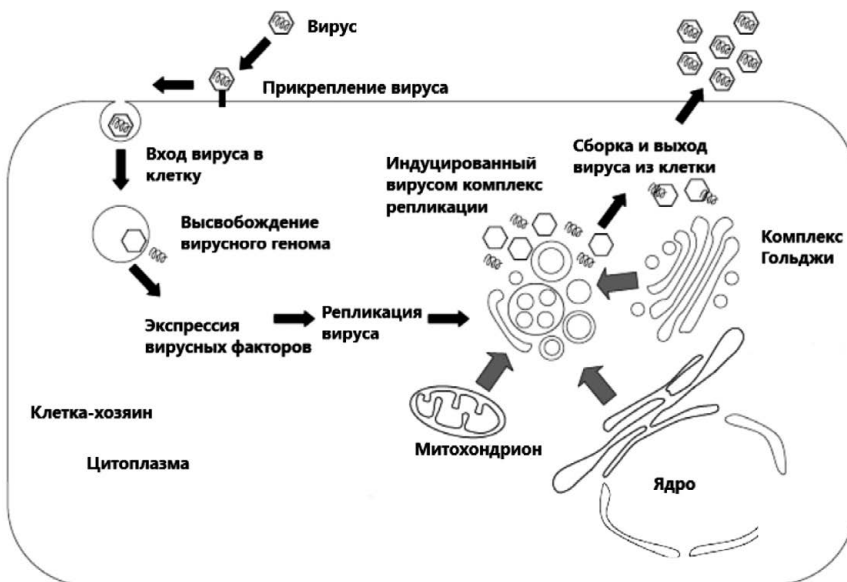


Рис. 2. Схема репликации вируса

Fig. 2. Virus replication scheme

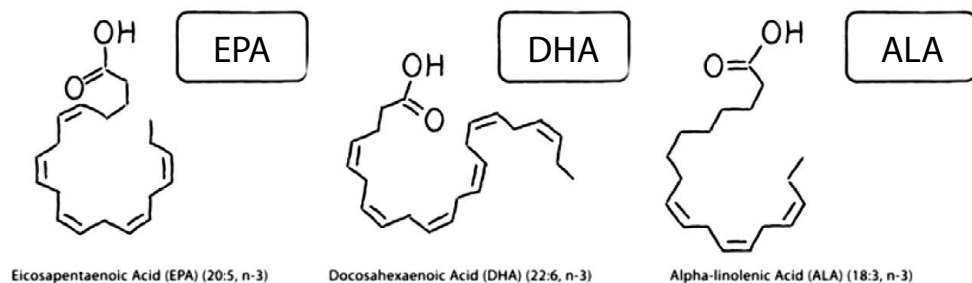
**Рис. 3. Омега-3 ПНЖК**

Fig. 3. Omega-3 PUFA

Свойства полиненасыщенных омега-3 жирных кислот

Жирные кислоты (ЖК) можно разделить на два класса в зависимости от характера углеродной связи в алифатической углеродной цепи: насыщенные – с одинарными связями (C–C) и ненасыщенные – с двойными связями (C=C). Среди последних различают мононенасыщенные ЖК с одной двойной связью и полиненасыщенные ЖК с несколькими двойными связями (ПНЖК). Наиболее важными омега-3 ПНЖК являются эйкозапентаеновая (EPA) и докозагексаеновая (DHA) кислоты и их метаболитический предшественник – α -линоленовая кислота.

Мембраны первых клеток, появившихся в палеопротерозое 3,4–3,2 млрд лет назад, состояли из липидов, содержащих насыщенные ЖК, главным образом из пальмитиновой. При температуре мирового океана (или его кластеров) пальмитиновая кислота обеспечивала главное свойство клеточной оболочки – она должна находиться в жидкокристаллическом состоянии. Охлаждение среды и неизбежное «затвердевание» клеточной мембраны вели к гибели клеток, не нашедших способа сохранить жидкокристаллическость мембран. Но клеткам удалось выжить за счет обогащения мембранных липидов ненасыщенными жирными кислотами. Энергия двойных углеродных связей значительно выше энергии одинарных, что придает ненасыщенным ЖК конформационную пластичность по сравнению с жесткими насыщенными ЖК, что обеспечивает жидкокристаллическость современных клеток.

Вторым важным эволюционным обстоятельством стало «хроническое» обилие ПНЖК в диете древнего человека, расселившегося по восточному побережью экваториальной Африки – области с интенсивными приливами и отливами, обеспечивавшими обилие рыбы и моллюсков – продуктов, богатых омега-3 ПНЖК. Природа не любит быть расточительной, и это диетическое изобилие обернулось для человека редуцированием ферментных систем собственного синтеза ПНЖК из α -линолевой кислоты, сохранившихся на случай полного дефицита ПНЖК в диете. Это элонгазы и десатуразы – ферменты, осуществляющие синтез ПНЖК в организме. С их помощью синтезируются как омега-3, так и омега-6 ЖК. На рис. 4 показана суммарная схема синтеза омега-3 и омега-6 ЖК.

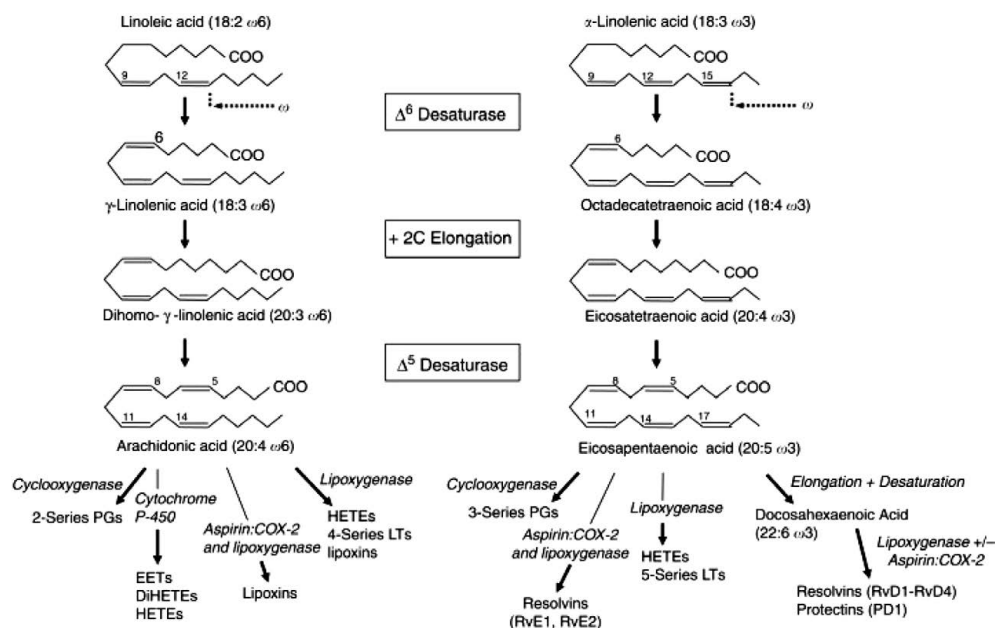


Рис. 4. Синтез омега-6 и омега-3 ПНЖК

Fig. 4. Synthesis of omega-6 and omega-3 PUFA

У омега-3 ЖК первая двойная связь располагается у третьего углеродного атома, начиная от метильного конца, а у омега-6 – от шестого. Эти две группы ПНЖК метаболически и функционально различны и в ряде случаев обладают противоположным физиологическим действием. Эволюционно оптимальное соотношение этих ЖК сложилось как 1:1, однако под влиянием диеты в современном мире преобладают омега-6 ЖК, что не является благоприятным соотношением.

Метаболические эффекты ПНЖК

Мы уже упоминали о том, что ПНЖК являются источником многих сигнальных молекул. Следует отметить, что синтезируемые мессенджеры из омега-3 и омега-6 ПНЖК обладают различным, а иногда и противоположным действием. Эти различия иллюстрирует рис. 5. Противовоспалительный, антиаллергический, антитромботический эффекты омега-3 ПНЖК продемонстрированы в многочисленных исследованиях соматических заболеваний. Эти эффекты подтверждены не только в клинических ситуациях, но также и при использовании омега-3 ПНЖК в качестве профилактического средства. Причем DHA оказывает более выраженный эффект, чем EPA.

В исследованиях, проведенных на клетках дыхательного эпителия, установлено, что омега-3 ПНЖК снижают выработку интерлейкинов при заражении клеток риновирусом, снижая потенциал воспалительной реакции. Показано, что этот эффект связан с конкурирующим

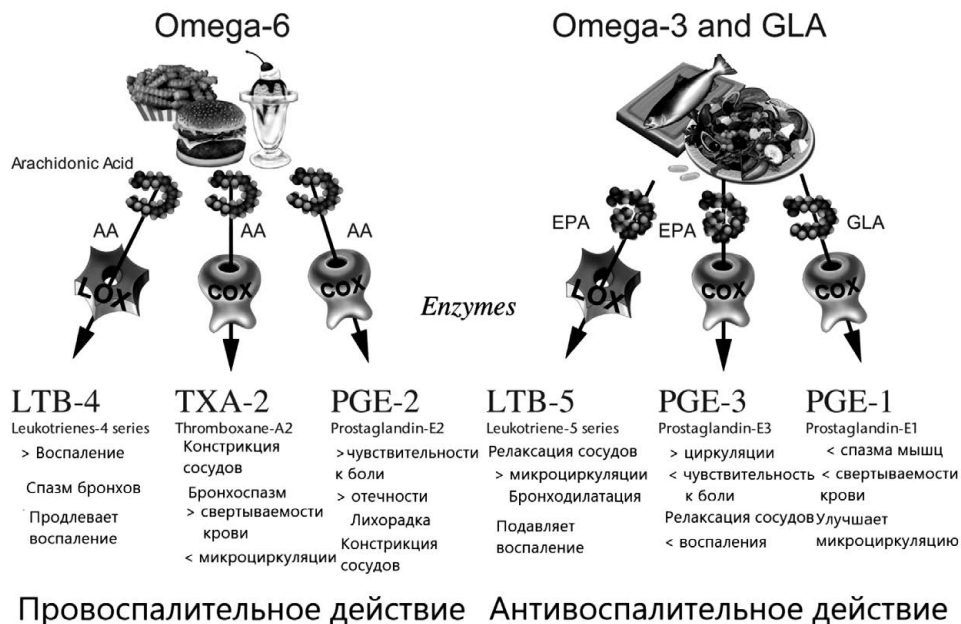


Рис. 5. Метаболические различия омега-6 и омега-3 ПНЖК

Fig. 5. Metabolic differences between omega-6 and omega-3 PUFA

ингибированием омега-3 ПНЖК процессов образования воспалительных медиаторов из арахидоновой кислоты [3].

ПНЖК и ACE-2-рецепторы

Известно, что ПНЖК обладают антивирусной активностью, связанной с их способностью воздействовать на мембраны микроорганизмов посредством генерации свободных радикалов и липоперекисей, а также через упомянутые выше механизмы иммуномодуляции. Недавние исследования показали, что ПНЖК ингибируют взаимодействие SARS-CoV-2 с человеческим рецептором ACE-2, причем наибольшую активность в этом отношении проявляют линолевая, линоленовая и EPA кислоты [5]. Кроме того, омега-3 ПНЖК оказывают существенное влияние на элементы врожденной иммунной системы. Т-клетки CD48 играют важную роль в противовирусной защите. Продуцируя большое количество цитокинов, они активируют антиген-презентирующие клетки врожденного иммунитета, макрофаги и дендритные клетки. Однако избыточная продукция цитокинов CD8 Т-клетками, что имеет место при COVID-19, приводит к нежелательным результатам: развитию цитокинового шторма и повреждению легких. В этой ситуации омега-3 ПНЖК способны модулировать активность CD8 Т-клеток, предотвращая их избыточную секреторную активность, при этом увеличивая фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов [4].

ПНЖК и цитокиновый шторм

Известно, что омега-3 ПНЖК активируют иммунную систему, особенно макрофаги, нейтрофилы Т-киллеры, дендритные клетки и тучные клетки, естественные киллеры, базофилы и эозинофилы. Омега-3 ПНЖК встраиваются в фосфолипидную матрицу клеточных мембран, где из них синтезируется целый набор разнообразных сигнальных молекул: простагландины, лекотриены, марезины, резольвины и протектины. В результате активируются миграция нейтрофилов и их фагоцитарные свойства. Омега-3 ПНЖК активируют антиген-презентирующие клетки и через их посредство Т-киллеры. Цитокиновая реакция на вирусную инфекцию носит эстафетный характер: действие одного цитокина на клетку запускает в ней каскадный синтез других цитокинов, в конечном итоге усиливая воспалительную реакцию. Этому может способствовать ряд сопутствующих обстоятельств: экспансивное размножение вируса, охватывающее все новые и новые клетки, нарушения процесса распознавания антигена и, соответственно, сбой защиты, нарушение обратной связи в цитокиновых механизмах и вследствие этого несоответствие силы реакции силе стимула, наконец, неспособность организма купировать воспаление и восстановить гомеостаз. Подобную картину мы наблюдаем в случаях тяжелого течения ковидной инфекции – цитокиновый шторм.

Резольвины и протектины

Необходимыми условиями выздоровления при ковидной инфекции являются ликвидация возбудителя и регрессия воспалительных процессов в организме. К сожалению, в немалой части случаев даже на фоне элиминации вируса исход заболевания остается неблагоприятным из-за продолжающихся или эволюционирующих в неблагоприятном направлении воспалительных процессов. В связи с этим небезынтересно обратить внимание на механизмы финальной стадии воспалительной реакции. Традиционно считалось, что разрешение воспаления – это процесс пассивный, происходящий на фоне самопроизвольного снижения уровня провоспалительных медиаторов и угасания воспалительной реакции. Однако в противоположность этому представлению сравнительно недавно было установлено, что разрешение воспаления является активно управляемым процессом, включающим удаление лейкоцитов из зоны воспаления и восстановление архитектоники и функционального состояния ткани. Удаление лейкоцитов осуществляется за счет их апоптоза с последующим фагоцитозом их фрагментов макрофагами. Известно, что омега-6 ПНЖК – арахидоновая кислота является источником целого ряда провоспалительных липидных медиаторов, таких как лейкотриены (LTB_4 и LTC_4) и простагландины (PGE_2 и PGD_2), участвующих в инициации и развитии воспалительной реакции. Примечательно, что эта же кислота является метаболическим предшественником и противовоспалительных и разрешающих воспаление липидных медиаторов, из которых наиболее известны липоксины (LXA_4 и LXB_4). LXA_4 стимулирует упомянутый выше эфероцитоз (фагоцитоз полиморфноядерных клеток). Существует ряд липидных регуляторов, обладающих разрешающим воспалением действием. Три новых семейства мессенджеров являются производными EPA и DHA. Эти три группы

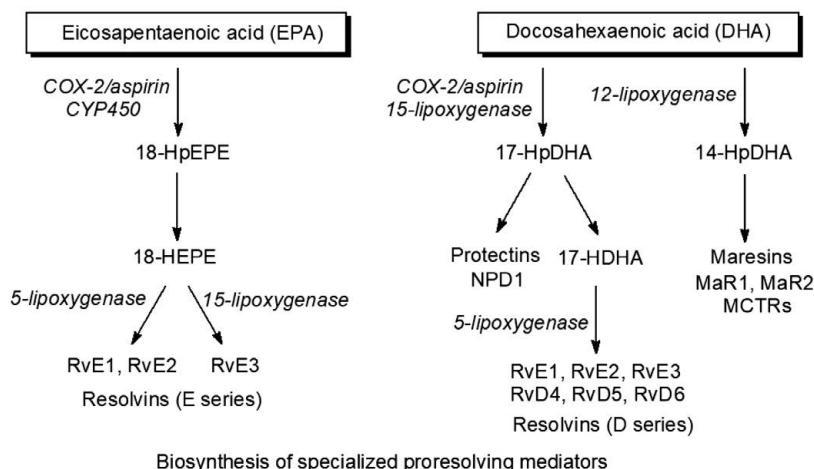


Рис. 6. Противовоспалительные липидные медиаторы

Fig. 6. Anti-inflammatory lipid mediators

окисленных дериватов омега-3 кислот (протектины, резольвины и марезины) получили название «специализированные медиаторы разрешения воспаления», SPM (specialized pro-resolving mediators) (рис. 6).

Разрешающее воспаление действие этих производных омега-3 кислот принципиально отлично от противовоспалительного действия липидных медиаторов, производных арахидоновой кислоты. SPM элиминируют лейкоциты из зоны воспаления и восстанавливают морфологическую целостность ткани. Кроме того, SPM являются мощными регуляторами окислительного стресса. Следует отметить также, что SPM не угнетают иммунитет. Открытие SPM выявило еще одно фундаментальное свойство омега-3 ПНЖК – их участие в противовоспалительных и репаративных процессах. Недавние исследования показали, что EPA и DHA транспортируются специальными белками в зону воспаления, где подвергаются быстрой трансформации в протектины и резольвины экссудативными клетками. Эти данные открывают новый аспект физиологической роли отека при воспалении [5]. Таким образом, управление медиаторами разрешения воспаления – резольвинами и протектинами – через диетическое обеспечение их прекурсоров – омега-3 ПНЖК открывает новые возможности влияния на процессы выздоровления при инфекционных и соматических заболеваниях [6].

Клинические аспекты ПНЖК

Как показали экспериментальные исследования на животных, обогащение диеты омега-3 ПНЖК ведет к увеличению их содержания в тканях, включая легкие. Более того, установлено, что эта диетическая коррекция повышает иммунологическую защиту при индуцированной бактериальной пневмонии [5]. Для оценки содержания омега-3 ПНЖК разработан омега-3 индекс, отражающий содержание этих ЖК в мембранах эритроцитов по отношению к другим ЖК. Популяционные

исследования выявили связь этого индекса с риском смерти от сердечно-сосудистых причин. Омега-3 индекс <4% ассоциирован с высоким риском, 4–8% – со средним риском и >8% – с низким риском. Принимая во внимание противовоспалительные, иммуномодулирующие, анти-тромботические, антиаллергические и другие позитивные эффекты омега-3 ПНЖК, а также их дефицит в рационе, носящий глобальный характер, естественно предположить, что устранение такого дефицита способно существенным образом улучшить здоровье населения. Конечно, возникает вопрос, насколько приемлемой является такая пищевая интервенция.

Нутрицевтика омега-3 ПНЖК

Омега-3 ПНЖК относятся к категории пищевых добавок, идентифицированных как GRAS (Generally recognized as safe) – безопасных. Эпидемиологические исследования показывают, что, за исключением некоторых прибрежных регионов, расположенных главным образом в северных широтах, таких как Норвегия, Гренландия, Аляска, а также Корея и Япония, увеличение количества омега-3 ПНЖК в диете сопровождается повышением индекса омега-3 и снижением соотношения омега-6/омега-3. Динамику этих показателей можно контролировать уже на 7–10-й день после начала диетической интервенции омега-3 и принятия решения о целесообразности дальнейшей диетотерапии. Хорошей клинической иллюстрацией противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК является синдром сухих глаз. В исследовании, проведенном на большой выборке женщин в рамках программы Women's Health Study, было установлено, что большое потребление омега-3 ПНЖК приводит к снижению инцидентов синдрома сухих глаз, а высокое содержание омега-6 ПНЖК в диете ассоциировано с повышенным риском возникновения этого расстройства [6].

Применение БАДов омега-3

В 2018 году экспертная группа европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN) рекомендовала использование обогащенного омега-3 ЖК рыбьего жира для уменьшения инфекционных осложнений и сокращения пребывания пациентов в отделениях хирургии и палатах интенсивной терапии [7]. В аспекте рассматриваемой темы несомненный интерес представляют данные о применении омега-3 при критическом воспалительном поражении легких – остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Анализ данных о 2417 пациентах, размещенных в базах данных, показывает, что включение в рацион омега-3 ПНЖК в виде пищевых добавок может снижать смертность при сепсисе и сепсис-индуцированном ОРДС [8]. В исследовании, проведенном в 2015 году, выявлено, что омега-3 ПНЖК снижают смертность от ОРДС [9]. В двойном слепом рандомизированном исследовании влияния добавки омега-3 у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с пневмонией и ОРДС к основному лечению в исследуемой группе присоединили БАД омега-3 – 1000 мг (400 мг – EPA, 200 мг – DHA) ежедневно в течение 14 дней. Включение омега-3 в лечение пациентов с COVID-19 через месяц достоверно улучшило показатели глюкозы крови, Na, K, мочевины, креатинина, альбумина Ht, Ca, фосфора, сред-

него артериального давления, SO_2 , артериального pH, HCO_3^- и других в сравнении с контрольной группой [10]. Korner с соавт. (2018) на основании суммированных данных установили, что омега-3 ПНЖК могут способствовать разрешению воспаления, улучшить выживаемость при сепсисе и сформировать условия прекондиционирования сердца против развития индуцированной сепсисом воспалительной кардиомиопатии [13]. Полагают также, что омега-3 ПНЖК обладают способностью смягчать сердечно-сосудистые осложнения при COVID-19. Это связано, по мнению авторов, с их антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами [17].

Таким образом, экспериментальные и клинические данные указывают на то, что омега-3 ПНЖК обладают целым рядом свойств, использование которых целесообразно в борьбе с ковидной инфекцией. К этим свойствам можно отнести следующие:

1. Ингибирование взаимодействия SARS-CoV-2 с человеческим рецептором ACE-2.
2. Предотвращение и ослабление цитокинового шторма.
3. Запуск процессов разрешения воспаления и восстановления морфофункционального состояния здоровой ткани производными омега-3 – резольвинами и протектинами.
4. Препятствие развитию сопутствующего COVID-19 повреждения органов.

Следует сказать несколько слов о дозировке омега-3 ПНЖК. В целом для популяции доза для первичной профилактики заболевания должна составлять 500 мг в день для EPA+DHA. Для вторичной профилактики у пациентов с позитивным тестом на COVID-19 доза еще не определена, но полагают, что она может составлять у ковидных пациентов 3,5 г в день в несколько приемов [15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведем данные пилотного исследования, проведенного FARI (Fatty Acid Research Institute) и Медицинским центром Cedars-Sinai Лос-Анджелеса [16]. В регрессионном анализе, скорректированном по возрасту и полу, вероятность смерти в самом высоком квартиле ($O3I > 5,7\%$) оказалась на 75% ниже, чем у тех, кто находится в трех нижних квартилях ($p=0,07$). Другими словами, относительный риск смерти был примерно в 4 раза выше у людей с более низким уровнем омега-3 индекса ($< 5,7\%$) по сравнению с теми, у кого был более высокий уровень содержания омега-3 ПНЖК. Эти данные являются обнадеживающим свидетельством того, что использование омега-3 ПНЖК может стать важным компонентом адъювантной терапии COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Martín-Acebes M.A., Vázquez-Calvo Á., Caridi F., Saiz J.-C. and Sobrino F. (2013) *Lipid Involvement in Viral Infections: Present and Future Perspectives for the Design of Antiviral Strategies*. licensee Intech, 13, pp. 291–322.
2. Saedisomeolia A., Wood L.G., Garg M.L., Gibson P.G., Wark P.A. (2009) Anti-inflammatory effects of long-chain n-3 PUFA in rhinovirus-infected cultured airway epithelial cells. *Br. J. Nutr.*, vol. 101, pp. 533–40. Crossref.
3. Kohn A., Gitelman J., Inbar M. (1980) Interaction of Polyunsaturated Fatty Acids with Animal Cells and Enveloped Viruses. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, no 18 (6), pp. 962–968.
4. Kang K.W., Kim S., Cho Y.B., Ryu S.R., Seo Y.J., Lee S.M. (2019) Endogenous n-3 polyunsaturated fatty acids are beneficial to dampen CD8+ T cell-mediated inflammatory response upon the viral infection in mice. *Int J Mol Sci.*, vol. 20, p. 4510.
5. Schwab J.M., Chiang N., Arita M., Serhan C.N. (2007) *Nature*, vol. 447, p. 869.
6. Charles N. Serhan, Nicos A. Petasis (2011) Resolvins and Protectins in Inflammation-Resolution. *Chem Rev.*, vol. 111, pp. 5922–5943.
7. Hinojosa C.A., Gonzalez-Juarbe C.A., Rahman M.M., Fernandes G., Orihuela C.J., Restrepo M.I. (2020) Omega-3 fatty acids in contrast to omega-6 protect against pneumococcal pneumonia. *Microb. Pathog.*, vol. 141, p. 103979.
8. Miljanovic B., Trivedi K.A., Dana M.R., Gilbard J.P., Buring J.E., Schaumberg D.A. (2005) Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 82, pp. 887–93.
9. Calder P.C., Adolph M., Deutz N.E., Grau T., Innes J.K., Klek S., Lev S., Mayer K., Michael-Titus A.T., Pradelli L., Puder M., Vlaardingerbroek H., Singer P. (2018) Lipids in the intensive care unit: recommendations from the ESPEN expert group. *Clin. Nutr.*, vol. 37, pp. 1–18.
10. Chen H., Wang S., Zhao Y. (2018) Correlation analysis of omega-3 fatty acids and mortality of sepsis and sepsis-induced ARDS in adults: data from previous randomized controlled trials. *Nutr. J.*, vol. 17: 57, pp. 1–14.
11. Messina G., Polito R., Monda V., Cipolloni L., Di Nunno N., Di Mizio G., Murabito P., Carotenuto M., Messina A., Pisanelli D., Valenzano A., Cibelli G., Scarinci A., Monda M., Sessa F. (2020) Functional role of dietary intervention to improve the outcome of COVID-19: a hypothesis of work. *Int. J. Mol Sci.*, vol. 21, p. 3104.
12. Doaei S., Gholami S., Rastgoo S. (2020) The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *J. Transl. Med.*, vol. 19, pp. 2–9.
13. Korner A., Schlegel M., Theurer J., Frohnmeyer H., Adolph M., Heijink M., Mirakaj V. (2018) Resolution of inflammation and sepsis survival are improved by dietary Omega-3 fatty acids. *Cell Death and Differentiation*, vol. 25, pp. 421–431.
14. Darwesh A.M., Bassiouni W., Sosnowski D.K. (2021) Can N-3 polyunsaturated fatty acids be considered a potential adjuvant therapy for COVID-19-associated cardiovascular complications? *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 219, pp. 1–27.
15. Thibault R., Seguin P., Tamion F. (2020) Nutrition of the COVID-19 patient in the intensivecare unit (ICU): apractical guidance. *Crit.Care*, vol. 24, p. 447.
16. Tintle N.L., Myers M. (2021) Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19: A pilot study. *Arash Asher, Prostaglandins Leucot Essent Fatty Acids*, vol. 166.
17. Liu S.Y., Aliyari R., Chikere K., Li G., Marsden M.D., Smith J.K., Pernet O., Guo H., Nusbaum R., Zack J.A. (2013) Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase broadly inhibits viral entry by production of 25-hydroxycholesterol. *Immunity*, vol. 38, pp. 92–105.
18. Eslamloo K., Xue X., Hall J.R., Smith N.C., Caballero-Solares A., Parrish C.C., Taylor R.G., Rise M.L. (2017) Transcriptome profiling of antiviral immune and dietary fatty acid dependent responses of Atlantic salmon macrophage-like cells. *BMC Genomics*, vol. 18, p. 706.
19. Goc A., Niedzwieck A., Rath M. (2021) Polyunsaturated w-3 fatty acids inhibit ACE2-controlled SARS-CoV-2 binding and cellular entry. *Scientific Reports*, vol. 11, p. 5207.

Подана/Submitted: 11.08.2021

Принята/Accepted: 19.09.2021

Контакты/Contacts: tsapaev@rambler.ru; ntsapaeva@yandex.ru