

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-36-40

Коронавирусная инфекция и дислипидемия — есть ли связь?

В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Дислипидемия — одно из самых распространенных сопутствующих состояний у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2. На основании анализа современной литературы в обзоре оценивается возможное влияние дислипидемии на течение заболевания и прогноз у пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19), а также влияние инфицирования вирусом на липидный профиль у пациентов с дислипидемией. Воспалительный процесс при COVID-19 приводит к повышению концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), модуляции аполипопротеинов, увеличению сывороточной концентрации амилоидного белка А и снижению содержания аполипопротеинов А-I, М и Е, что оказывает негативное влияние на антиоксидантную, противовоспалительную и иммуномодулирующую роль ЛПВП. Применение статинов у пациентов с COVID-19 может способствовать снижению риска нарушений липидного обмена. Снижая синтез эндогенного холестерина, статины уменьшают его количество в липидных рафтах, что может ограничить проникновение SARS-CoV-2 в клетки организма хозяина. Кроме того, статины, способствуя снижению гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, уменьшают интенсивность «цитокинового шторма», сопровождающего COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, дислипидемия, ожирение, лечение, липопротеины, статины, фибраты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ахмедов В.А. Коронавирусная инфекция и дислипидемия — есть ли связь? *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(1):36–40. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-36-40.

Coronavirus disease and dyslipidemia — is there an association?

V.A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Dyslipidemia is one of the most common comorbidities in patients infected with the SARS-CoV-2 coronavirus. In this review based on the up-to-date publications the authors assess the potential impact of dyslipidemia on the clinical course and prognosis in COVID-19 infected patients, as well as the viral infection effects on the lipid profile in patients with dyslipidemia. The COVID-19 driven inflammatory response leads to an increase in high-density lipoprotein (HDL) levels, modulation of apolipoproteins, increase in serum amyloid protein A concentration, and a decrease in apolipoprotein A-I, M and E levels, thus affecting the antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties of HDL. The use of statins in patients with COVID-19 may mitigate the risk of lipid disorders. By inhibiting endogenous cholesterol synthesis, statins reduce its amount in lipid rafts and therefore may limit the entry of the SARS-CoV-2 virus into host cells. Moreover, statins, by reducing the overexpression of proinflammatory cytokines, can counteract COVID-19-associated cytokine storm.

KEYWORDS: COVID-19, dyslipidemia, obesity, treatment, lipoproteins, statins, fibrates.

FOR CITATION: Akhmedov V.A. Coronavirus disease and dyslipidemia — is there an association? *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(1):36–40 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-36-40.

ВВЕДЕНИЕ

Дислипидемия встречается у 30–60% населения [1]. Среди пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, дислипидемия — одно из самых распространенных сопутствующих патологических состояний. Более того, у пациентов с дислипидемией метаболический и липидный профиль мог ухудшиться во время пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) вследствие снижения физической активности и несбалансированного питания во время самоизоляции, создавая неблагоприятный фон при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 [2]. В настоящее время изучение возможного влияния дислипидемии на степень тяжести и прогноз у пациентов с COVID-19 остается актуальным.

Цель: на основе анализа современной литературы оценить возможное влияние дислипидемии на степень тяжести и прогноз у пациентов с COVID-19, а также

влияние инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 на показатели липидного обмена у пациентов с дислипидемией.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ COVID-19

Одной из наиболее уязвимых категорий пациентов в период пандемии COVID-19 оказались лица с ожирением. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19. Результаты проведенного метаанализа показали, что риск неблагоприятного исхода COVID-19 увеличивается на 5% при повышении ИМТ на 5 кг/м² [3]. У лиц с ожирением повышен риск развития дислипидемии, инсулинорезистентности, сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, которые известны как предикторы плохого прогноза при ин-

фицировании SARS-CoV [4]. Малоподвижный образ жизни у лиц с ожирением и дислипидемией во время пандемии способствует снижению иммунной защиты и повышению риска заражения коронавирусом SARS-CoV-2 [5]. Контроль содержания липидов и липопротеинов плазмы, таких как липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ), имеет большое значение в управлении риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2].

Роль липидов в иммунном ответе

Тяжелое течение COVID-19 часто сопровождается чрезмерной активацией иммунной системы, приводящей к различным осложнениям, таким как дыхательная недостаточность, полиорганная дисфункция, коагулопатия, и в конечном счете к летальному исходу [6]. Повреждение тканей, вызванное вирусной инфекцией, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина 6 (IL-6), воспалительных белков макрофагов и моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, что приводит к дополнительному привлечению защитных клеток, таких как нейтрофилы, макрофаги и Т-клетки. Активация этих клеток вызывает неконтролируемое, стойкое воспаление и нарушение иммунитета с дальнейшим накоплением эйкозаноидов, включая тромбоксан В2, простагландин Е2, лейкотриен В4 и липоксин А4, обуславливая развитие гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, что может способствовать развитию опасных для жизни осложнений и привести к летальному исходу [7].

Продолжающиеся воспалительные процессы приводят к повышению содержания ЛПВП, модуляции аполипопротеинов, увеличению сывороточной концентрации амилоидного белка А и снижению содержания аполипопротеинов А-I, М и Е. Эти эффекты оказывают негативное влияние на антиоксидантную, противовоспалительную и иммуномодулирующую роль ЛПВП [7]. Известно, что ЛПВП стимулируют реверсию холестерина за счет транспорта из периферических отделов в печень, а также участвуют в модуляции работы иммунной системы и повышении противоинфекционной защиты [7]. Помимо антиоксидантного, антитромботического и иммуномодулирующего эффекта, ЛПВП играют роль в связывании и нейтрализации липидов, ассоциированных с патогенами и опосредующих гиперстимулированный иммунный ответ при сепсисе [8]. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства ЛПВП заметно снижаются при инфицировании вирусами гриппа и иммунодефицита человека [9, 10]. Воспалительный процесс сопровождается изменением аполипопротеина ЛПВП, однако точный механизм этого явления в настоящее время неизвестен [11]. Дисбаланс в антиоксидантном механизме приводит к образованию окисленных ЛПВП, которые сопровождают процесс активного воспаления и окислительного стресса. Инактивация фермента параоксоназы 1 (PON1) в ЛПВП служит дополнительным стимулом процесса окисления липидов, что еще больше ухудшает функцию ЛПВП [7]. Показано, что низкая активность PON1 связана с плохим прогнозом у пациентов с ССЗ, а активность этого фермента значительно снижается при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях [12].

Чрезмерное накопление окисленных ЛПВП и ЛПНП приводит к активации переносчика лектиноподобного ре-

цептора 1-го типа, что стимулирует дальнейшие воспалительные процессы, усугубляющие повреждение тканей. Это приводит к изменениям в транспорте липопротеинов и к неадекватному взаимодействию аполипопротеина А-I и кассетного транспортера А1, связывающего аденозинтрифосфат. В результате процессы этерификации холестерина лецитинхолестеринацилтрансферазой угнетаются, что уменьшает возврат эфиров холестерина в печень сразу после взаимодействия с печеночным переносчиком ОАТР1В1 [12]. В итоге накапливаются ЛПОНП и ТГ [7]. На фоне гиперхолестеринемии в макрофагах и других клетках иммунной системы накапливается холестерин, стимулируя воспалительные реакции, в том числе усиление Toll-подобного рецептора. ЛПНП, как известно, служат основным транспортером холестерина и фосфолипидов в кровеносной системе, а при остром воспалении происходит окисление ЛПНП и аполипопротеинов В до окисленных ЛПНП [13]. Процесс накопления ЛПНП способствует образованию кристаллов холестерина в макрофагах и стимулирует активацию инфламмосомы, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1В и ИЛ-18, усугубляя воспаление в поврежденных тканях [14]. Высокое содержание ЛПНП и ТГ в сыворотке также приводит к эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию осложнений, связанных с ССЗ, что может увеличивать смертность при COVID-19 [7]. Кроме того, факторы риска ССЗ, такие как дислипидемия, в частности накопление окисленных ЛПНП, вызывают иммунную перестройку в миелоидных клетках, что предрасполагает к преувеличенным воспалительным реакциям после попадания в организм инфекций, в частности коронавируса SARS-CoV-2 [15].

В исследовании с участием 1411 пациентов с COVID-19 оценивали целесообразность оценки содержания общего холестерина в сыворотке, ЛПНП, холестерина ЛПВП и ТГ для прогнозирования течения COVID-19 [16]. Обнаружено, что низкий уровень ЛПВП и высокий уровень ТГ, измеренные до госпитализации или во время нее, были значимыми предикторами тяжелого течения COVID-19. Исследователи указывают на то, что липидный профиль служит чувствительным маркером воспаления и его необходимо учитывать [16]. В другом исследовании было показано, что трехкратное и более повышение индекса атерогенности плазмы стало предиктором внутрибольничной смертности среди пациентов с COVID-19 и ранним биомаркером тяжелого течения заболевания [17].

Статины: место в лечении пациентов с COVID-19 и дислипидемией

Влияние приема статинов на тяжесть и прогноз COVID-19 служит предметом пристального изучения. В целом результаты метаанализа эффективности статинов при COVID-19 противоречивы. Неоднозначные результаты, вероятно, связаны с воздействием ряда факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания, полипрагмазия, генетическая предрасположенность, экологические факторы, образ жизни и т. д. [18]. Важным фактором, который мог бы объяснить противоречия в результатах метаанализа, может быть использование разных статинов. В исследовании R. Rossi et al. [19] показано, что смертность пациентов с COVID-19, принимавших симвастатин и аторвастатин, снижалась, тогда как смертность пациентов, получавших правастатин

и розувастатин, не изменялась. Исследование В. Cariou et al. [20] демонстрирует, что действие статинов может зависеть от наличия, стадии и тяжести течения ССЗ у пациентов с COVID-19. На сегодняшний день известно, что ранее назначенное лечение статинами нельзя прекращать у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 [21]. Однако следует осторожно интерпретировать результаты, представленные в метаанализах, поскольку этот тип исследований сопряжен с целым рядом ошибок [22]. Кроме того, методология некоторых метаанализов дискуссионна [23, 24]. В будущих исследованиях необходимо предоставить больше информации о возможных преимуществах лечения статинами пациентов с COVID-19.

Известно, что снижение содержания холестерина у пациентов с COVID-19 сопровождалось значительным уменьшением количества вирусной мРНК внутри клетки, что дополнительно подтверждает роль холестерина в патогенезе заболевания [25]. Одновременно со снижением синтеза эндогенного холестерина под действием статинов снижается его количество в липидных рафтах, что может ограничить проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки организма [26].

Ингибирование репликации коронавируса SARS-CoV-2 — один из прямых механизмов действия статинов. Показано высокое сродство питавастатина, розувастатина, ловастатина и флувастатина к основной протеазе коронавируса SARS-CoV-2 (Mpro), которая участвует в регуляции репликации и транскрипции вируса [27]. В одном из исследований было продемонстрировано (путем моделирования молекулярной динамики), что питавастатин прочно связывается с активным центром полимеразы коронавируса SARS-CoV-2, ответственной за репликацию РНК вируса. На основании полученных данных авторы указывают, что этот механизм может быть использован для лечения COVID-19 [28]. Таким образом, статины могут оказывать прямое угнетающее действие на проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетку и его репликацию, однако представленные механизмы требуют подтверждения в исследованиях *in vitro*.

Помимо прямого воздействия на коронавирус SARS-CoV-2, статины могут оказывать опосредованный эффект на течение COVID-19. Статины, способствуя снижению гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, уменьшают интенсивность «цитокинового шторма», сопровождающего COVID-19 [29]. Уровень ИЛ-6, одного из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в «цитокиновом шторме», положительно коррелирует с тяжестью течения COVID-19 [29]. Высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке способствует развитию «цитокинового шторма», а также может запускать синдром активации макрофагов с развитием тяжелого воспаления, проявляющегося лихорадкой, гиперферритинемией, гипофибриногенемией, коагулопатией и цитопенией [30]. В исследованиях, проведенных ранее, было показано, что статины снижают содержание ИЛ-6 в сыворотке. В метаанализе 19 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включающем 6214 пациентов с сердечной недостаточностью, показано, что прием статинов сопровождается снижением содержания в сыворотке как ИЛ-6, так и С-реактивного белка. Эффект липофильных статинов (аторвастатина, симвастатина и питавастатина) оказался более выраженным [31]. Механизм действия статинов, в результате которого снижается содержание ИЛ-6, сложен и состоит в ингибировании Toll-подобного рецеп-

тора 4 (TLR 4), что оказывает противовоспалительное действие через ядерный фактор каппа В [32]. В экспериментальном исследовании на клетках мышцы было показано, что аторвастатин снижает экспрессию гена TLR 4 [33].

В настоящее время известно, что эндотелий сосудов значительно повреждается во время COVID-19, поэтому представляет интерес воздействие статинов на эндотелий сосудов. Было показано, что статины защищают эндотелий сосудов от влияния свободных радикалов [32], а также способствуют уменьшению провоспалительной активности NOD-подобных рецепторов и пиринового домена, содержащего 3 инфламмосомы (NLRP3) [34]. Кроме того, на фоне приема статинов активизируется регенеративная способность эндотелия сосудов за счет увеличения количества клеток — предшественников эндотелия [35].

Следует отметить антикоагулянтные свойства статинов. Тромбоэмболические осложнения часто встречаются у пациентов с COVID-19. В мультицентровом ретроспективном исследовании общий показатель тромботических осложнений, связанных с COVID-19, составил 9,5% (95% ДИ 6,8–12,8) [36]. В проведенных ранее исследованиях было продемонстрировано, что применение статинов (особенно аторвастатина и розувастатина) снижает риск повторной легочной эмболии, одного из самых тяжелых тромбоэмболических заболеваний [37]. Эти полезные эффекты статинов связаны с их воздействием на ингибитор активатора плазминогена 1. Метаанализ 16 РКИ показал, что статины (особенно аторвастатин) значительно снижали содержание ингибитора активатора плазминогена 1 в сыворотке, что увеличивало деградацию сгустков фибрина плазмином [38]. Также было показано, что статины обладают антикоагулянтным действием, уменьшая содержание антигена фактора фон Виллебранда в плазме [39].

Антифибротический эффект статинов представляет особый интерес с точки зрения осложнений SARS-CoV-2-инфекции (особенно при длительном постковидном синдроме). В исследовании, включающем 107 пациентов с COVID-19, показано, что спустя 3–6 мес. после выздоровления у некоторых из них развился легочный фиброз [40]. В эксперименте с использованием мышей и фибробластов легких / миофибробластов человека оценивали влияние аторвастатина на процессы развития фиброза. Показано, что введение аторвастатина мышам приводит к уменьшению степени фиброза и накопления коллагена в интерстициальной ткани, а также способствует снижению концентрации альфа-гладкомышечного актина (α -SMA) и лизилоксидазоподобного белка 2 [41]. Исследования *in vitro* показали снижение содержания α -SMA и фибронектина за счет ограничения активности трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [41]. Также было высказано предположение, что статины способствуют ингибированию эпителиально-мезенхимального перехода, ослабляя тем самым передачу сигналов TGF- β , снижая интенсивность ремоделирования соединительной ткани [42]. Статины также усиливают апоптоз фибробластов [43].

Следует отметить, что статины, повышая содержание ЛПВП, оказывают противовирусное действие. Показано, что ЛПВП могут связывать липополисахарид, а также липотейхоевую кислоту [44], блокировать проникновение ряда вирусов в клетки, уменьшая их инфицирование и возможность репликации вируса в различных тканях [45]. Кроме того, ЛПВП характеризуются антиоксидантными, антикоагулянтными свойствами, обладают иммуномодули-

рующими и противовоспалительными свойствами, а также участвуют в процессе регенерации эндотелия сосудов [46]. Наблюдаемое снижение содержания ЛПВП на 40–70% при инфекционных заболеваниях, включая COVID-19, может ухудшить течение заболевания [46].

Статины, влияя на уровень арахидоновой кислоты, оказывают косвенное противовирусное действие. В обзорной статье было показано, что риск развития COVID-19 выше при дефиците арахидоновой кислоты [47], а статины значительно повышают ее концентрацию в плазме у пациентов с гиперхолестеринемией [48]. В одном из исследований, проведенных *in vitro*, оценивали влияние полиненасыщенных жирных кислот омега-3 (включая арахидоновую кислоту) на проникновение коронавируса SARS-CoV-2 внутрь клетки. При этом было продемонстрировано, что эти жирные кислоты препятствуют связыванию вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 на поверхности клетки [49]. Таким образом, статины, увеличивая синтез арахидоновой кислоты, могут препятствовать заражению клеток коронавирусом SARS-CoV-2.

ПРИМЕНЕНИЕ ФИБРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Важное место в лечении пациентов с COVID-19 при повышении уровня ТГ отводят фибратам. Описан клинический случай развития тяжелой гипертриглицеридемии вследствие временного снижения активности липопротеинлипазы при заболевании COVID-19 у женщины 45 лет. Активность липопротеинлипазы у пациентки была снижена и восстановилась только до 20% от нормальных значений через 5 мес. после перенесенной инфекции COVID-19. Лечение фибратами и строгая гиполипидемическая диета сопровождались улучшением состояния пациентки и снижением содержания ТГ до нормальных значений [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск тяжелого течения COVID-19 выше при нарушениях липидного обмена. В то же время инфекция коронавирусом SARS-CoV-2 способствует нарушениям липидного обмена, воздействуя, главным образом, на метаболизм ЛПВП. Применение статинов у пациентов с COVID-19 может снизить риск тяжелого течения заболевания и смерти. Статины благодаря плеiotропному механизму действия уменьшают вероятность проникновения коронавируса SARS-CoV-2 в клетку и снижают риск осложнений «цитокинового шторма» [51]. Риск тяжелого течения COVID-19 выше у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, высоким и очень высоким риском ССЗ. У этих пациентов следует особенно тщательно контролировать показатели липидного обмена и планировать гиполипидемическое лечение. В случаях развития гипертриглицеридемии вследствие временного снижения активности липопротеинлипазы при заболевании COVID-19 назначение фибратов и соблюдение строгой гиполипидемической диеты позволят улучшить прогноз и снизить уровень ТГ в крови.

Литература / References

1. Opoku S., Gan Y., Fu W. et al. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP). *BMC Public Health*. 2019;19:1500. DOI: 10.1186/s12889-019-7827-5.

- Choi G.J., Kim H.M., Kang H. The potential role of dyslipidemia in COVID-19 severity: an umbrella review of systematic reviews. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9:435. DOI: 10.12997/jla.2020.9.3.435.
- Pranata R., Lim M.A., Yonas E. et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: a dose-response meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101178. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.005.
- Lim M.A., Huang I., Yonas E. et al. A wave of non-communicable diseases following the COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:979–980. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.050.
- Foley J., Robinson M., Ryan J., Cronin J. Impact of a National Lockdown on Cycling Injuries. *Ir Med J*. 2021;114(7):412.
- Huang I., Pranata R., Lim M.A. et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:175346662093717. DOI: 10.1177/1753466620937175.
- Sorokin A.V., Karathanasis S.K., Yang Z.-H. et al. COVID-19-Associated dyslipidemia: implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J*. 2020;34:9843–9853. DOI: 10.1096/fj.202001451.
- Barter P.J., Nicholls S., Rye K.A. et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*. 2004;95:764–772. DOI: 10.1161/01.RES.0000146094.59640.13.
- Feingold K.R., Krauss R.M., Pang M. et al. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1423–1427. DOI: 10.1210/jcem.76.6.8501146.
- Van Lenten B.J., Wagner A.C., Nayak D.P. et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation*. 2001;103:2283–2288. DOI: 10.1161/01.CIR.103.18.2283.
- Wei X., Zeng W., Su J. et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020;14:297–304. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.
- Farid A.S., Horii Y. Modulation of paraoxonases during infectious diseases and its potential impact on atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2012;11:92. DOI: 10.1186/1476-511X-11-92.
- Ryoo S., Bhunia A., Chang F. et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. *Atherosclerosis*. 2011;214:279–287. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.044.
- Stancel N., Chen C.C., Ke L.Y. et al. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem*. 2016;62:320–327. DOI: 10.1373/clinchem.2015.243923.
- Erol A. Role of oxidized LDL-induced "trained macrophages" in the pathogenesis of COVID-19 and benefits of pioglitazone: a hypothesis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:713–714. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.007.
- Masana L., Correg E., Ibarretxe D. et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep*. 2021;11(1):7217. DOI: 10.1038/s41598-021-86747-5.
- Yıldırım Ö.T., Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart Lung*. 2021;50(2):329–333. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016.
- Lee H.-Y., Ahn J., Park J. et al. Beneficial effect of statins in COVID-19-related outcomes-brief report: a national population-based cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41:175–182. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316224.
- Rossi R., Talarico M., Coppi F., Boriani G. Protective role of statins in COVID 19 patients: importance of pharmacokinetic characteristics rather than intensity of action. *Intern Emerg Med*. 2020;15(8):1573–1576. DOI: 10.1007/s11739-020-02504-y.
- Cariou B., Goronflot T., Rimbert A. et al. Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: results from the CORONADO study. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101202. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.10.001.
- Iqbal Z., Ho J.H., Adam S. et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: an expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis*. 2020;313:126–136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008.
- Sterne J.A., Egger M., Smith G.D. Systematic reviews in health care: investigating and dealing with publication and other biases in metaanalysis. *BMJ*. 2001;323(7304):101–105. DOI: 10.1136/bmj.323.7304.101.

23. Tandaju J.R., Ii W., Barati-Boldaji R., Raеisi-Dehkordi H. Meta-analysis of statin and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): reconsideration is needed. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(9):2737–2739. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.06.009.
24. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Authors' response: meta-analysis of statin and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(9):2740–2742. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.06.008.
25. Lu Y., Liu D.X., Tam J.P. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into vero E6 cells. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 2008;369:344–349. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.02.023.
26. Radenkovic D., Chawla S., Pirro M. et al. Cholesterol in relation to COVID-19: should we care about it? *J Clin Med.* 2020;9(6):1909. DOI: 10.3390/jcm9061909.
27. Reiner Ž., Hatamipour M., Banach M. et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16(3):490–496. DOI: 10.5114/aoms.2020.94655.
28. Baby K., Maity S., Mehta C.H. et al. Targeting SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase: an in silico drug repurposing for COVID-19. *F1000Res.* 2020;9:1166. DOI: 10.12688/f1000research.26359.1.
29. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1–9. DOI: 10.1002/rmv.2141.
30. Henderson L.A., Cron R.Q. Macrophage activation syndrome and secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management. *Pediatr Drugs.* 2020;22(1):29–44. DOI: 10.1007/s40272-019-00367-1.
31. Bonsu K.O., Reidpath D.D., Kadirvelu A. Effects of statin treatment on inflammation and cardiac function in heart failure: an adjusted indirect comparison Meta-analysis of randomized trials. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(6):338–346. DOI: 10.1111/1755-5922.12150.
32. Pawlos A., Niedzielski M., Gorzelak-Pabiś P. et al. COVID-19: direct and indirect mechanisms of statins. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4177. DOI: 10.3390/ijms22084177.
33. Chansrichavala P., Chantharaksri U., Sritara P., Chaiyaroj S.C. Atorvastatin attenuates TLR4-mediated NF-κB activation in a MyD88-dependent pathway. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2009;27:49–57.
34. Wang S., Xie X., Lei T. et al. Statins attenuate activation of the NLRP3 Inflammasome by oxidized LDL or TNF α in vascular endothelial cells through a PXR-dependent mechanism. *Mol Pharmacol.* 2017;92(3):256–264. DOI: 10.1124/mol.116.108100.
35. Oikonomou E., Siasos G., Zaromitidou M. et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):159–164. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.014.
36. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H. et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489–500. DOI: 10.1182/blood.2020006520.
37. Biere-Rafi S., Hutten B.A., Squizzato A. et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2013;34(24):1800–1806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf046.
38. Sahebkar A., Catena C., Ray K.K. et al. Impact of statin therapy on plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost.* 2016;116(1):162–171. DOI: 10.1160/TH15-10-0770.
39. Sahebkar A., Serban C., Ursoniu S. et al. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost.* 2016;115(03):520–532. DOI: 10.1160/th15-08-0620.
40. Li G., Du L., Cao X. et al. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):299. DOI: 10.1186/s12879-021-05984-1.
41. Yildirim M., Kayalar O., Atahan E., Oztay F. Anti-fibrotic effect of atorvastatin on the lung fibroblasts and myofibroblasts. *Eur Resp J.* 2018;52:PA991. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA991.
42. Yang T., Chen M., Sun T. Simvastatin attenuates TGF-β1-induced epithelialmesenchymal transition in human alveolar epithelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2013;31(6):863–874. DOI: 10.1159/000350104.
43. Saewong S., Thammasitboon K., Wattanaroonwong N. Simvastatin induces apoptosis and disruption of the actin cytoskeleton in human dental pulp cells and periodontal ligament fibroblasts. *Arch Oral Biol.* 2013;58(8):964–974. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2013.03.002.
44. Lee R.-P., Lin N.T., Chao Y.-F.C. et al. High-density lipoprotein prevents organ damage in endotoxemia. *Res Nurs Health.* 2007;30(3):250–260. DOI: 10.1002/nur.20187.
45. Feingold K.R., Grunfeld C. Lipids: a key player in the battle between the host and microorganisms. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2487–2489. DOI: 10.1194/jlr.E033407.
46. Stasi A., Franzin R., Fiorentino M. Multifaced roles of HDL in sepsis and SARS-CoV-2 infection: renal implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5980. DOI: 10.3390/ijms22115980.
47. Hoxha M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway? *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(11):1501–1504. DOI: 10.1007/s00228-020-02941-w.
48. Risé P., Pazzucconi F., Sirtori C.R., Galli C. Statins enhance arachidonic acid synthesis in hypercholesterolemic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11(2):88–94.
49. Goc A., Niedzwiecki A., Rath M. Polyunsaturated ω-3 fatty acids inhibit ACE2-controlled SARS-CoV-2 binding and cellular entry. *Sci Rep.* 2021;11(1):5207. DOI: 10.1038/s41598-021-84850-1.
50. Fijen L.M., Grefhorst A., Levels J.H.M. et al. Severe acquired hypertriglyceridemia following COVID-19 BMJ Case Rep. 2021;14:e246698. DOI: 10.1136/bcr-2021-246698.
51. Bhaskar S., Sinha A., Banach M. et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol.* 2020;11:1648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ахмедов Вадим Адильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-7603-8481.

Контактная информация: Ахмедов Вадим Адильевич, e-mail: v_akhmedov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.12.2022.

Поступила после рецензирования 29.12.2022.

Принята в печать 30.01.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Vadim A. Akhmedov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7603-8481.

Contact information: Vadim A. Akhmedov, e-mail: v_akhmedov@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 06.12.2022.

Revised 29.12.2022.

Accepted 30.01.2023.