

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОНТЕЛУКАСТА В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕБНОГО И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

Анжелика Игоревна Марковская^{1✉}, Наталья Леонидовна Потапова²,
Юрий Леонидович Мизерницкий³

^{1,2}Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

¹anzhelika_petrova_1992@mail.ru[✉], <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>

²nataliapotap@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9670-9211>

³yulmiz@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0740-1718>

Аннотация. Цель – представить патогенетическое обоснование применения препарата Монтелукаст при новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** Проведен анализ публикаций зарубежных и отечественных авторов, обзоров рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научной литературы, включая платформы PubMed, КиберЛенинка, eLibrary и др. Глубина поиска составила 10 лет. Литературный поиск проведен по следующим ключевым словам: SARS-CoV-2, COVID-19, рецептор лейкотриена, антагонист лейкотриеновых рецепторов, Монтелукаст. **Результаты.** Многочисленные исследования последнего времени были направлены на разработку разнообразных терапевтических подходов к лечению COVID-19 – коронавирусной инфекции, поразившей огромное количество людей во всем мире. Особого внимания в этой связи заслуживает Монтелукаст: важно изучать его применение не только в качестве безопасного препарата для контроля бронхиальной астмы, но и в качестве потенциального противовирусного препарата при тяжелом остром респираторном синдроме, возникающем вследствие SARS-CoV-2.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, рецептор лейкотриена, антагонист лейкотриеновых рецепторов, Монтелукаст

Шифр специальности: 3.3.3 Патологическая физиология.

Для цитирования: Марковская А. И., Потапова Н. Л., Мизерницкий Ю. Л. Коронавирусная инфекция: перспективы применения Монтелукаста в качестве лечебного и профилактического средства // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 2 (52). С. 69–73. DOI 10.34822/2304-9448-2022-2-69-73.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирус SARS-CoV-2 – это высоко контагиозный и патогенный вирус, который появился в конце 2019 г. и вызвал пандемию острого респираторного заболевания с тяжелым острым респираторным синдромом, получившего название «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19). Известно, что SARS-CoV-2 имеет тропность к альвеолярным клеткам, а степень тяжести заболевания обусловлена чрезмерной выраженностью воспаления, поскольку у госпитализированных пациентов наблюдаются резко повышенные уровни интерлейкина-6 (IL-6), С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-10 (IL-10) и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [1, 2]. Кроме того, у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 развиваются потенциально летальные воспалительные осложнения «цитокинового шторма», ведущие к массивному легочному отеку и развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [3].

Терапия данного заболевания сводится к четырем основным стратегиям: противовирусное лечение для ограничения проникновения вируса в клетку и его распространения; противовоспалительная терапия для уменьшения «цитокинового шторма» и воспале-

ния; сердечно-сосудистые средства, направленные на уменьшение тромбоза и повреждения сосудов; терапия, направленная на уменьшение повреждения легких [4]. В идеале эффективная терапия COVID-19 должна быть нацелена на основные патогенетические механизмы. В этой связи внимание исследователей обращено на Монтелукаст, обладающий противовоспалительными эффектами, способными сдерживать прогрессирование заболевания COVID-19 за счет подавления окислительного стресса и снижения продукции цитокинов [5, 6].

Цель – представить патогенетическое обоснование применения препарата Монтелукаст при новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикаций зарубежных и отечественных авторов, обзоров рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научной литературы, включая платформы PubMed, КиберЛенинка, eLibrary и др. Глубина поиска составила 10 лет. Литературный поиск проведен по следующим ключевым словам: SARS-CoV-2, COVID-19,

рецептор лейкотриена, антагонист лейкотриеновых рецепторов, Монтелукаст.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Цистеиниловые лейкотриены и их роль в патогенезе инфекции SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 представляет собой РНК-вирус, состоящий из 4 структурных белков: белка спайка (S), белка оболочки (E), белка мембраны (M) и белка нуклеокапсида (N) [1]. Поступление SARS-CoV-2 в клетки-хозяева опосредуется взаимодействием между вирусным спайковым белком и рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 в альвеолярных и эпителиальных клетках дыхательных путей хозяина [1, 7, 8]. После проникновения в клетку-хозяина вирус высвобождает РНК, транслирует свою РНК-репликазу и образует комплекс РНК-репликазы-транскриптазы [9]. Этот комплекс формирует вирусные структурные белки путем транскрипции, репликации и в сочетании с РНК в цитоплазме собирает новые вирусные частицы [10]. Реплицированные вирусные компоненты высвобождаются из инфицированных клеток путем экзоцитоза и в конечном итоге распространяются в бронхи, альвеолы и другие органы [11]. Таким образом, SARS-CoV-2 локализуется преимущественно в легких (в дополнение к другим органам), вызывая при тяжелом течении COVID-19 легочные осложнения и полиорганную недостаточность [12]. К прямому патогенезу, вызванному вирусом, добавляется влияние косвенной иммунной активации, определяющей тяжесть и прогноз при COVID-19 [9].

Цистеиниловые лейкотриены (CysLT) считаются одними из главных кандидатов, участвующих в моду-

ляции гипервоспалительных реакций при прогрессировании COVID-19 [13].

Механизм синтеза лейкотриенов (LT) проходит в иммунных клетках несколько этапов, в процессе которых вначале образуются LTA4 и LTB4. LTB4 является одним из ключевых хемоаттрактантов для нейтрофилов и лимфоцитов в SARS-CoV-2-инфицированных дыхательных путях и может привести к глубокой лимфоцитопении крови в дополнение к нейтрофилии, наблюдаемой в дыхательных путях пациентов с COVID-19 [14].

Образующиеся из нестойкого LTA4 цистеиниловые лейкотриены (LTC4, LTD4 и LTE4) реализуют свое действие через рецепторы CysLT1 и CysLT2, приводя к бронхоконстрикции, гиперсекреции слизи и повышению проницаемости сосудистого эндотелия с последующим интерстициальным отеком легких [14]. Они также модулируют гиперактивацию макрофагов, приводящую к высвобождению цитокинов и активации ядерного фактора каппа-эхансера легкой цепи активированных В-клеток (NF-κB) [15, 16]. Эти эффекты лейкотриенов могут приводить к развитию «цитокинового шторма» при COVID-19.

При SARS-CoV-2 происходит прямая активация тромбоцитов с последующим тромбозом. Лейкотриены активируют тромбоциты через их рецепторы Cys-LTR1 и Cys-LTR2, приводя к усилению регуляции Р-селектина, который участвует в хемотаксисе нейтрофилов, высвобождении хемокинов и тромбосана A2 [14].

При тяжелом течении заболевания лейкотриены вызывают повреждение альвеол, гиперплазию пневмоцитов и формирование интерстициального фиброза, ухудшая дальнейший прогноз.

Original article

CORONAVIRUS INFECTION: PROSPECTS OF MONTELUKAST AS A THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC AGENT

Anzhelika I. Markovskaya^{1✉}, Natalya L. Potapova², Yuri L. Mizernitsky³

^{1,2}Chita State Medical Academy, Chita, Russia

³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹anzhelika_petrova_1992@mail.ru✉, <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>

²nataliapotap@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9670-9211>

³yulmiz@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0740-1718>

Abstract. The study aims to present the pathogenetic reasoning for using Montelukast in treatment of a new coronavirus infection. **Materials and methods.** The publications of foreign and Russian authors, reviews of randomized controlled trials from various sources of scientific literature, including PubMed, CyberLeninka, eLibrary, etc., were studied using such keywords as SARS-CoV-2, COVID-19, leukotriene receptor, leukotriene receptor antagonist, and Montelukast. The search depth was 10 years. **Results.** A wide variety of modern research is focused on the development of various therapeutic approaches for treatment of COVID-19 (coronavirus infection) that has affected many people all around the world. Thus, the study pays special attention to Montelukast. Both its performance as a safe drug for bronchial asthma and as a potential antiviral drug for severe acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2 should be studied.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, leukotriene receptor, leukotriene receptor antagonist, Montelukast

Code: 3.3.3 Pathophysiology.

For citation: Markovskaya A. I., Potapova N. L., Mizernitsky Yu. L. Coronavirus Infection: Prospects of Montelukast as a Therapeutic and Prophylactic Agent // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 2 (52). P. 69–73. DOI 10.34822/2304-9448-2022-2-69-73.

Аутопсийные исследования показали разрушение лимфоидной ткани и низкое количество CD4+ Т-клеток и CD8+ Т-клеток у тяжелых пациентов с COVID-19 с гиперцитокинемией [17, 18]. Известно, что NF-κB является основным белковым комплексом, участвующим в продукции цитокинов при инфекциях SARS-CoV-2 [19, 20]. Это позволило предположить возможность блокирования сигнального пути NF-κB как терапевтического потенциала при вирусных заболеваниях [21].

Роль Монтелукаста в лечении патологии легких при COVID-19. Монтелукаст обладает высокой селективностью в отношении лейкотриеновых рецепторов, связывающих LTC₄, LTD₄ и LTE₄, оказывает противовоспалительные эффекты, включая уменьшение отека дыхательных путей, бронходилатацию, подавление хемотаксиса моноцитов человека, индуцированного MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарный хемотактантный белок-1) [13].

На сегодняшний день эффективность Монтелукаста доказана в отношении купирования клинических и функциональных проявлений бронхиальной астмы и профилактики бронхokonстрикции, вызванной физическими упражнениями [22–24]. Он также применим для облегчения симптомов аллергического ринита. Препарат имеет хороший профиль безопасности и одобрен для педиатрических пациентов с двухлетнего возраста.

Благодаря высокой эффективности, преимуществу перорального приема, кратности дозирования один раз в день, а также системному противовоспалительному действию перспективы применения Монтелукаста представляются все более обширными [5]. В ряде исследований показано, что курсовое применение Монтелукаста способствует снижению частоты возникновения эпизодов бронхиальной обструкции на фоне острой респираторной инфекции, уменьшает риск возникновения бронхиальной гиперреактивности [22, 25]. Так, в крупном клиническом исследовании [26] по изучению эффективности Монтелукаста у 549 детей с бронхиальной обструкцией инфекционного генеза в возрасте 2–5 лет установлено, что прием препарата на 32 % снижает кратность рецидивов бронхиальной обструкции. В свою очередь, О. Keskin и др. [27] провели плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование по анализу влияния Монтелукаста на эпизоды свистящего дыхания в раннем возрасте. В результате авторы выявили, что у детей, принимавших данный препарат, количество эпизодов бронхиальной обструкции уменьшилось в 2,8 раза, а потребность в ингаляциях сальбутамола – в 1,5 раза по сравнению с группой плацебо. В работе Н. К. Тихоновой [28] показано, что применение Монтелукаста продолжительными курсами (от 14 суток до 24 месяцев) у 198 детей в возрасте от 2 до 5 лет с высоким риском бронхиальной астмы в 9,6 раза уменьшает частоту ее формирования в возрасте 6–9 лет.

Метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований (1 372 пациента) показал, что Монтелукаст снижал частоту рецидивов свистящего дыхания, а также продолжительность и тяжесть постинфекционного кашля [22].

Особенности течения COVID-19 позволяют сделать вывод, что одна противовирусная терапия не в состоянии контролировать тяжесть и высокую смертность на поздних стадиях заболевания [29]. Именно аномальный гиперпродуктивный иммунный ответ («ци-

токиновый шторм») обуславливает тяжесть течения и высокую смертность при COVID-19 [30]. Таким образом, применение Монтелукаста как средства, подавляющего высвобождение цитокинов, может оказаться успешным для контроля тяжести течения COVID-19 и смертности от него.

Ахиллесовой пятой COVID-19 является 3CLpro – 3-химотрипсин-подобная протеаза, активизирующая репликацию вируса. Монтелукаст подходит к структуре этого фермента как ключ к замку [31] и полностью блокирует его, оказывая тем самым прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2 [32].

Среди возможных механизмов контроля воспаления при применении Монтелукаста при новой коронавирусной инфекции можно обозначить следующие:

- ингибирование пролиферации SARS-CoV-2;
- подавление продукции IL-6, TNF-α и MCP-1 в мононуклеарных клетках периферической крови;
- блокирование NF-κB, индуцирующего синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов;
- снижение продукции активных форм кислорода;
- снижение тромботических осложнений [14, 33].

Учитывая вышеуказанные эффекты, использование Монтелукаста в качестве профилактической и/или постинфекционной терапии может ослабить проявления «цитокинового шторма» и снизить общую тяжесть и показатели смертности от инфекции SARS-CoV-2 [34–36], уменьшить формирование фиброзных изменений в легких [37].

Недавно опубликованное ретроспективное обсервационное исследование показало статистически значимое снижение подтвержденных случаев COVID-19 среди пожилых пациентов с бронхиальной астмой, получавших Монтелукаст [36]. Кроме того, была выдвинута гипотеза, что Монтелукаст может ограничить прогрессирование заболевания у COVID-19-позитивных пациентов, особенно у лиц с высоким фактором риска – ожирением. При приеме Монтелукаста (в дозе 10 мг перорально однократно с первого дня госпитализации с коронавирусной инфекцией) у пациентов, ранее его не принимавших, отмечены более стабильные клинические и лабораторные показатели [36]. Анализ 35 исследований, содержащих данные о влиянии Монтелукаста на SARS-CoV-2, показал актуальность его изучения в качестве профилактического препарата против SARS-CoV-2 и его последствий [5, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая влияние COVID-19 на уровень заболеваемости и смертности в глобальном масштабе, необходимы новые терапевтические подходы для снижения нагрузки на систему здравоохранения, экономику и повседневную жизнь. Роль лейкотриенов в реализации легочных проявлений новой коронавирусной инфекции и анализ механизмов возможного антагонистического действия Монтелукаста требуют проведения дополнительных проспективных клинических исследований для подтверждения терапевтической эффективности этого препарата при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 // *Nat Rev Microbiol.* 2021. Vol. 19, Is. 3. P. 141–154. DOI 10.1038/s41579-020-00459-7.
2. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a Cell Biology Perspective // *Eur Respir J.* 2020. Vol. 55, Is. 4. P. 2000607. DOI 10.1183/13993003.00607-2020.
3. Pedersen S. F., Ho Y.-C. SARS-CoV-2: a Storm is Raging // *J Clin Invest.* 2020. Vol. 130, Is. 5. P. 2202–2205. DOI 10.1172/JCI137647.
4. Aigner L., Pietrantonio F., Bessa de Sousa D. M. The Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast as a Potential COVID-19 Therapeutic // *Front Mol Biosci.* 2020. Vol. 7. P. 610132. DOI 10.3389/fmolb.2020.610132.
5. Мизерницкий Ю. Л. Патогенетическое обоснование применения Монтелукаста (Синглона) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии.* 2020. № 65 (6). С. 129–132. DOI 10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132.
6. Fidan C., Aydoğdu A. As a Potential Treatment of COVID-19: Montelukast // *Med Hypotheses.* 2020. Vol. 142. P. 109828. DOI 10.1016/j.mehy.2020.109828.
7. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019 // *J Clin Invest.* 2020. Vol. 130, Is. 5. P. 2620–2629. DOI 10.1172/JCI137244.
8. Al-Tameemi K., Kabakli R. Novel Coronavirus (2019-nCoV): Disease Briefings // *Asian J Pharm Clin Res.* 2020. Vol. 13, Is. 5. P. 22–27. DOI 10.22159/ajpcr.2020.v13i5.37436.
9. Arabi Y. M., Murthy S., Webb S. COVID-19: A Novel Coronavirus and a Novel Challenge for Critical Care // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, Is. 5. P. 833–836. DOI 10.1007/s00134-020-05955-1.
10. Tortorici M. A., Veesler D. Structural Insights into Coronavirus Entry // *Adv Virus Res.* 2019. Vol. 105. P. 93–116. DOI 10.1016/bs.aivir.2019.08.002.
11. Brielle E. S., Schneidman-Duhovny D., Linial M. The SARS-CoV-2 Exerts a Distinctive Strategy for Interacting with the ACE2 Human Receptor // *Viruses.* 2020. Vol. 12, Is. 5. P. 497. DOI 10.3390/v12050497.
12. Chen C.-Y., Deng Q.-X., Dai S.-Q. Remdesivir for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Causing COVID-19: An Evaluation of the Evidence // *Travel Med Infect Dis.* 2020. Vol. 35. P. 101647. DOI 10.1016/j.tmaid.2020.101647.
13. Dey M., Singh R. K. Possible Therapeutic Potential of Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast in Treatment of SARS-CoV-2-Induced COVID-19 // *Pharmacology.* 2021. Vol. 106, No. 9–10. P. 469–476. DOI 10.1159/000518359.
14. Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., Almulaiky A. Q., Cruz-Martins N., Batiha G. E. Role of Leukotriene Pathway and Montelukast in Pulmonary and Extrapulmonary Manifestations of COVID-19: The Enigmatic Entity // *Eur J Pharmacol.* 2021. Vol. 904. P. 174196. DOI 10.1016/j.ejphar.2021.174196.
15. Zhang X., Tan Y., Ling Y. et al. Viral and Host Factors Related to the Clinical Outcome of COVID-19 // *Nature.* 2020. Vol. 583. P. 437–440. DOI 10.1038/s41586-020-2355-0.
16. Zayed N. E., Abbas A., Lutfy S. M. Criteria and Potential Predictors of Severity in Patients with COVID-19 // *Egypt J Bronchol.* 2022. Vol. 16. P. 11. DOI 10.1186/s43168-022-00116-y.
17. Diaio B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 827. DOI 10.3389/fimmu.2020.00827.
18. Ganji A., Farahani I., Khansarinejad B., Ghazavi A., Mosayebi G. Increased Expression of CD8 Marker on T-Cells in COVID-19 Patients // *Blood Cells Mol Dis.* 2020. Vol. 83. P. 102437. DOI 10.1016/j.bcmd.2020.102437.
19. Hariharan A., Hakeem A. R., Radhakrishnan S., Reddy M. S., Rela M. The Role and Therapeutic Potential of NF-Kappa-B Pathway in Severe COVID-19 Patients // *Inflammopharmacology.* 2021. Vol. 29, Is. 1. P. 91–100. DOI 10.1007/s10787-020-00773-9.
20. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired Type I Interferon Activity and Inflammatory Responses in Severe COVID-19 Patients // *Science.* 2020. Vol. 369, No. 6504. P. 718–724. DOI 10.1126/science.abc6027.
21. Kandasamy M. NF-κB Signalling as a Pharmacological Target in COVID-19: Potential Roles for IKKβ Inhibitors // *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2021. Vol. 394, Is. 3. P. 561–567. DOI 10.1007/s00210-020-02035-5.

REFERENCES

1. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 // *Nat Rev Microbiol.* 2021. Vol. 19, Is. 3. P. 141–154. DOI 10.1038/s41579-020-00459-7.
2. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a Cell Biology Perspective // *Eur Respir J.* 2020. Vol. 55, Is. 4. P. 2000607. DOI 10.1183/13993003.00607-2020.
3. Pedersen S. F., Ho Y.-C. SARS-CoV-2: a Storm is Raging // *J Clin Invest.* 2020. Vol. 130, Is. 5. P. 2202–2205. DOI 10.1172/JCI137647.
4. Aigner L., Pietrantonio F., Bessa de Sousa D. M. The Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast as a Potential COVID-19 Therapeutic // *Front Mol Biosci.* 2020. Vol. 7. P. 610132. DOI 10.3389/fmolb.2020.610132.
5. Mizernitsky Yu. L. Pathogenetic Reasoning for Use of Montelukast (Singlon) in Acute Respiratory Viral Infections with Broncho-Obstructive Syndrome in Infants and Preschool Age Children // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020. No. 65 (6). P. 129–132. DOI 10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132. (In Russian).
6. Fidan C., Aydoğdu A. As a Potential Treatment of COVID-19: Montelukast // *Med Hypotheses.* 2020. Vol. 142. P. 109828. DOI 10.1016/j.mehy.2020.109828.
7. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019 // *J Clin Invest.* 2020. Vol. 130, Is. 5. P. 2620–2629. DOI 10.1172/JCI137244.
8. Al-Tameemi K., Kabakli R. Novel Coronavirus (2019-nCoV): Disease Briefings // *Asian J Pharm Clin Res.* 2020. Vol. 13, Is. 5. P. 22–27. DOI 10.22159/ajpcr.2020.v13i5.37436.
9. Arabi Y. M., Murthy S., Webb S. COVID-19: A Novel Coronavirus and a Novel Challenge for Critical Care // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, Is. 5. P. 833–836. DOI 10.1007/s00134-020-05955-1.
10. Tortorici M. A., Veesler D. Structural Insights into Coronavirus Entry // *Adv Virus Res.* 2019. Vol. 105. P. 93–116. DOI 10.1016/bs.aivir.2019.08.002.
11. Brielle E. S., Schneidman-Duhovny D., Linial M. The SARS-CoV-2 Exerts a Distinctive Strategy for Interacting with the ACE2 Human Receptor // *Viruses.* 2020. Vol. 12, Is. 5. P. 497. DOI 10.3390/v12050497.
12. Chen C.-Y., Deng Q.-X., Dai S.-Q. Remdesivir for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Causing COVID-19: An Evaluation of the Evidence // *Travel Med Infect Dis.* 2020. Vol. 35. P. 101647. DOI 10.1016/j.tmaid.2020.101647.
13. Dey M., Singh R. K. Possible Therapeutic Potential of Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast in Treatment of SARS-CoV-2-Induced COVID-19 // *Pharmacology.* 2021. Vol. 106, No. 9–10. P. 469–476. DOI 10.1159/000518359.
14. Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., Almulaiky A. Q., Cruz-Martins N., Batiha G. E. Role of Leukotriene Pathway and Montelukast in Pulmonary and Extrapulmonary Manifestations of COVID-19: The Enigmatic Entity // *Eur J Pharmacol.* 2021. Vol. 904. P. 174196. DOI 10.1016/j.ejphar.2021.174196.
15. Zhang X., Tan Y., Ling Y. et al. Viral and Host Factors Related to the Clinical Outcome of COVID-19 // *Nature.* 2020. Vol. 583. P. 437–440. DOI 10.1038/s41586-020-2355-0.
16. Zayed N. E., Abbas A., Lutfy S. M. Criteria and Potential Predictors of Severity in Patients with COVID-19 // *Egypt J Bronchol.* 2022. Vol. 16. P. 11. DOI 10.1186/s43168-022-00116-y.
17. Diaio B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 827. DOI 10.3389/fimmu.2020.00827.
18. Ganji A., Farahani I., Khansarinejad B., Ghazavi A., Mosayebi G. Increased Expression of CD8 Marker on T-Cells in COVID-19 Patients // *Blood Cells Mol Dis.* 2020. Vol. 83. P. 102437. DOI 10.1016/j.bcmd.2020.102437.
19. Hariharan A., Hakeem A. R., Radhakrishnan S., Reddy M. S., Rela M. The Role and Therapeutic Potential of NF-Kappa-B Pathway in Severe COVID-19 Patients // *Inflammopharmacology.* 2021. Vol. 29, Is. 1. P. 91–100. DOI 10.1007/s10787-020-00773-9.
20. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired Type I Interferon Activity and Inflammatory Responses in Severe COVID-19 Patients // *Science.* 2020. Vol. 369, No. 6504. P. 718–724. DOI 10.1126/science.abc6027.
21. Kandasamy M. NF-κB Signalling as a Pharmacological Target in COVID-19: Potential Roles for IKKβ Inhibitors // *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2021. Vol. 394, Is. 3. P. 561–567. DOI 10.1007/s00210-020-02035-5.
22. Mizernitsky Yu. L., Sulaimanov Sh. A. Anti-leukotriene Drugs in Modern Pediatric Practice // *Russian Bulletin of Perinatology and*

22. Мизерницкий Ю. Л., Сулайманов Ш. А. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2019. № 64 (4). С. 128–132. DOI 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132.
23. Nagao M., Ikeda M., Fukuda N. et al. Early Control Treatment with Montelukast in Preschool Children with Asthma: A Randomized Controlled Trial // *Allergol Int.* 2018. Vol. 67, Is. 1. P. 72–78. DOI 10.1016/j.alit.2017.04.008.
24. Wahn U., Dass S. B. Review of Recent Results of Montelukast Use as a Monotherapy in Children with Mild Asthma // *Clin Ther.* 2008. Vol. 30. P. 1026–1035. DOI 10.1016/j.clinthera.2008.05.018.
25. Марковская А. И., Гаймоленко И. Н., Потапова Н. Л. Профилактическое применение Монтелукаста у детей группы риска развития бронхиальной астмы // Сиб. мед. обозрение. 2020. № 4. С. 49–55. DOI 10.20333/2500136-2020-4-49-55.
26. Hussein H. R., Gupta A., Broughton S., Ruiz G., Brathwaite N., Bossley C. J. A Meta-Analysis of Montelukast for Recurrent Wheeze in Preschool Children // *Eur J Pediatr.* 2017. Vol. 176, Is. 7. P. 963–969. DOI 10.1007/s00431-017-2936-6.
27. Keskin O., Yilmaz E. A., Motzkus C., Sackesen C., Lily S. M., Kalayci O. The Effect of Montelukast on Early-Life Wheezing: A Randomized, Double-Blinded Placebo-Controlled Study // *Pediatr Allergy Immunol.* 2018. Vol. 29, Is. 1. P. 50–57. DOI 10.1111/pai.12822.
28. Тихонова Н. К., Литвиненко С. Н., Тихонов В. Г. Опыт профилактического применения пролонгированных курсов монтелукаста у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы // Вестник Смолен. гос. мед. акад. 2019. № 18 (3). С. 241–246.
29. Stasi C., Fallani S., Voller F., Silvestri C. Treatment for COVID-19: An Overview // *Eur J Pharmacol.* 2020. Vol. 889. P. 173644. DOI 10.1016/j.ejphar.2020.173644.
30. Hojyo S., Uchida M., Tanaka K. et al. How COVID-19 Induces Cytokine Storm with High Mortality // *Inflamm Regen.* 2020. Vol. 40. P. 37. DOI 10.1186/s41232-020-00146-3.
31. Wu C., Liu Y., Yang Y. et al. Analysis of Therapeutic Targets for SARS-CoV-2 and Discovery of Potential Drugs by Computational Methods // *Acta Pharm Sin B.* 2020. Vol. 10, Is. 5. P. 766–788. DOI 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
32. Qamar M. T., Alqahtani S. M., Alamri M. A., Chen L.-L. Structural Basis of SARS-CoV-2 3CLpro and Anti-COVID-19 Drug Discovery from Medicinal Plants // *J Pharm Anal.* 2020. Vol. 10, Is. 4. P. 313–319. DOI 10.1016/j.jpha.2020.03.009.
33. Copertino D. C., Duarte R. R. R., Powell T. R., de Mulder Rougvie 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, Is. 1. P. 187–189. DOI 10.1002/jmv.26299.
34. Sharifinejad N., Sharafian S., Salekmoghadam S., Tavakol M., Qorbani M. Montelukast and Coronavirus Disease 2019: A Scoping Review // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2021. Vol. 20, Is. 4. P. 384–393.
35. Almerie M. Q., Kerrigan D. D. The Association between Obesity and Poor Outcome after COVID-19 Indicates a Potential Therapeutic Role for Montelukast // *Med Hypotheses.* 2020. Vol. 143. P. 109883. DOI 10.1016/j.mehy.2020.109883.
36. Khan A. R., Misdary Ch., Yegya-Raman N. et al. Montelukast in Hospitalized Patients Diagnosed with COVID-19 // *J Asthma.* 2022. Vol. 59, Is. 4. P. 780–786. DOI 10.1080/02770903.2021.1881967.
37. Lin Y.-C., Huang M.-Y., Lee M.-S. et al. Effects of Montelukast on M2-Related Cytokine and Chemokine in M2 Macrophages // *J Microbiol Immunol Infect.* 2018. Vol. 51, Is. 1. P. 18–26. DOI 10.1016/j.jmii.2016.04.005.
- Pediatrics. 2019. No. 64 (4). P. 128–132. DOI 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132. (In Russian).
23. Nagao M., Ikeda M., Fukuda N. et al. Early Control Treatment with Montelukast in Preschool Children with Asthma: A Randomized Controlled Trial // *Allergol Int.* 2018. Vol. 67, Is. 1. P. 72–78. DOI 10.1016/j.alit.2017.04.008.
24. Wahn U., Dass S. B. Review of Recent Results of Montelukast Use as a Monotherapy in Children with Mild Asthma // *Clin Ther.* 2008. Vol. 30. P. 1026–1035. DOI 10.1016/j.clinthera.2008.05.018.
25. Markovskaya A. I., Gaymolenko I. N., Potapova N. L. Montelukast Preventive Use in Children at the Risk of Bronchial Asthma Development // *Siberian Medical Review.* 2020. No. 4. P. 49–55. DOI 10.20333/2500136-2020-4-49-55. (In Russian).
26. Hussein H. R., Gupta A., Broughton S., Ruiz G., Brathwaite N., Bossley C. J. A Meta-Analysis of Montelukast for Recurrent Wheeze in Preschool Children // *Eur J Pediatr.* 2017. Vol. 176, Is. 7. P. 963–969. DOI 10.1007/s00431-017-2936-6.
27. Keskin O., Yilmaz E. A., Motzkus C., Sackesen C., Lily S. M., Kalayci O. The Effect of Montelukast on Early-Life Wheezing: A Randomized, Double-Blinded Placebo-Controlled Study // *Pediatr Allergy Immunol.* 2018. Vol. 29, Is. 1. P. 50–57. DOI 10.1111/pai.12822.
28. Tikhonova N. K., Litvinenko S. N., Tikhonov V. G. Experience of Prophylactic Application of Prolonged Montelukast Courses in Children at Risk for the Occurrence of Asthma // *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2019. No. 18 (3). P. 241–246. (In Russian).
29. Stasi C., Fallani S., Voller F., Silvestri C. Treatment for COVID-19: An Overview // *Eur J Pharmacol.* 2020. Vol. 889. P. 173644. DOI 10.1016/j.ejphar.2020.173644.
30. Hojyo S., Uchida M., Tanaka K. et al. How COVID-19 Induces Cytokine Storm with High Mortality // *Inflamm Regen.* 2020. Vol. 40. P. 37. DOI 10.1186/s41232-020-00146-3.
31. Wu C., Liu Y., Yang Y. et al. Analysis of Therapeutic Targets for SARS-CoV-2 and Discovery of Potential Drugs by Computational Methods // *Acta Pharm Sin B.* 2020. Vol. 10, Is. 5. P. 766–788. DOI 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
32. Qamar M. T., Alqahtani S. M., Alamri M. A., Chen L.-L. Structural Basis of SARS-CoV-2 3CLpro and Anti-COVID-19 Drug Discovery from Medicinal Plants // *J Pharm Anal.* 2020. Vol. 10, Is. 4. P. 313–319. DOI 10.1016/j.jpha.2020.03.009.
33. Copertino D. C., Duarte R. R. R., Powell T. R., de Mulder Rougvie 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, Is. 1. P. 187–189. DOI 10.1002/jmv.26299.
34. Sharifinejad N., Sharafian S., Salekmoghadam S., Tavakol M., Qorbani M. Montelukast and Coronavirus Disease 2019: A Scoping Review // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2021. Vol. 20, Is. 4. P. 384–393.
35. Almerie M. Q., Kerrigan D. D. The Association between Obesity and Poor Outcome after COVID-19 Indicates a Potential Therapeutic Role for Montelukast // *Med Hypotheses.* 2020. Vol. 143. P. 109883. DOI 10.1016/j.mehy.2020.109883.
36. Khan A. R., Misdary Ch., Yegya-Raman N. et al. Montelukast in Hospitalized Patients Diagnosed with COVID-19 // *J Asthma.* 2022. Vol. 59, Is. 4. P. 780–786. DOI 10.1080/02770903.2021.1881967.
37. Lin Y.-C., Huang M.-Y., Lee M.-S. et al. Effects of Montelukast on M2-Related Cytokine and Chemokine in M2 Macrophages // *J Microbiol Immunol Infect.* 2018. Vol. 51, Is. 1. P. 18–26. DOI 10.1016/j.jmii.2016.04.005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**А. И. Марковская** – ассистент.**Н. Л. Потапова** – кандидат медицинских наук.**Ю. Л. Мизерницкий** – заслуженный работник здравоохранения РФ, доктор медицинских наук, профессор.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****A. I. Markovskaya** – Assistant Professor.**N. L. Potapova** – Candidate of Sciences (Medicine).**Yu. L. Mizernitsky** – Honored Worker of Health Care of the Russian Federation, Doctor of Sciences (Medicine), Professor.