



Ищенко О.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Антилейкотриеновая стратегия снижения последствий гипервоспалительной реакции при COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.08.2022

Принята: 30.09.2022

Контакты: all-vgmu@mail.ru

Резюме

В настоящее время пандемия COVID-19 стала серьезным вызовом для общественного здравоохранения. Сохраняются постоянные усилия по поиску терапевтических возможностей потенциальных методов лечения COVID-19. Однако, несмотря на все эти усилия, эффективной терапии до сих пор не существует, и это остается глобальной проблемой для научного сообщества. Важную роль в индукции и персистенции гипериммунного воспаления при COVID-19 играют лейкотриены. Антилейкотриеновая терапия является перспективным вариантом лечения COVID-19 и его последствий. Фаворитом здесь является блокатор лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований обеспечивают четкое научное обоснование использования монтелукаста отдельно или в сочетании с противовирусной терапией при COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, лейкотриены, монтелукаст, гипериммунное воспаление

Ishchanka A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

An Anti-Leukotriene Strategy to Reduce the Consequences of a Hyperinflammatory Response in COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.08.2022

Accepted: 30.09.2022

Contacts: all-vgmu@mail.ru

Abstract

The COVID-19 pandemic has now become a major global public health disaster. There is persistence and ongoing efforts to find therapeutic options for potential treatments for COVID-19. However, despite all these efforts, there is still no effective therapy, and this remains a global problem for the scientific community. Leukotrienes play an important role in the induction and persistence of hyperimmune inflammation in COVID-19. Antileukotriene therapy is one of the attractive treatment options for COVID-19 and its consequences. The favorite here is the leukotriene receptor blocker – montelukast. The research results available to date provide a clear scientific rationale for the use of montelukast alone or in combination with antiviral therapy for COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, leukotrienes, montelukast, hyperimmune inflammation

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия коронавирусной инфекции COVID-19 нанесла значительный социальный и экономический ущерб, были заражены более полумиллиарда и умерли более 6 миллионов человек [1]. Коронавирус SARS-CoV-2, ранее не встречавшийся в человеческой популяции, имеет сходство с другими коронавирусами, вызывающими тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

За 2,5 года существования инфекции исследователи получили существенные знания о вирусе и клиническом течении прогрессирования COVID-19. Полностью расшифровано строение SARS-CoV-2, мониторятся его мутации. Раскрыты многие патогенетические механизмы COVID-19 и постковидного синдрома. В большинстве стран мира проводится массовая вакцинопрофилактика. Однако до настоящего времени продолжается гонка за поиском новых лекарств и перепрофилированием существующих.

Одной из нерешенных проблем остается борьба с гипervоспалительной реакцией системы иммунитета инфицированного пациента, как во время инфекции, так и после нее. Развитие гипervоспаления связывают прежде всего с гиперактивацией макрофагов и развитием цитокинового шторма. Однако в реакциях воспаления участвуют не только провоспалительные цитокины. Значительную роль в индукции

и персистенции воспаления играют эйкозаноиды, в том числе и лейкотриены (LT). Различные медиаторы воспаления, биосинтезируемые посредством пути арахидоновой кислоты, играют роль в развитии цитокиновых штормов, повреждающих инфицированные вирусом клетки. Поскольку провоспалительные эйкозаноиды, включая простагландины и лейкотриены, являются ключевыми посредниками в физиологических процессах, таких как воспаление, лихорадка, аллергия и боль, их роль при COVID-19 недооценена [2]. Будучи цитопатическим вирусом, SARS-CoV-2 вызывает повреждение или гибель инфицированных клеток и тканей, связанных с цитокиновым штормом. Цитолиз инфицированных клеток запускает локальные воспалительные пути, высвобождая биоактивные липиды. Клетки врожденного иммунитета, включая гранулоциты и моноциты/макрофаги, привлеченные в поврежденные участки тканей, также высвобождают биоактивные липиды [3]. Полиненасыщенные жирные кислоты и их метаболиты, несомненно, играют важную роль в развитии вирусной инфекции. Проведен литературный поиск опубликованных материалов о роли метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриенов при COVID-19 и возможности применения антилейкотриеновой терапии.

Краткое введение в иммунопатогенез инфекции SARS-CoV-2

Система иммунитета опирается на клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Клетки врожденного иммунитета не являются антиген-специфичными и лишены иммунологической памяти. Они включают в себя нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, моноциты, макрофаги, естественные киллеры, различные типы дендритных клеток и особые врожденные лимфоциты. Адаптивный иммунитет обладает высокой степенью антигенспецифичности, для него характерно развитие иммунологической памяти. Реакции адаптивного иммунитета опосредованы лимфоцитами, которые рекомбинируют гены «антиген – рецептор» для обеспечения распознавания различных антигенов. Лимфоциты адаптивного иммунитета включают различные хелперные, регуляторные, цитотоксические Т-клетки и продуцирующие антитела В-лимфоциты.

Коронавирус SARS-CoV-2, как и любой другой вирус, воздействуя на систему иммунитета инфицированного человека, приводит к активации врожденных (в том числе и в клетках, распознающих молекулярные структуры, связанные с патогенами) и адаптивных механизмов защиты. Успешное инфицирование SARS-CoV-2 происходит за счет распознавания и связывания рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE-2) на поверхности клетки-мишени с белком S вируса, закрепления вирусной оболочки на клетке-мишени и, в конечном итоге, интернализации вирусного генома. Во время реакции слияния протеазы инфицированной клетки (трипсин, триптаза Clara, трипсиноподобная протеаза дыхательных путей человека, трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2)) катализируют связывание S-гликопротеинов вируса с клеткой-хозяином [4]. Основными клетками легочной ткани, в которые SARS-CoV-2 проникает, являются альвеолярные эпителиальные клетки. Кроме того, вирус проникает и в клетки системы иммунитета – нейтрофилы и макрофаги.

После проникновения в клетку вирусная РНК транслируется с использованием органелл клеток-мишеней. Инфицированные клетки посылают сигналы паттерн-распознающим рецепторам, присутствующим на антигенпрезентирующих клетках, что приводит к увеличению фагоцитарной активности и активации нейтрофилов,

макрофагов и высвобождению различных провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, таких как С-реактивный белок, интерлейкин (IL) 6, ферритин. Адаптивная система иммунитета усиливает врожденный иммунный ответ, вырабатывая цитокины, антитела и цитотоксические Т-клетки, способные бороться с инфицированными вирусом клетками.

Чрезмерная активация цитокинов вызывается дисбалансом в регуляции системы иммунитета. Такая дисфункция наблюдается в когортах COVID-19-пациентов в тяжелом и критическом состоянии. Сильными предикторами тяжелого течения заболевания являются высокие сывороточные уровни провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP-1)), ферритина, IL-10 [5]. Провоспалительные цитокины вызывают неконтролируемое накопление моноцитов/макрофагов и нейтрофилов в очаге инфекции. Эти клетки производят и выделяют цитотоксические вещества (реактивный кислород, миелопероксидаза, другие ферменты), что приводит к гибели клеток и повреждению тканей.

Еще одним важным патогенетическим механизмом прогрессирования COVID-19 является поражение эндотелия. Прямое воздействие вируса на эндотелиальные клетки, а также системное воспаление и цитокиновый шторм могут привести к эндотелииту, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови и коагулопатии в тяжелых случаях. Активированные эндотелиальные клетки повышают экспрессию молекул адгезии (P-селектин), факторов свертывания (фактор Виллебранда), секретируют иммунные медиаторы (CCL2, IL-6). Моноциты реагируют на это, высвобождая тканевый фактор (TF) и повышая экспрессию гликопротеинового лиганда P-селектина (PSGL). Одновременно происходит активация и агрегация тромбоцитов. Повышенное количество нейтрофилов и моноцитов в периферической крови коррелирует с тяжелым течением заболевания и летальным исходом.

Коронавирусы могут проявлять нейротропные свойства. Вирус SARS-CoV был обнаружен в головном мозге человека. Известно, что ACE-2 экспрессируется в головном мозге. Основываясь на данных исследований на животных, установлено, что SARS-CoV может проникать в мозг через обонятельный нерв, что приводит к быстрому транснейрональному распространению в связанные области мозга. Поскольку SARS-CoV инфицирует иммунные клетки, вирус может проникать в центральную нервную систему также гематогенным путем. Нынешняя инфекция COVID-19 подтвердила способность коронавирусов поражать нервную систему. Известны случаи менингита, энцефалита, острой некротизирующей геморрагической энцефалопатии, различных периферических нейропатий, ассоциированных с инфекцией COVID-19 [6]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 часто отмечают нарушения обоняния и вкуса, что может быть связано с прямым воздействием на нервную систему.

Роль биоактивных липидов в воспалительных реакциях

Классические эйкозаноиды, как липидные медиаторы, ответственны за острое воспаление, которое характеризуется классическими признаками: покраснением, жаром, отеком и болью [3]. Они обладают выраженными провоспалительными свойствами и запускают воспалительный каскад для элиминации патогена, после которой эйкозаноиды активно останавливают воспаление и способствуют полному восстановлению гомеостаза тканей. При нарушении разрешения инфекции воспаление

из острого переходит в хроническое, что приводит к дивергентному ремоделированию тканей и дисфункции органов [7]. Лейкотриены могут индуцировать острое воспаление, привлекая в очаг инфекции нейтрофилы/макрофаги и повышая проницаемость сосудов. В то же время LT играют центральную роль в поддержании воспаления при многих хронических заболеваниях [8].

Каскад арахидоновой кислоты и COVID-19

Арахидоновая кислота представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту, высвобождаемую из мембранного фосфолипида фосфолипазой A2 (PLA 2). Арахидоновая кислота метаболизируется с образованием различных типов провоспалительных липидных медиаторов, таких как простагландины (PG), тромбоксаны – через циклооксигеназный (COX) путь, лейкотриены – через липоксигеназный (LOX) путь. Циклооксигеназа катализирует окисление арахидоновой кислоты в простагландин H₂, который затем изомеризуется в различные протаноиды. Существуют различные простагландины (PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF_{2α}), способствующие воспалительному процессу. После вирусной инфекции происходит активация системы иммунитета, включая высвобождение как провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β, TNF-α), так и эйкозаноидов (PG и LT) [8].

Помимо циклооксигеназного пути, в патофизиологию COVID-19 также вовлечен путь 5-липоксигеназы (5-LOX) с образованием лейкотриенов и липоксинов, обладающих про- и противовоспалительной активностью. Лейкотриены могут вызывать гипериммунные и воспалительные реакции с прогрессированием COVID-19.

Механизмы, объясняющие прогрессирование COVID-19 с участием лейкотриенов

Лейкотриены являются главными кандидатами на провоцирование гипериммунной воспалительной реакции при прогрессировании COVID-19 [9]. Повышенные уровни лейкотриенов были обнаружены в трахеальных аспиратах пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [10]. Лейкотриен B₄ (LTB₄) является одним из наиболее мощных известных хемоаттрактантов для моноцитов/макрофагов и нейтрофилов, участвует в миграции Т-клеток, усиливает активность дендритных клеток и способствует их миграции в лимфатические узлы. Его действие осуществляется посредством передачи сигналов через рецептор лейкотриенового подтипа 1 (BLT1), связанный с G-белком (GPCR) [11]. LTB₄, вероятно, является одним из ключевых медиаторов, осуществляющих значительную миграцию нейтрофилов и лимфоцитов в дыхательные пути, что приводит к выраженной лимфоцитопении крови, наблюдаемой при тяжелом течении COVID-19, и нейтрофилии в дыхательных путях [12].

Более того, цистеиниловые лейкотриены (CysLT) LTC₄ и LTD₄ являются одними из наиболее сильных агентов, способствующих повышению проницаемости сосудов, передающих сигналы через два подтипа GPCR – CysLT1 и CysLT2 [13]. CysLT также вызывают ряд воздействий на иммунные клетки. Например, вызывают активацию макрофагов, секрецию цитокинов воспалительными клетками и активацию транскрипции ядерного фактора-κB (NF-κB), который контролирует многочисленные гены, участвующие в воспалении. LTB₄ увеличивает продукцию TNF-α и действует синергично с IL-4, активируя В-лимфоциты. LTC₄, LTD₄, LTE₄ вызывают отек тканей, секрецию слизи и бронхоконстрикцию. Предшественник LTA₄ является мощным

хемоаттрактантом эозинофилов и индуцирует миграцию и активацию нейтрофилов и моноцитов. У пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии были обнаружены высокие уровни CysLT и провоспалительных цитокинов в плазме по сравнению с пациентами, не находящимися в отделении интенсивной терапии. Это говорит о том, что нарушение регуляции высвобождения CysLT и цитокинов является важным аспектом тяжелой формы COVID-19 [14]. Уровни LTE4 в моче могут быть выбраны в качестве надежного биомаркера тяжести COVID-19 [9].

Регуляция 5-LOX сложна. Исследования показывают, что PGE2, IL-4 и IL-13 снижают экспрессию 5-LOX в моноцитах, а IL-1 и интерферон (IFN) γ – повышают [15]. Роль ферментов 5-LOX в патогенезе некоторых инфекций, а также аллергических реакций хорошо известна. Например, уровни 5-LOX в дыхательных путях выше у пациентов с бронхиальной астмой, чем у пациентов без нее. Недавние исследования напрямую связывают действие 5-LOX на легочную ткань умерших пациентов с COVID-19 [16].

Исследование, проведенное на синовиальных фибробластах человека и моделях мышей, показало, что 5-LOX участвует в индуцированном TNF- α высвобождении провоспалительных цитокинов IL-6 и MCP-1 [17]. Генерация TNF- α в легких усиливается LTb4 [18].

Плазмин внутреннего пути коагуляции может стимулировать 5-LOX у людей [18]. Взаимодействия между воспалением и коагуляцией могут многократно усиливать иммунный ответ организма и способствовать увеличению тяжести COVID-19.

Компоненты комплемента C3a и C5a активируют провоспалительный путь 5-LOX и могут играть синергичную роль в развитии выброса эйкозаноидов и ОРДС [19]. Показана активация комплемента при биопсии легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [20].

Все это усиливает гипериммунный воспалительный ответ в отношении COVID-19 [21].

Несмотря на то что лейкотриены обладают мощными воспалительными свойствами, до сих пор они не занимают лидирующие позиции среди биомаркеров COVID-19. Прежде всего это связано с трудностями лабораторного измерения лейкотриенов по сравнению с широко доступными клиническими диагностическими анализами цитокинов и других биомаркеров воспаления (например, С-реактивного белка) и коагуляции (например, D-димера). В клинических учреждениях нет рутинных диагностических тестов для измерения лейкотриенов. Их измерение чаще всего влечет за собой трудоемкий масс-спектрометрический анализ с предварительной твердофазной экстракцией из крови или мочи [22], к тому же большинство имеющихся в продаже наборов для иммуноферментного анализа не рекомендуются для диагностического применения. Затрудняет детекцию лейкотриенов их лабильность и быстрый метаболизм.

Антилейкотриеновая терапия как терапевтическая стратегия при COVID-19

Сегодня существует очень мало клинически одобренных препаратов класса модификаторов лейкотриенов. После 30 с лишним лет целенаправленных исследований в области антилейкотриеновой терапии, проводимых многими ведущими фармацевтическими компаниями, осталось лишь несколько одобренных препаратов. Разработка успешных терапевтических средств была сопряжена с «минным полем» заброшенных доклинических кандидатов.

В настоящее время антилейкотриеновые препараты делят на 4 класса:

- прямые ингибиторы 5-LOX (зилеутон и др.);
- ингибиторы активирующего протеина FLAP (BRP-187 и др.);
- антагонисты рецепторов сульфидопептидных LTC₄, LTD₄, LTE₄ (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст и др.);
- антагонисты рецепторов LTB₄ (U-75, 302 и др.).

Ингибиторы 5-LOX

Ингибиторы 5-LOX снижают синтез LT, влияя таким образом на образование провоспалительных цитокинов и снижая их патологический эффект [23]. В настоящее время ингибиторы 5-LOX широко исследуются для лечения ряда заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма, аллергический ринит. Вероятно, возможно их применение и для лечения гипервоспалительных состояний COVID-19. Ингибиторы 5-LOX могут быть полезны для остановки воспалительного каскада на его начальных стадиях и предотвращения прогрессирования.

Зилеутон. Зилеутон – единственный ингибитор 5-LOX, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для пациентов с бронхиальной астмой [24]. Он действует путем хелатирования активного центра компонента железа в ферменте 5-LOX. Зилеутон продемонстрировал многообещающие результаты в качестве потенциального средства для лечения сепсиса и других состояний, связанных с гиперцитокинемией, за счет уменьшения полиорганного повреждения и дисфункции у мышей. Более того, он уменьшал инфильтрацию лейкоцитов в легких, что является одной из важнейших характеристик COVID-19 [25]. Однако недавние исследования показывают, что зилеутон не только является слабым ингибитором 5-LOX у людей, но также вызывает гепатотоксичность, имеет сложный режим дозирования и несоответствующий профиль фармакокинетики/фармакодинамики [23].

PF-4191834. Лекарственное средство PF-4191834 разработано для лечения ревматоидного артрита, представляет собой новый ингибитор селективного окислительно-восстановительного потенциала 5-LOX с более адекватным ответом у людей, чем у зилеутона. Исследования показали, что PF-4191834 обладает всеми преимуществами ингибирования 5-LOX у людей, что делает его многообещающим средством для лечения COVID-19 [25].

Ингибиторы 5-LOX в стадии разработки. Препарат BRP-187 является ингибитором биосинтеза лейкотриенов *in vitro* и *in vivo*, блокируя сборку комплекса 5-LOX/FLAP в активированных моноцитах и полиморфноядерных лейкоцитах, а также является ингибитором микросомальной PGE₂-синтазы [26].

AM803 (в настоящее время известный как GSK2190915) представляет собой ингибитор FLAP, который выраженно снижает образование LTB₄ и в настоящее время проходит клинические испытания [27].

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов. Роль и молекулярный механизм монтелукаста в лечении патологии легких при COVID-19

Монтелукаст – это высокоселективный антагонист CysLTR1, который в настоящее время используется для лечения бронхиальной астмы, в том числе аспириновой,

аллергического ринита и бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Его основной способ действия заключается в предотвращении передачи сигналов LT путем блокировки CysLTR1. Монтелукаст оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования передачи сигналов NF-κB и окислительного стресса [9]. Ингибирование передачи сигналов NF-κB приводит к значительному снижению уровней провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α и MCP-1) [28]. В клинических исследованиях с участием пациентов с бронхиальной астмой было показано, что монтелукаст снижает уровень IL-6 [29], вероятно, терапевтическое использование у пациентов с COVID-19 может снизить тяжесть течения инфекции. Рецепторы CysLTR1, присутствующие в легких, участвуют в повышении проницаемости кровеносных сосудов, что приводит к отеку легких и структурным изменениям, таким как ремоделирование дыхательных путей и фиброз. Следовательно, конечным результатом ингибирования CysLT монтелукастом является снижение проницаемости кровеносных сосудов, ингибирование ангиогенеза в легких, уменьшение фиброза легких и ремоделирования дыхательных путей [28]. Таким образом, применение монтелукаста для снижения провоспалительных сигналов может быть эффективной терапевтической стратегией для пациентов с COVID-19.

Противовирусные эффекты монтелукаста

В настоящее время актуальной является концепция перепрофилирования лекарств. Это развивающийся метод, в котором одобренные лекарства используются как потенциальные кандидаты для лечения различных заболеваний. Разработка новых лекарств с нуля – это длительный и дорогостоящий процесс. В связи с этим популярность перепрофилирования лекарств постоянно растет. Особенно это стало актуальным во время новой коронавирусной эпидемии.

Первоначально исследовалась потенциальная роль монтелукаста в лечении инфекции SARS-CoV-2 с помощью подходов многомасштабного молекулярного моделирования. В нескольких компьютерных исследованиях была проверена возможность связывания монтелукаста с основной протеазой (M pro) или 3-химотрипсиноподобной протеазой (3CL pro) коронавируса SARS-CoV-2 [30, 31]. Химотрипсиноподобная цистеиновая протеаза 3CL pro в SARS-CoV-2 является жизненно важным ферментом, участвующим в процессинге, сборке и репликации вируса. В одном из исследований *in silico*, нацеленном на 3CL pro SARS-CoV-2, сообщалось о вероятном высокоаффинном связывании монтелукаста с двумя потенциальными фрагментами в центральной и терминальной областях 3CL pro протеина [32]. Поскольку 3CL pro участвует в сборке вирусных белков и их созревании, монтелукаст может вызывать ингибирование репликации SARS-CoV-2 путем связывания с 3CL pro. Кроме того, проведено моделирование *in silico* с мутантными формами SARS-CoV-2. Исследования подтверждают влияние монтелукаста как на формы дикого типа (WT), так и на другие варианты SARS-CoV-2: происходящие из Великобритании (B.1.1.7, альфа-вариант), Южной Африки (B.1.351, бета-вариант), дельта-вариант (B.1.617.2).

Молекулярно-динамическое моделирование показало, что монтелукаст будет нарушать структуру рецепторсвязывающего фрагмента S белка RBD SARS-CoV-2, соединяясь с областью, близкой к RBD (ARG-331, ASN-368, VAL-369, THR-404, SER-488) [33].

Функциональная значимость монтелукаста против инфекции SARS-CoV-2 показана ингибированием инфекции *in vitro*. Монтелукаст предотвращал заражение

SARS-CoV-2 (WT, бета-вариант, но не альфа-вариант) при высоких значениях IC50 выше 137,3 мкМ [33]. Поскольку монтелукаст действует как антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов, предотвращая активацию клеток и выработку медиаторов воспаления, таких как IL-6, исследователи пришли к выводу о том, что монтелукаст может также снижать SARS-CoV-2-индуцированную экспрессию цитокинов иммунными клетками. В эксперименте монтелукаст частично ингибировал выброс IL-6 и IL-8 лейкоцитами, индуцированный вирусом SARS-CoV-2 [33]. По мнению авторов эксперимента, монтелукаст контролирует высвобождение IL-6 непосредственно через блокирование лейкотриеновых рецепторов.

Таким образом, монтелукаст может обладать способностью модулировать патологию COVID-19 через подавление вирулентности вируса SARS-CoV-2. Противовирусная активность монтелукаста дополняется его клинически установленными противовоспалительными эффектами, вызываемыми блокадой рецепторов CysLT1 и ингибированием экспрессии цитокинов в активированных макрофагах.

Способность монтелукаста снижать риск заражения COVID-19 оценивалась в ретроспективных обсервационных клинических исследованиях, результаты которых показали, что возникновение случаев COVID-19 и ухудшение функции легких среди пациентов, получавших монтелукаст, были значительно снижены по сравнению с группой лиц, не получавших монтелукаст [9].

Влияние монтелукаста на тромбоциты и сосудистые повреждения

Известно, что комбинация клопидогреля и монтелукаста при лечении бронхиальной астмы снижает воспаление дыхательных путей в экспериментах на животных [34]. Тромбоциты экспрессируют рецепторы лейкотриенов CysLT1R и CysLT2R [35], возможна активация тромбоцитов с помощью лейкотриена LTC4 [36]. Стимуляция тромбоцитов LTC4 приводила к усилению экспрессии Р-селектина плазматической мембраны, который привлекает лейкоциты и активирует высвобождение медиаторов воспаления (тромбоксана A2, CXCL4 и RANTES) [36]. Кроме того, *in vitro* стимуляция тромбоцитов человека лейкотриенами LTC4, LTD4 и LTE4 также индуцирует высвобождение RANTES [35]. Эти наблюдения позволяют предположить, что CysLT могут участвовать в активации тромбоцитов и что возможно использование антагонистов CysLT1R, таких как монтелукаст, особенно в сочетании с антитромбоцитарными препаратами, такими как клопидогрел [37].

Монтелукаст ингибирует активацию тромбоцитов, индуцированную плазмой COVID-19-пациентов, за счет предотвращения поверхностной экспрессии TF и Р-селектина, уменьшения образования циркулирующих моноцитарно- и гранулоцитарно-тромбоцитарных агрегатов и полного ингибирования высвобождения TF из циркулирующих микровезикул [38].

Влияние монтелукаста на нервную систему

Большое количество доклинических экспериментов продемонстрировали, что монтелукаст способствует восстановлению, регенерации и омоложению центральной нервной системы (ЦНС) на животных моделях старения, хронических нейродегенеративных заболеваний и острых поражений ЦНС. Например, у старых крыс монтелукаст реактивировал нейрогенез, уменьшал нейровоспаление,

восстанавливал гематоэнцефалический барьер и улучшал обучение и память [39]. Монтелукаст восстанавливал волокна нервной системы и улучшал неврологическую функцию в модели острого инсульта на животных [40]. В модели рассеянного склероза у животных монтелукаст снижал хемотаксис Т-клеток и восстанавливал целостность гематоэнцефалического барьера [41].

Инфекция SARS-CoV-2 повреждает мозг с участием различных клеточных механизмов, индуцируя нейровоспаление. Эти повреждения затрагивают гематоэнцефалический барьер, нейроны и глию, а также клетки-предшественники нейронов. Монтелукаст, действуя защитным и регенеративным образом, может иметь потенциал для защиты и восстановления от повреждений головного мозга, вызванных SARS-CoV-2.

Перспективы применения монтелукаста в клинической практике для лечения острого COVID-19 и в период последствий коронавирусной инфекции

Основываясь на теоретических и практических доказательствах эффективности монтелукаста при COVID-19, в настоящее время проходят семь клинических испытаний монтелукаста как при остром COVID-19, так и в периодах пост- и лонгковида (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=montelukast&cond=COVID-19>) [42].

Синглон. На сегодняшний день выбор препаратов на основе монтелукаста достаточно широк. Бесспорным лидером среди генерических форм, на наш взгляд, является Синглон (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия). На этапе регистрации он убедительно продемонстрировал полную биоэквивалентность оригинальному препарату. Синглон рекомендован к применению с 2-летнего возраста. Применяется внутрь 1 раз в сутки в дозах 4 мг (в возрасте 2–5 лет), 5 мг (в возрасте 6–15 лет), 10 мг (15 лет и старше), показан для длительного приема при бронхиальной астме и аллергическом рините.

Личный позитивный опыт работы с Синглоном при вирусиндуцированных обострениях бронхиальной астмы у детей и взрослых позволяет рекомендовать монтелукаст (Синглон) для лечения постковидной гиперреактивности бронхов.

Кроме монотерапии монтелукастом, исследуются его комбинации с зафирлукастом, левоцетиризином, ивермектином, гидроксихлорохином, азитромицином, ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем [9].

Возможные ограничения терапии монтелукастом

Профиль безопасности монтелукаста клинически установлен и считается хорошим с редкими шансами лекарственного взаимодействия. Однако сообщалось, что совместное применение монтелукаста с индукторами цитохрома P450 (такими как фенobarбитал и рифампицин) требует особого внимания, поскольку может значительно снизить биодоступность монтелукаста. Кроме того, FDA выпустило предупреждение для использования монтелукаста, учитывая связанные с ним нейropsychиатрические побочные эффекты (беспокойство, нарушения сна, депрессивные эпизоды и суицидальные наклонности). Однако этот эффект может быть обусловлен воспалительной реакцией и неврологическим дисбалансом в гиппокампе. Помимо этого, до сих пор не сообщалось о каких-либо других проблемах с клиническим применением монтелукаста [43].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время пандемия COVID-19 стала серьезной глобальной катастрофой для общественного здравоохранения. Сохраняются настойчивость исследователей и постоянные усилия по поиску терапевтических возможностей потенциальных методов лечения COVID-19. Однако, несмотря на все эти усилия, эффективной терапии до сих пор не существует, и это остается глобальной проблемой для научного общества.

Одним из привлекательных вариантов лечения COVID-19 и его последствий является применение антилейкотриеновой терапии. Фаворитом здесь является блокатор лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст. Действительно, имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований обеспечивают четкое научное обоснование использования монтелукаста отдельно или в сочетании с противовирусной терапией при COVID-19.

Возможная роль монтелукаста в модуляции гипервоспаления при COVID-19 состоит из сочетания эффектов монтелукаста:

1. Прямая блокада вируса SARS-CoV-2 через связывание с S-протеином.
2. Ингибирование репликации SARS-CoV-2 путем связывания с ферментом 3CL pro.
3. Противовоспалительное действие путем ингибирования передачи сигналов через NF-κB, что приводит к значительному снижению уровней провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α и MCP-1).
4. Вероятный антитромботический эффект.
5. Вероятный противовоспалительный и репаративный эффект нервной системы.

Важно отметить, что монтелукаст не новый препарат, он имеет длительную положительную историю клинического применения. Монтелукаст обладает безопасной многообещающей возможностью клинического применения при COVID-19 как отдельно, так и в комбинации с противовирусными препаратами.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Ripon M.A.R., Bhowmik D.R., Amin M.T., Hossain M.S. Role of arachidonic cascade in COVID-19 infection: A review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2021;154:106539. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2021.106539
3. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature.* 2002;420(6917):846–52. doi: 10.1038/nature01320
4. Wang Q., Qiu Y., Li J.-Y., Zhou Z.-J., Liao C.-H., Ge X.-Y. A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the novel pneumonia coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility. *Virol. Sin.* 2020;35:337–339.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506.
6. Bhardwaj A., Sapra L., Saini C., Azam Z., Mishra P.K., Verma B., Mishra G.C., Srivastava R.K. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies. *Int Rev Immunol.* 2022;41(2):171–206. doi: 10.1080/08830185.2021.1883600
7. Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010;140(6):871–82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029
8. Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(8):511–23. doi: 10.1038/nri3859. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2015;15(11):724.
9. Funk C.D., Ardakani A. A Novel Strategy to Mitigate the Hyperinflammatory Response to COVID-19 by Targeting Leukotrienes. *Front Pharmacol.* 2020;11:1214. doi: 10.3389/fphar.2020.01214
10. Sala A., Murphy R.C., Voelkel N.F. Direct airway injury results in elevated levels of sulfidopeptide leukotrienes, detectable in airway secretions. *Prostaglandins.* 1991;42(1):1–7. doi: 10.1016/0090-6980(91)90088-w
11. Sasaki F., Yokomizo T. The leukotriene receptors as therapeutic targets of inflammatory diseases. *Int Immunol.* 2019;31(9):607–615. doi: 10.1093/intimm/dxz044
12. Zhang X., Tan Y., Ling Y., Lu G., Liu F., Yi Z., Jia X., Wu M., Shi B., Xu S., Chen J., Wang W., Chen B., Jiang L., Yu S., Lu J., Wang J., Xu M., Yuan Z., Zhang Q., Zhang X., Zhao G., Wang S., Chen S., Lu H. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature.* 2020;583(7816):437–440. doi: 10.1038/s41586-020-2355-0
13. Capra V., Thompson M.D., Sala A., Cole D.E., Folco G., Rovati G.E. Cysteinyl-leukotrienes and their receptors in asthma and other inflammatory diseases: critical update and emerging trends. *Med Res Rev.* 2007;27(4):469–527. doi: 10.1002/med.20071

14. Xie P, Ma W., Tang H., Liu D. Severe COVID-19: A Review of Recent Progress With a Look Toward the Future. *Front Public Health*. 2020;8:189. doi: 10.3389/fpubh.2020.00189
15. Hedi H., Norbert G. 5-Lipoxygenase Pathway, Dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *J Biomed Biotechnol*. 2004;2004(2):99–105. doi: 10.1155/S1110724304310041
16. Ayola-Serrano N.C., Roy N., Fathah Z., Anwar M.M., Singh B., Ammar N., Sah R., Elba A., Utt R.S., Pecho-Silva S., Rodriguez-Morales A.J., Dhama K., Quraishi S. The role of 5-lipoxygenase in the pathophysiology of COVID-19 and its therapeutic implications. *Inflamm Res*. 2021;70(8):877–889. doi: 10.1007/s00011-021-01473-y
17. Lin H.C., Lin T.H., Wu M.Y., Chiu Y.C., Tang C.H., Hour M.J., Liou H.C., Tu H.J., Yang R.S., Fu W.M. 5-Lipoxygenase inhibitors attenuate TNF- α -induced inflammation in human synovial fibroblasts. *PLoS One*. 2014;9(9):e107890. doi: 10.1371/journal.pone.0107890
18. McCarthy M.K., Weinberg J.B. Eicosanoids and respiratory viral infection: coordinators of inflammation and potential therapeutic targets. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:236345. doi: 10.1155/2012/236345
19. Markiewski M.M., Lambris J.D. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol*. 2007;171(3):715–27. doi: 10.2353/ajpath.2007.070166
20. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., Yancopoulou D., Garlanda C., Ciceri F., Lambris J.D. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):448.
21. Maeba S., Ichiyama T., Ueno Y., Makata H., Matsubara T., Furukawa S. Effect of montelukast on nuclear factor kappaB activation and proinflammatory molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(6):670–4. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61326-9
22. Murphy R.C., Barkley R.M., Zemski Berry K., Hankin J., Harrison K., Johnson C., Krank J., McAnoy A., Uhlson C., Zarini S. Electrospray ionization and tandem mass spectrometry of eicosanoids. *Anal Biochem*. 2005;346(1):1–42. doi: 10.1016/j.ab.2005.04.042
23. Masferrer J.L., Zweifel B.S., Hardy M., Anderson G.D., Dufield D., Cortes-Burgos L., Pufahl R.A., Graneto M. Pharmacology of PF-4191834, a novel, selective non- σ -redox 5-lipoxygenase inhibitor effective in inflammation and pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):294–301. doi: 10.1124/jpet.110.166967
24. Bouchette D., Preuss C.V. Zileuton. *xPharm Compr Pharmacol Ref [Internet]*. Elsevier Inc. 2007:1–3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448202/>
25. Collin M., Rossi A., Cuzzocrea S., Patel N.S., Di Paola R., Hadley J., Collino M., Sautebin L., Thiemermann C. Reduction of the multiple organ injury and dysfunction caused by endotoxemia in 5-lipoxygenase knockout mice and by the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton. *J Leukoc Biol*. 2004;76(5):961–70. doi: 10.1189/jlb.0604338
26. Garscha U., Voelker S., Pace S., Gerstmeier J., Emini B., Liening S. BRP-187: a potent inhibitor of leukotriene biosynthesis that acts through impeding the dynamic 5-lipoxygenase/5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) complex assembly. *Biochem Pharmacol [Internet]*. 2016;119:17–26. doi: 10.1016/j.bcp.2016.08.023
27. Follows R.M., Snowise N.G., Ho S.Y., Ambery C.L., Smart K., McQuade B.A. Efficacy, safety and tolerability of GSK2190915, a 5-lipoxygenase activating protein inhibitor, in adults and adolescents with persistent asthma: a randomised dose-ranging study. *Respir Res*. 2013;14(1):54. doi: 10.1186/1465-9921-14-54
28. Wu A.Y., Chik S.C., Chan A.W., Li Z., Tsang K.W., Li W. Anti-inflammatory effects of high-dose montelukast in an animal model of acute asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003;33:359–366. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01615.x>
29. Qu X., Chen Y., Yin C. Effect of montelukast on the expression of CD4+CD25+ regulatory T cells in children with acute bronchial asthma. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2381–2386. doi: 10.3892/etm.2018.6485
30. Fidan C., Aydoğdu A. As a potential treatment of COVID-19: Montelukast. *Med Hypotheses*. 2020;142:109828. doi: 10.1016/j.mehy.2020.10982
31. Copertino D.C., Duarte R.R.R., Powell T.R., de Mulder Rougie 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. doi: 10.1002/jmv.26299
32. Farag A., Wang P., Boys I.N., L. Etison J., Ohlson M.B., Fan W. Identification of Atovaquone, Quabain and Mebendazole as FDA Approved Drugs Tar-getting SARS-CoV-2 (Version 4). *ChemRxiv*. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020.
33. Luedemann M., Stadler D., Cheng C.C., Protzer U., Knolle P.A., Donakonda S. Montelukast is a dual-purpose inhibitor of SARS-CoV-2 infection and virus-induced IL-6 expression identified by structure-based drug repurposing. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022;20:799–811. doi: 10.1016/j.csbj.2022.01.024
34. Trinh H.K.T., Nguyen T.V.T., Choi Y., Park H.S., Shin Y.S. The synergistic effects of clopidogrel with montelukast may be beneficial for asthma treatment. *J. Cell. Mol. Med*. 2019;23:3441–3450. doi: 10.1111/jcmm.14239
35. Hasegawa S., Ichiyama T., Hashimoto K., Suzuki Y., Hirano R., Fukano R. Functional expression of cysteinyl leukotriene receptors on human platelets. *Platelets*. 2010;21:253–259. doi: 10.3109/09537101003615394
36. Cummings H.E., Liu T., Feng C., Laidlaw T.M., Conley P.B., Kanaoka Y. Cutting edge: leukotriene C4 activates mouse platelets in plasma exclusively through the type 2 cysteinyl leukotriene receptor. *J. Immunol*. 2013;191:5807–5810. doi: 10.4049/jimmunol.1302187
37. Foster H.R., Fuerst E., Lee T.H., Cousins D.J., Woszczek G. Characterisation of P2Y₁₂ receptor responsiveness to cysteinyl leukotrienes. *PLoS ONE*. 2013;8:e58305. doi: 10.1371/journal.pone.0058305
38. Camera M., Canzano P., Brambilla M., Rovati G.E. Montelukast Inhibits Platelet Activation Induced by Plasma From COVID-19 Patients. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:784214. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.784214>
39. Marschallinger J., Altendorfer B., Rockenstein E., Holztrattner M., Garnweidner-Raith J., Pillichshammer N. The leukotriene receptor antagonist montelukast reduces alpha-synuclein load and restores memory in an animal model of dementia with lewy bodies. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1061–1074. doi: 10.1007/s13311-020-00836-3
40. Gelosa P., Bonfanti E., Castiglioni L., Delgado-Garcia J.M., Gruart A., Fontana L. Improvement of fiber connectivity and functional recovery after stroke by montelukast, an available and safe anti-asthmatic drug. *Pharmacol. Res*. 2019;142:223–236. doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.025
41. Wang L., Shen Y., Li M., Chuang H., Ye Y., Zhao H. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol*. 2020;267:2777–2789. doi: 10.1007/s00415-020-09974-2
42. Mera-Cordero F., Bonet-Monne S., Almeda-Ortega J., Garcia-Sangenis A., Cunillera-Puértolas O., Contreras-Martos S., Alvarez-Muñoz G., Monfà R., Balanzo-Joué M., Morros R., Salvador-Gonzalez B. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial to assess the efficacy of montelukast in mild to moderate respiratory symptoms of patients with long COVID: E-SPERANZA COVID Project study protocol. *Trials*. 2022;23(1):19. doi: 10.1186/s13063-021-05951-w. Erratum in: *Trials*. 2022;23(1):130.
43. Aigner L., Pietrantonio F., Bessa de Sousa D.M., Michael J., Schuster D., Reitsamer H.A., Zerbe H., Studnicka M. The Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast as a Potential COVID-19 Therapeutic. *Front Mol Biosci*. 2020;7:610132. doi: 10.3389/fmolb.2020.610132