

Местная противовирусная активность препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении коронавируса SARS-CoV-2 *in vitro*

И. А. ЛЕНЁВА¹, В. С. СМІРНОВ², *Т. А. КУДРЯВЦЕВА³, Е. Б. ФАЙЗУЛОВЕВ¹,
А. В. ГРАЧЕВА¹, Н. П. КАРТАШОВА¹, В. А. ЗАПЛУТАНОВ⁴, С. В. ПЕТЛЕНКО⁵

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, Российская Федерация

² ФГБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С. Н. Голикова ФМБА», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Local Antiviral Activity of The Drug «Thymogen®», Nasal Dosed Spray, Against SARS-CoV-2 Coronavirus *In Vitro*

IRINA A. LENEVA¹, VYACHESLAV S. SMIRNOV², *TATIANA A. KUDRYAVTSEVA³,
EVGENY B. FAYZULOEV¹, ANASTASIA V. GRACHEVA¹, NADEZHDA P. KARTASHOVA¹,
VASILY A. ZAPLUTANOV⁴, SERGEY V. PETLENKO⁵

¹ I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

² Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

Резюме

В связи с пандемией COVID-19 мировая фарминдустрия достигла впечатляющих результатов по разработке и внедрению в клиническую практику различных типов вакцин, вызывающих формирование приобретённого иммунитета против коронавируса SARS-CoV-2. Однако на данный момент ни у одной из них нет заявленной стопроцентной гарантии защиты. При заболевании COVID-19 наиболее уязвимыми в отношении возникновения тяжёлых осложнений являются пациенты с сопутствующей патологией. Аэрозольный путь передачи SARS-CoV-2 способствует молниеносному распространению новой коронавирусной инфекции среди людей, находящихся в закрытых помещениях с плохой вентиляцией, в условиях большой скученности. В связи с этим крайне актуальной проблемой является поиск лекарственных препаратов, обладающих местной противовирусной активностью, которые, в совокупности с ограничительными мерами и масочным режимом, потенциально могут снизить вероятность заражения коронавирусом. В настоящем экспериментальном исследовании на культуре клеток Vero CCL81 (ATCC) изучена местная противовирусная активность препарата «Тимоген®» спрей в отношении вируса SARS-CoV-2 в сравнении с антисептиком «Мирамистин®» раствор. В результате эксперимента у обоих препаратов в исследуемых концентрациях не было выявлено токсического действия на клетки Vero. В серии опытов местную противовирусную активность против SARS-CoV-2 показал препарат «Тимоген®» спрей при титре вируса 5,2 lg ТЦИД₅₀. Таким образом, препарат «Тимоген®», спрей назальный дозированный, имеет высокий потенциал как лекарственное средство местного применения для профилактики и лечения заболевания COVID-19, что требует дополнительного подтверждения в релевантных клинических исследованиях.

Ключевые слова: Тимоген; спрей; коронавирус; противовирусная активность; Vero; SARS-CoV-2; COVID-19; *in vitro*.

Для цитирования: Ленёва И.А., Смирнов В.С., Кудрявцева Т.А., Файзулов Е.Б., Грачева А.В., Карташова Н.П., Запсутанов В.А., Петленко С.В. Местная противовирусная активность препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении коронавируса SARS-CoV-2 *in vitro*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66 (5–6): 11–16. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-11-16.

Abstract

On account of the COVID-19 pandemic, the global pharmaceutical industry has achieved impressive results in the development and introduction of various types of vaccines causing the formation of acquired immunity

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции:

E-mail: tatyana@kudryavcev.info

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to:

E-mail: tatyana@kudryavcev.info

against the SARS-CoV-2 coronavirus into clinical practice. However, none of them currently show the declared one hundred percent guarantee of protection. In the case of the COVID-19 disease, patients with concomitant pathologies are the most vulnerable to the occurrence of severe complications. The aerosol route of transmission of SARS-CoV-2 contributes to the emergence of outbreaks of the new coronavirus infection in crowded places and closed rooms with poor ventilation. In this regard, an urgent problem is the search for drugs with local antiviral activity, which, together with restrictive measures and mask wearing policy, can potentially reduce the likelihood of contracting coronavirus. In this experimental *in vitro* study on Vero CCL81 cell culture (ATCC), the local antiviral activity of the drug Thymogen® spray against the SARS-CoV-2 virus was studied in comparison with the antiseptic Miramistin® solution. As a result of the experiment, no toxic effects on Vero cells were detected in the drugs in the studied concentrations. In a series of experiments, Thymogen® spray showed local antiviral activity against SARS-CoV-2 when the virus titer was 5,2 lg TCID₅₀. Therefore, the drug Thymogen® dosed nasal spray has high potential as a topical drug for prevention and treatment of COVID-19 disease, which requires additional confirmation in relevant clinical studies.

Keywords: *Thymogen; spray; coronavirus; antiviral activity; Vero; SARS-CoV-2; COVID-19; in vitro.*

For citation: Leneva I.A., Smirnov V.S., Kudryavtseva T.A., Fayzuloev E.B., Gracheva A.V., Kartashova N.P., Zaplutanov V.A., Petlenko S.V. Local antiviral activity of the drug «Thymogen®», nasal dosed spray, against SARS-CoV-2 coronavirus *in vitro*. *Antibiot i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 5–6: 11–16. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-11-16.

Введение

Высокая скорость распространения заболевания COVID-19 по всему миру наряду с массовыми спорадическими вспышками инфекций, вызванных новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, при отсутствии их взаимосвязи с температурой окружающей среды, предопределила уточнение и более глубокое изучение механизмов передачи респираторных вирусов в человеческой популяции [1, 2]. Экспериментальные модели по изучению распространения коронавирусной инфекции привели к выделению из воздушно-капельного нового самостоятельного пути передачи — аэрозольного, определяющего основные эпидемиологические характеристики COVID-19 [3, 4]. Благодаря аэрозольному пути передачи вирус SARS-CoV-2 может продолжительное время сохранять жизнеспособность в закрытых пространствах и помещениях [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в своих рекомендациях советует придерживаться правила избегания «трёх К»: крытых помещений, в которых люди держатся кучно или контактируют [5]. Полученные данные привели к введению жёстких ограничительных мер практически во всех странах мира, заключающихся в первую очередь в запрете массовых мероприятий, обязательном ношении медицинских масок в местах скопления людей и социальном дистанцировании [6]. Указанные мероприятия направлены на минимизацию вероятности заражения населения с целью недопущения перегрузки системы здравоохранения и не предполагают стопроцентной гарантии защиты от инфекции [7]. Однако в условиях мировой глобализации, когда большинство населения проживает в крупных городах и мегаполисах, ежедневное пользование общественным транспортом и услугами крупных торговых учреждений потенциально уменьшает эффективность ограничительных мер [8]. Некоторые страны Европейского союза по этой причине

ввели правила по обязательному ношению респираторов класса защиты FFP2 в магазинах и общественном транспорте [9].

Наиболее тяжёлое клиническое течение COVID-19 с более высоким риском возникновения летальных осложнений наблюдается у пациентов с такими сопутствующими хроническими заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность [10]. Диагноз гипертоническая болезнь предполагает постоянный приём пациентом гипотензивных лекарственных препаратов, одной из групп которой являются ингибиторы или антагонисты рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) [11]. На сегодняшний день не выявлено существенных гендерных, расовых или возрастных различий в содержании ACE2 в тканях человека. Установлено, что рецепторы к ACE2, активно экспрессирующиеся эпителиальными клетками, альвеолярными клетками лёгких, гепатоцитами, а также клетками почечных канальцев, и по большей части ответственны за проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетку-хозяина и организм в целом [12, 13]. Первый контакт вируса с организмом происходит в специфической иммунной среде носоглотки, поэтому крайне важно обеспечить функционирование адекватных защитных механизмов от патогенов непосредственно на слизистой оболочке носа. В настоящее время различными научными группами во всём мире активно ведётся поиск и разработка ACE2 ассоциированных пептидов, способных воздействовать на связывание вируса SARS-CoV-2 с ACE2 [14].

Таким образом, в сложившейся ситуации актуальным является поиск лекарственных препаратов, которые в совокупности с физическими ограничительными мерами, будут способны за счёт своего местного защитного действия минимизировать вероятность вирусного заражения, в том числе и новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 [5, 15].

Одним из таких препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации и стран СНГ, является «Тимоген®» в лекарственной форме спрея назального дозированного, применяемого местно для профилактики и комплексной терапии острых и хронических вирусных и бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей у взрослых и детей с 1 года. Фармакологический эффект препарата обусловлен регулирующим влиянием на реакции клеточного иммунитета, а также усилением гуморального иммунитета и неспецифической резистентности на уровне целостного организма [16].

Цель исследования — изучение *in vitro* местной противовирусной активности препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный (готовая лекарственная форма, 25 мкг/доза), в отношении коронавируса SARS-CoV-2.

Материал и методы

Обоснование экспериментальной модели. Настоящее исследование основано на адаптированных экспериментальных опытах *in vitro* из методических указаний Росздравнадзора, содержащих описание методов изучения и оценки вирулицидной активности дезинфицирующих средств и субстанций [17]. Местную противовирусную активность исследуемых препаратов изучали по динамике тканевой цитопатогенной дозы вируса SARS-CoV-2, вызывающей гибель 50% клеток монослоя (ТЦИД₅₀). Задачей экспериментального исследования не ставилось достижение уровня ТЦИД₅₀ до нуля, так как изучение препаратов предполагало их использование в рамках рабочего терапевтического диапазона без достижения абсолютного вирулицидного дезинфицирующего действия. Эффективность местных антисептических противовирусных свойств препаратов оценивали по статистически значимому снижению ТЦИД₅₀ в соответствующих разведениях вирусной культуры.

Штамм вируса и культура клеток. Изучение местной противовирусной активности препаратов проводилось в культуре клеток Vero CCL81 (ATCC) из коллекции НИИВС им. И. И. Мечникова. В работе использовался лабораторный штамм коронавируса SARS-CoV-2 «Дубровка» (идентификационный номер GenBank: MW161041.1).

Исследуемый препарат. Исходный образец препарата «Тимоген®» спрей назальный дозированный разводили питательной средой ДМЕМ с 1% эмбриональной сывороткой коров, L-глутамином (300 мкг/мл) и гентамицином (40 мкг/мл). Препарат готовили в 6 разведениях: исходный препарат, 1:5, 1:10, 1:50, 1:100, 1:500. Приготовленные разведения препарата инкубировали 30 мин с культуральной жидкостью, содержащей вирус SARS-CoV-2, разведённый 1:2 и 1:100 в ростовой среде (РС), что соответствует титру вируса 6,9 и 5,2 lgТЦИД₅₀/мл, соответственно.

Препарат сравнения. Исходный образец препарата «Мирамистин®» раствор готовили по той же схеме, что и исследуемый препарат «Тимоген®» спрей. Препарат «Мирамистин®» раствор готовили в 2 разведениях: исходный препарат и 1:100 [18]. Приготовленные разведения препарата инкубировали 30 мин с культуральной жидкостью, содержащей вирус SARS-CoV-2, разведённый 1:2 и 1:100 в РС, что соответствует титру вируса 6,9 и 5,2 lgТЦИД₅₀/мл, соответственно.

Контроль. В качестве отрицательного контроля была использована культуральная жидкость. В качестве вирусного контроля выступала чистая вирусная культура в аналогичных разведениях 1:2 и 1:100 в РС, что соответствует титру вируса

6,9 и 5,2 lgТЦИД₅₀/мл, соответственно. Для исключения эффекта цитотоксичности препарата «Тимоген®» спрей были приготовлены такие же разведения препарата на РС, которые были проинкубированы с культуральной жидкостью без вируса. После инкубирования был определён инфекционный титр проб путём титрования вируса по конечной точке.

Определение титра вируса путём титрования по конечной точке. В стерильных пробирках для титрования готовили 10-кратные разведения каждой пробы (с 10⁻¹ до 10⁻⁷). Приготовленные разведения в объёме 200 мкл вносились в 96-луночные планшеты с культурой клеток Vero CCL81. Планшеты инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при 37°C в течение 5 сут до появления цитопатического действия (ЦПД) в клетках вирусного контроля. Учёт результата проявления ЦПД в клетках проводили с использованием количественного микротетразолиевого теста (МТТ). Расчёт титра вируса проводили с использованием формулы Ramakrishnan M. A. в программе Excel [19].

Исследование местной противовирусной активности. Изучение местной противовирусной активности препарата «Тимоген®» спрей в отношении коронавируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero CCL81 было проведено путём титрования инкубированного с препаратом вируса с использованием количественного теста МТТ. Для исследования был выбран следующий диапазон разведений: неразведённый препарат, 1:5, 1:10, 1:50, 1:100, 1:500. В качестве препарата сравнения использовался «Мирамистин®» раствор неразведённый и в разведении 1:1000. Препараты инкубировались 30 мин в РС. В двух сериях опытов были использованы 2 разведения вируса для инкубации (1:2 и 1:100), что соответствует титрам вируса 6,9 и 5,2 lgТЦИД₅₀/мл.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 365. Для сравнения двух независимых групп использовался непараметрический критерий U Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Для исключения эффекта цитотоксичности препаратов «Тимоген®» спрей и «Мирамистин®» раствор параллельно были приготовлены такие же разведения препаратов на РС без вируса, которые были проинкубированы с культуральной жидкостью без вируса. Изучение этих разведений не выявило изменений в культуре клеток Vero CCL81, что свидетельствует об отсутствии их токсического действия на клетки.

В первом опыте при инкубировании с высокой дозой вируса (титр 6,9 lgТЦИД₅₀/мл разведение 1:2) нами не была выявлена противовирусная активность препаратов «Тимоген®» спрей и «Мирамистин®» раствор во всех изученных разведениях, титр вируса экспериментальных образцов практически не отличался от титра вируса в вирусном контроле (табл. 1).

Для уточнения эффекта во втором опыте для инкубации была использована меньшая доза вируса — разведение 1:100 (табл. 2).

Проведённые исследования показали, что наибольшей противовирусной активностью обладает «Тимоген®» спрей в неразведённом состоянии (2,83 lgТЦИД₅₀ по сравнению с вирусным контролем 5,17 lgТЦИД₅₀ для вирусного контроля при разведении вируса 1:100, *p*<0,05). Титр вируса

Таблица 1. Противовирусная активность препаратов «Тимоген®» спрей и «Мирамистин®» раствор в отношении коронавируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero CCL81 (титр вируса 6,9 lgTCID₅₀/мл, разведение вируса 1:2)
Table 1. Antiviral activity of Timogen® spray and Miramistin® solution against SARS-CoV-2 coronavirus in Vero CCL81 cell culture (virus titer 6.9 lgTCID₅₀/ml, virus dilution 1:2)

Препараты	«Тимоген®» спрей						«Мирамистин®» раствор		Вирусный контроль
	НП*	1:5	1:10	1:50	1:100	1:500	НП* 1:1000	1:1000	
Титр вируса lgTCID ₅₀ /мл ^{##}	4,17 [#]	4,50 [#]	5,50	5,50	4,50 [#]	4,83	4,50 [#]	4,50 [#]	4,83

Примечание. * — неразведённый препарат; ## — начальный титр вируса 6,9 lgTCID₅₀/мл.; # — достоверность по отношению к вирусному контролю $p > 0,05$.

Note: * — undiluted preparation; ## — initial titer of the virus 6.9 lgTCID₅₀/ml; # — reliability in relation to viral control $P > 0.05$

Таблица 2. Противовирусная активность препаратов «Тимоген®» спрей и «Мирамистин®» раствор в отношении коронавируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero CCL81 (титр вируса 5,2 lgTCID₅₀/мл, разведение вируса 1:100)
Table 2. Antiviral activity of Timogen® spray and Miramistin® solution against SARS-CoV-2 coronavirus in Vero CCL81 cell culture (virus titer 5.2 lgTCID₅₀/ml, virus dilution 1:100)

Препараты	«Тимоген®» спрей						«Мирамистин®» раствор		Вирусный контроль
	НП*	1:5	1:10	1:50	1:100	1:500	НП* 1:1000	1:1000	
Титр вируса lgTCID ₅₀ /мл ^{###}	2,83 ^{##}	4,93 [#]	5,17	5,17	4,83 [#]	5,17	4,50 [#]	4,83 [#]	5,17

Примечание. * — неразведённый препарат; ### — начальный титр вируса 5,2 lgTCID₅₀/мл.; # — достоверность по отношению к вирусному контролю $p > 0,05$; ## — достоверность по вирусному контролю $p < 0,05$.

Note: * — undiluted preparation; ### — initial virus titer 5.2 lgTCID₅₀/ml; # — reliability in relation to viral control $P > 0.05$; ## — reliability for viral control $P < 0.05$

при инкубации с препаратом сравнения «Мирамистин®» раствор во всех опытах не отличался от такового в вирусном контроле.

Одной из лекарственных форм препарата «Тимоген®» является спрей назальный дозированный, что явилось основанием для изучения его местной противовирусной активности в отношении коронавируса SARS-CoV-2. Препаратом сравнения был выбран «Мирамистин®» раствор. Оба препарата, согласно инструкциям по медицинскому применению, безопасны в отношении кожных покровов и слизистых оболочек человека. С целью изучения их местной противовирусной активности была использована адаптированная методика исследования местного дезинфицирующего действия из методических указаний (МУ) 3.5.2431-08 «Изучение и оценка вирулицидной активности дезинфицирующих средств» Роспотребнадзора. Согласно МУ основным критерием дезинфицирующего действия препаратов и субстанций является подавление инфекционности вирусов на исследуемых объектах не менее чем на 4 lgTCID₅₀ (то есть, степень инаktivации должна быть не менее 99,99%) [17]. Целью настоящего эксперимента было изучение местной противовирусной активности за счёт антисептического действия при подавлении инфекционности коронавируса более чем на 2 lgTCID₅₀. Среди всех опытных образцов препаратов в исследуемых объектах достижение местной противовирусной активности по указанным критериям выявлено у препарата «Тимоген®» спрей назальный

дозированный в неразведённом образце и разведении вируса SARS CoV-2 в соотношении 1:100.

Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с данными литературы о том, что короткие триптофан-содержащие пептиды, соответствующие общей формуле A-(X)_n-Trp, где: A — аминокислота с алифатическим или карбоксил-содержащим радикалом, X — любая аминокислота, n — количество аминокислотных остатков от 0 до 3, способны ингибировать ACE2 как *in vitro*, так и *ex vivo* [20–22]. Также было установлено, что α-глутамил-триптофан (Тимоген) в клетках HUVEC (пупочная вена человека) обладает значительным ингибирующим потенциалом относительно рецепторов ACE2; так в этом исследовании его IC₅₀ составило 120±12,4 мкМ. Таким образом, совокупность данных по местной противовирусной активности *in vitro* изучаемого лекарственного препарата Тимоген в виде спрея, данных по аэрозольному пути передачи SARS-CoV-2, роли рецепторов ACE2 в патогенезе COVID-19, а также по взаимодействию этих рецепторов с триптофан-содержащими пептидами, делает актуальным проведение клинических исследований препарата Тимоген с целью профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции.

Заключение

В результате экспериментальных исследований у препаратов «Тимоген®» спрей и «Мирамистин®» раствор в исследуемых концентрациях не

выявлено токсического действия на клетки Vero.

Из всех исследуемых образцов местную противовирусную активность против SARS-CoV-2 показал неразведённый препарат «Тимоген®» спрей при титре вируса 5,2 IgГЦИД₅₀/мл, что соответствует разведению вируса в рабочей среде 1:100.

Таким образом, препарат «Тимоген®» спрей назальный дозированный, обладает выраженными защитными свойствами, и может рассматриваться в качестве лекарственного средства местного применения для профилактики и лечения заболевания COVID-19. Полученные результаты, безусловно, требуют дальнейшего подтверждения в релевантных клинических исследованиях.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вак-

цин и сывороток им. И. И. Мечникова» (г. Москва, РФ) по заказу и финансовой поддержке АО «Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед» (г. Санкт-Петербург, РФ).

Участие авторов. Ленёва И. А. — дизайн и проведение исследования, статистическая обработка, редактирование публикации; Смирнов В. С. — дизайн исследования, редактирование публикации; Кудрявцева Т. А. — дизайн исследования, написание публикации; Файзулоев Е. Б. — дизайн и проведение исследования, статистическая обработка, редактирование публикации; Грачёва А. В. — проведение исследования, статистическая обработка; Карташова Н. П. — проведение исследования, статистическая обработка; Заплутанов В. А. — дизайн исследования, редактирование публикации; Петленко С. В. — дизайн исследования, редактирование публикации.

Литература/References

1. *Lepelletier D., Grandbastien B., Romano-Bertrand S., Aho S., Chindiac C., Gehano J-F et al.* What face mask for what use in the context of the COVID-19 pandemic? The French guidelines. *J Hosp Infect.* 2020 Jul; 105 (3): 414–418. doi: 10.1016/j.jhin.2020.04.036.
2. *Samet J. M., Prather K., Benjamin G., Lakdawala S., Lowe J-M., Reingold A. et al.* Airborne Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): What We Know. *Clin Infect Dis.* 2021. ciab039. Published: 18 January 2021 <https://doi.org/10.1093/cid/ciab039>.
3. *van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M. G., Gamble A., Williamson B.N. et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 // *N Engl J Med.* 2020; 382: 1564-7. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
4. *Jarvis M.C.* Aerosol Transmission of SARS-CoV-2: Physical Principles and Implications // *Front Public Health.* 2020; 8: 590041 doi: 10.3389/fpubh.2020.590041.
5. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel>
6. *Joffe A.R.* COVID-19: Rethinking the Lockdown Groupthink. *Front. Public Health.* 2021. February 26. doi: 0.3389/fpubh.2021.625778.
7. *MacIntyre C.R., Ananda-Rajan M.R.* Scientific evidence supports aerosol transmission of SARS-COV-2. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020; 9: 202.
8. *de Vries R. D., Schmitz K.S., Bovier FT., Predella C., Khao J., Noak D., et al.* Intranasal fusion inhibitory lipopeptide prevents direct-contact SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Science.* 26 Mar 2021; 371 (6536): 1379–1382. doi: 10.1126/science.abf4896.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infection-prevention-and-control-covid-19-healthcare-settings>
10. *Oraby T., Tyshenko M.G., Maldonado J.C., Vatcheva K., Elsaadny S., Alali W.Q. et al.* Modeling the effect of lockdown timing as a COVID-19 control measure in countries with differing social contacts. *Scientific Reports.* 2021; 11: 3354. doi: 10.1038/s41598-021-82873-2.
11. *Драпкина О.М., Васильева Л.Э.* Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (3): 2580. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2580. [*Drapkina O.M., Vasil'eva L.E.* Spornye voprosy primeneniya ingibitorov angiotenzin-prevrashchajushchego fermenta i antagonistov retseptorov angiotenzina u patsientov s COVID-19. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2020; 19 (3): 2580. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2580. (in Russian)]
12. *Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Смирнов В.С.* Особенности патогенеза и течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста. Успехи геронтолог. 2020; 33 (6): 1032–1042, doi: 10.34922/AE.2020.33.6.003. [*Kuznik B.I., Khavinson V.Kh., Smirnov V.S.* Osobennosti patogeneza i techeniya COVID-19 u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Uspekhi Gerontol.* 2020; 33 (6): 1032–1042. doi: 10.34922/AE.2020.33.6.003. (in Russian)]

Информация об авторах

Ленева Ирина Анатольевна — д. б. н., зав. лабораторией экспериментальной вирусологии, Федеральное Государственное Научное Учреждение Научно-

13. *Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В.* Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020; 97 (4): 339–345. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6. [*Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V.* Angiotenzinprevrashchajushchij ferment 2. Podkhody k patogeneticheskoj terapii COVID-19. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2020; 97 (4): 339–345. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6. (in Russian)]
14. *Laure R.S., Xing E., Kenney A.D., Zhang Y., Tuazon J. A., Li J. et al.* Rationally Designed ACE2-Derived Peptides Inhibit SARS-CoV-2 // *Bioconjugate Chem.* 2021. 32., 1., 215-223
15. *Saha J., Chouhan P.* Lockdown and unlock for the COVID-19 pandemic and associated residential mobility in India. *Intern J Infect Dis.* 2021; 104: 382–389. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.187.
16. *Тихомирова А.Р., Рулева А.А.* Клинико-иммунологическая эффективность отечественного иммуноотропного препарата у детей при острых респираторных инфекциях с бронхообструктивным синдромом. *Иммунология.* 2020; 41: 3: 249–255. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-2. [*Tikhomirova A.R., Ruleva A.A.* Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' otechestvennogo immunotropnogo preparata u detej pri ostrykh respiratornykh infektsiyakh s bronkhoobstruktivnym sindromom. *Immunologiya.* 2020; 41: 3: 249–255. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-2. (in Russian)]
17. МУ 3.5.2431 – 08 Изучение и оценка вирулицидной активности дезинфицирующих средств. Размещен: 12 ноября 2015 г. [МУ 3.5.2431 – 08 Izuchenie i otsenka virulitsidnoj aktivnosti dezinfitsiruyushchikh sredstv. Razmeshchen: 12 noyabrya 2015 g. (in Russian)]
18. *Крюков А.И., Кунельская В.Я., Ивойлов А.Ю., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И., Киричекно И.М.* Клиническая эффективность применения препарата Мирамистин у детей с обострением хронического грибкового аденоидита. *Лечебное дело.* 2016; 4: 45–50. [*Krjukov A.I., Kunel'skaya V.Ya., Ivojllov A.Jyu., Shadrin G.B., Machulin A.I., Kirichekno I.M.* Klinicheskaya effektivnost' primeneniya preparata Miramistin u detej s obostreniem khronicheskogo gribkovogo adenoidita. *Lechebnoe delo.* 2016; 4: 45–50. (in Russian)]
19. *Ramakrishnan M.A.* Determination of 50% endpoint titer using a simple formula. *World J Virol.* 2016; 5 (2): 85–86. doi: 10.5501/wjv.v5.i2.85.
20. *Schütz D., Ruiz-Blanco Y.B., Münch J., Kirchoff F., Sanchez-Garcia E., Muller J.A. et al.* Peptide and peptide-based inhibitors of SARS-CoV-2 entry. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020; 167: 47–65. doi: 10.1016/j.addr.2020.11.007.
21. *Khedr S., Deussen A., Kopalani I., Zatschler B.* Effects of tryptophan-containing peptides on angiotensin-converting enzyme activity and vessel tone ex vivo and in vivo. *Eur J Nutr.* 2016., December 22, 13, doi: 10.1007/s00394-016-1374y.
22. *Martin M., Hagemann D., Nguenn T.T., Schwarz L., Khedr S., Moskopp M.L. et al.* Plasma concentrations and ACE-inhibitory effects of tryptophan-containing peptides from whey protein hydrolysate in healthy volunteers. *Eur J Nutr.* 2020; 59: 1135–1147. doi: 10.1007/s00394-019-01974-x.

About the authors

Irina A. Leneva — D. Sc. in biology, I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation. ORCID-ID: 0000-0002-7755-2714

исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва, Российская Федерация. ORCID-ID: 0000-0002-7755-2714

Смирнов Вячеслав Сергеевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID-ID: 0000-0002-2723-1496

Кудрявцева Татьяна Анатольевна — к. б. н., научный сотрудник, лаборатория нанотехнологии и синтеза лекарственных веществ, отдел нейрофармакологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID-ID: 0000-0003-4997-9830

Файзулов Евгений Бахтиерович — к. б. н., зав. лабораторией молекулярной вирусологии, Федеральное Государственное Научное Бюджетное Учреждение Научно-исследовательский института вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва, Российская Федерация. ORCID-ID: 0000-0001-7385-5083

Грачева Анастасия Вячеславовна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии, Федеральное Государственное Научное Бюджетное Учреждение Научно-исследовательский института вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва, Российская Федерация. ORCID-ID: 0000-0001-8428-4482

Карташова Надежда Павловна — научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии, Федеральное Государственное Научное Бюджетное Учреждение Научно-исследовательский института вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва, Российская Федерация. ORCID-ID: 0000-0003-2096-5080

Заплутанов Василий Андреевич — старший научный сотрудник Центра доклинических и клинических исследований отделения молекулярной и радиационной биофизики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., г. Гатчина, Российская Федерация. ORCID-ID: 0000-0001-5294-6533

Петленко Сергей Викторович — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID-ID: 0000-0002-2752-4598

Vyacheslav S. Smirnov — D. Sc. in medicine, Professor, Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID-ID: 0000-0002-2723-1496.

Tatiana A. Kudryavtseva — Ph. D. in biology, research scientist, Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID-ID: 0000-0003-4997-9830

Evgeny B. Fayzuloev — Ph. D. in biology, I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation. ORCID-ID: 0000-0001-7385-5083

Anastasia V. Gracheva — Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Virology, I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation. ORCID-ID: 0000-0001-8428-4482

Nadezhda P. Kartashova — Researcher at the Laboratory of Experimental Virology, I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation. ORCID-ID: 0000-0003-2096-5080

Vasily A. Zaplutanov — Senior Researcher at the Center of Preclinical and Clinical Research of the Department of Molecular and Radiation Biophysics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID-ID: 0000-0001-5294-6533

Sergey V. Petlenko — D. Sc. in medicine, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID-ID: 0000-0002-2752-4598