

Изучение вирулицидной активности средства МестаМидин®-нос в отношении возбудителей гриппа и острых респираторных заболеваний

А.А. Штро[✉], anna.shtro@influenza.spb.ru, А.В. Галочкина, Ю.В. Николаева, Г.Д. Петухова, В.А. Федорова, Д.А. Лиознов

Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

Резюме

Введение. Респираторные заболевания всегда представляли собой серьезную угрозу общественному здоровью, однако в 2020 г. обстановка существенно ухудшилась вследствие быстрого развития коронавирусной инфекции COVID-19. В связи с отсутствием доступных средств этиотропной терапии и пока еще недостаточным охватом широких слоев населения вакцинацией важное место в предупреждении распространения инфекции играют дезинфицирующие средства, а также препараты местного действия, препятствующие проникновению вируса в организм.

Цель. Исследовать вирулицидную активность средства МестаМидин®-нос в отношении респираторных вирусов, а именно вирусов гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синцициального, аденовируса и сезонного коронавируса.

Материалы и методы. Настоящее исследование проведено суспензионным методом согласно методическим указаниям МУ 3.5.2431-08 «Изучение и оценка вирулицидной активности дезинфицирующих средств».

Результаты. Показано, что для всех исследованных вирусов применение препарата в течение 60 мин приводило к полному (до 0 lg ТИД₅₀) либо достаточному (4 lg ТИД₅₀) снижению вирусного титра. В случае исследования препарата с белковой нагрузкой (имитирующей сильное органическое загрязнение) эффективность препарата существенно снижалась в отношении вирусов гриппа А, одного из штаммов вируса гриппа В, аденовируса и сезонного коронавируса.

Заключение. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод об эффективном ингибировании возбудителей гриппа и ОРЗ с помощью средства МестаМидин®-нос в условиях отсутствия сильного органического загрязнения.

Ключевые слова: профилактические средства, респираторные заболевания, грипп, парагрипп, респираторно-синцициальный вирус, аденовирус, сезонный коронавирус

Для цитирования: Штро А.А., Галочкина А.В., Николаева Ю.В., Петухова Г.Д., Федорова В.А., Лиознов Д.А. Изучение вирулицидной активности средства МестаМидин®-нос в отношении возбудителей гриппа и острых респираторных заболеваний. *Медицинский совет.* 2021;(12):174–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-174-180>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of the medicine MestaMidin®-nos virucidal activity of against influenza and ARD pathogens

Anna A. Shtro[✉], anna.shtro@influenza.spb.ru, Anastasia V. Galochkina, Yulia V. Nikolaeva, Galina D. Petukhova, Viktoria A. Fedorova, Dmitry A. Lioznov

Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

Abstract

Introduction. Respiratory diseases have always been a serious threat to public health, but in 2020 the situation deteriorated significantly due to the rapid development of the coronavirus infection COVID-19. Due to the lack of available means of ethiotropic therapy and the still insufficient coverage of the general population with vaccination, disinfectants, as well as topical preparations that prevent the penetration of the virus into the body, play an important role in preventing the spread of infection.

Aim of the study. This work is devoted to the study of the virucidal activity of the medicine Mestamidin-nos against respiratory viruses, namely influenza A and B viruses, parainfluenza, respiratory syncytial, adenovirus and seasonal coronavirus.

Materials and methods. This study was carried out by the suspension method according to MU 3.5.2431-08 "Study and assessment of the virucidal activity of disinfectants".

Results. It was shown that for all studied viruses the use of the compound for 60 minutes led to a complete (up to 0 lgTID50) or sufficient (4 lgTID50) decrease in the viral titer. In the case of a study of a compound with a protein load (imitating strong organic pollution), the effectiveness of the compound was significantly reduced against influenza A viruses, one of the strains of influenza B virus, adenovirus and seasonal coronavirus.

Conclusion. Based on the results of the study, it can be concluded that the effective inhibition of pathogens of influenza and acute respiratory infections using the compound MesaMidin®-nos in the absence of strong organic pollution.

Key words: prophylactic agents, respiratory diseases, influenza, parainfluenza, respiratory syncytial virus, adenovirus, seasonal coronavirus

For citation: Shtro A.A., Galochkina A.V., Nikolaeva Y.V., Petukhova G.D., Fedorova V.A., Lioznov D.A. Study of the medicine MestaMidin[®]-nos virucidal activity of against influenza and ARD pathogens. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):174–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-174-180>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Респираторные заболевания всегда являлись острой медико-социальной проблемой, приводящей к ежегодным эпидемиям, поражающим большую часть человеческой популяции. В 2020 г. пандемия COVID-19 охватила весь земной шар и продолжается в настоящее время; количество погибших от нее уже превышает 4 млн чел.¹, а точные значения экономического ущерба как от самой инфекции, так и от предпринятых для ее ограничения карантинных мер еще только предстоит подсчитать.

Впервые данный вирус был обнаружен декабре 2019 г. в китайском городе Ухань (Wuhan) [1], передача вируса в основном осуществляется при прямом контакте или воздушно-капельным путем [2, 3], особенно эффективно это происходит в случае длительного пребывания людей в замкнутом пространстве, например в ресторанах [4–7]. Также отмечены случаи сохранения жизнеспособного вируса в фекалиях [8]. Большую роль в распространении коронавирусной инфекции играют пациенты, переносящие болезнь бессимптомно, поскольку чувствуют себя относительно хорошо и не видят смысла в соблюдении повышенных мер безопасности [9].

Помимо этого, самого актуального на сегодняшний момент коронавируса, в человеческой популяции постоянно циркулируют несколько вариантов, способных вызывать острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) разной степени тяжести – это коронавирусы 229E, OC43, NL63 и HKU1 [10–12], а в прошлом человечество уже сталкивалось со вспышкой SARS (атипичной пневмонией) [13] и MERS (ближневосточным респираторным синдромом, случаи заболевания которого встречаются до сих пор) [14].

До начала коронавирусной пандемии самой распространенной респираторной инфекцией являлся грипп, которым ежегодно заболевают до 15% населения Земли, причем для нескольких сотен тысяч человек это заболевание заканчивается летальным исходом² [15, 16]. Высокая скорость накопления мутаций дает вирусу гриппа возможность ускользать от иммунной системы хозяина, что приводит к необходимости ежегодно изменять состав вакцин, предназначенных для защиты населения в текущий эпидемический сезон [17].

Вирусы парагриппа человека, респираторно-синцитиальный вирус и аденовирусы известны прежде всего как возбудители респираторной инфекции у людей всех возрастных групп. Наиболее тяжело эти

инфекции протекают у детей первых лет жизни, пожилых и у людей с иммунодефицитом вследствие сильной интоксикации и развития ряда осложнений, таких как вторичная бактериальная пневмония, симптом ложного крупа, бронхиолит [18–20].

Распространенность респираторных инфекций, легкость их передачи и тяжесть последствий говорят о необходимости разработки мер для предотвращения их дальнейшего распространения, в т. ч. путем разработки новых средств дезинфекции и антисептиков.

Одним из известных высокоэффективных дезинфицирующих агентов является октенидина дигидрохлорид, который был открыт еще в 1985 г. [21] и с тех пор входит в состав многих антисептических средств, в частности для обработки инструментов хирургов при проведении оперативного вмешательства [22]. Это вещество проявило высокую бактерицидную активность в отношении широкого спектра бактерий, в частности *St. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [23, 24], при этом не приводя к развитию резистентности [25]. Однако вирулицидное действие данного вещества изучено существенно меньше, хотя есть данные о его небольшой активности в отношении коронавируса [26].

Цель – изучить вирулицидную активность средства для слизистой оболочки носа МестаМидин[®]-нос в отношении возбудителей гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тестируемое средство: средство для слизистой оболочки носа МестаМидин[®]-нос. Представляет собой прозрачный бесцветный или слегка окрашенный вязкий раствор.

Состав: пропиленгликоль – 100 мг, декспантенол – 10 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 8 мг, октенидина дигидрохлорид – 0,25 мг, вода для инъекций – до 1 мл.

Клеточные культуры: в работе были использованы культуры клеток MDCK (почечный эпителий спаниеля), HEp-2 (эпидемиоидная карцинома гортани человека), A549 (карцинома легкого человека) и Vero E6 (почка зеленой мартышки).

Вирусы: в работе использовали вирусы гриппа А (А/PR/8/34(H1N1), А/Aichi/2/68(H3N2)) и вирусы гриппа В (В/Florida/04/06, В/Malaysia/2506/04). Также был использован вирус парагриппа человека 3-го типа (штамм III v2932), респираторно-синцитиальный вирус (штамм А2), аденовирус человека 5-го типа (штамм Аденоид 75) и сезонный коронавирус человека OC43 (клинический изолят).

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>.

² Disease Burden of Influenza. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИРУЛИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ

К вирусосодержащей суспензии добавляли тестируемое средство в соотношении 1 : 9 (1 объем вируса и 9 объемов средства) без белковой нагрузки и с ней (с добавлением 40%-й инактивированной сыворотки крови крупного рогатого скота). Полученную смесь (с сывороткой и без нее) выдерживали при комнатной температуре 20 ± 2 °C в течение 15, 30 и 60 мин, нейтрализовывали 60–80%-й сывороткой крови крупного рогатого скота, инактивированной при 56 °C в течение 30 мин в соотношении 1 : 1 (1 объем смеси и 1 объем нейтрализатора). Далее пробу с нейтрализатором встряхивали в течение 5–10 мин и использовали для определения титра вируса в соответствующей культуре клеток.

В качестве отрицательного контроля использовали смесь вируса и поддерживающей среды в соотношении 1 : 9 без белковой нагрузки и с ней (с добавлением 40%-й инактивированной сыворотки крови крупного рогатого скота).

В экспериментах с вирусами гриппа А и В после окончания срока инкубации титр вируса определяли с помощью реакции гемагглютинации (РГА), инфекционную активность вируса парагриппа 3-го типа, аденовируса

и коронавируса человека ОС43 оценивали при помощи регистрации вирусспецифического цитопатогенного действия в лунках, а также МТТ-теста, в эксперименте с респираторно-синцитиальным вирусом А2 использовали метод иммуноферментного анализа.

Титр вируса рассчитывали по методу Рида и Менча [27] и выражали в 50%-х тканевых инфекционных дозах (ТИД₅₀) на 200 мкл объема. Согласно использованным при проведении данной работы методическим указаниям³ критерием эффективности препарата служили снижение титра вируса на 4 lg ТИД₅₀ или полная инактивация вируса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе эксперимента оценивали титр вируса после смешивания с исследуемым средством через 15, 30 и 60 мин после начала инкубации. Результаты исследования вирулицидной активности средства без использования белковой нагрузки представлены в *табл. 1* и на *рис. 1*.

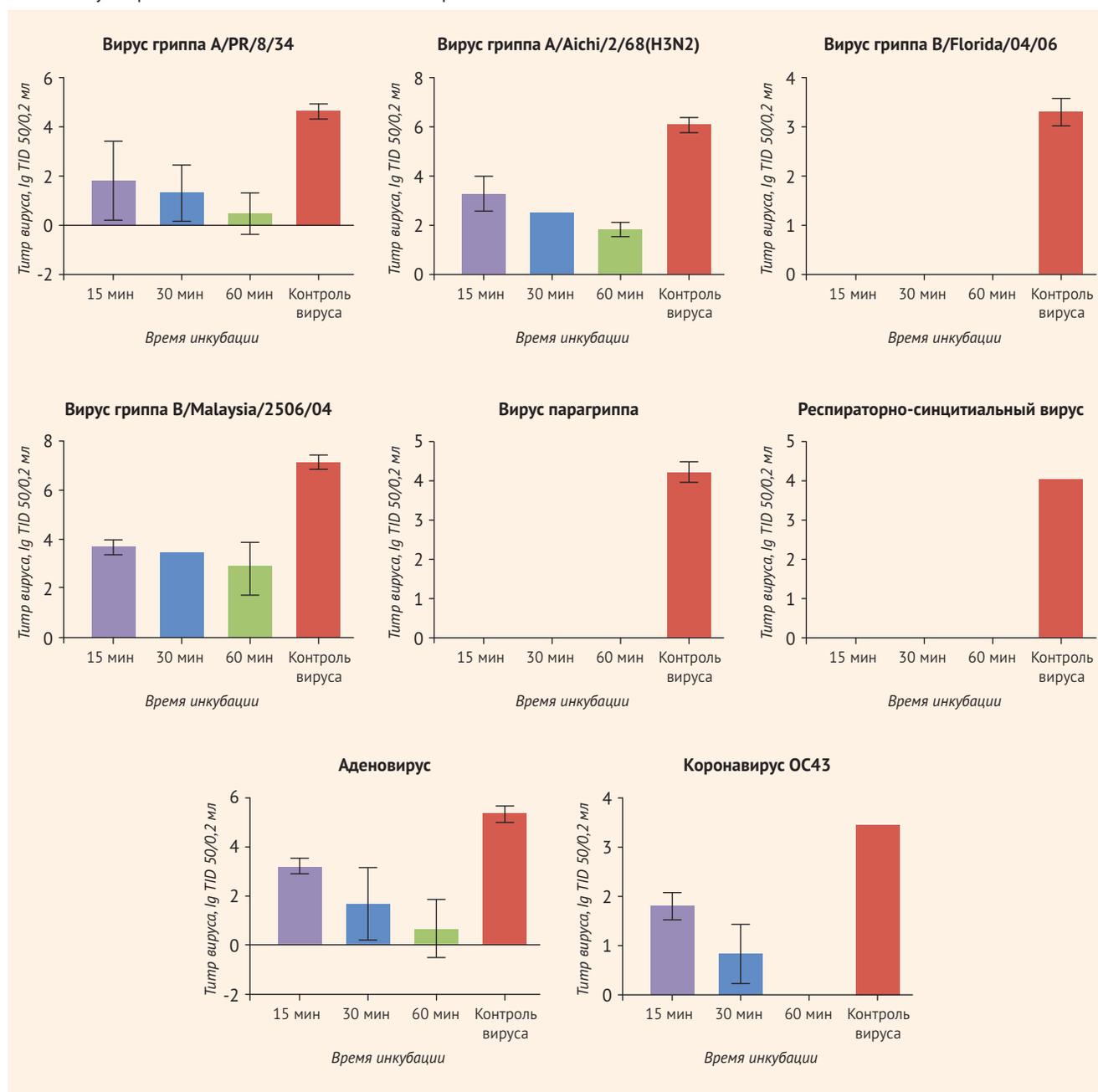
³ МУ 3.5.2431–08 Изучение и оценка вирулицидной активности дезинфицирующих средств. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4781.

- **Таблица 1.** Результаты исследования вирулицидной активности средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос в отношении вирусов гриппа и острых респираторных заболеваний суспензионным методом в отсутствие белковой нагрузки
- **Table 1.** Results of nasal mucosal virulicide activity of MestaMidin®-nose against influenza viruses and acute respiratory diseases by suspension method in the absence of protein load

Вирус	Время воздействия, мин			Контроль вируса
	15	30	60	
A/PR/8/34	2,0 ± 1,8	1,3 ± 1,2	0,5 ± 0,8	4,7 ± 0,3
	p = 0,0378	p = 0,0170	p = 0,0047	-
A/Aichi/2/68 (H3N2)	3,3 ± 0,8	2,5 ± 0	1,8 ± 0,3	6,2 ± 0,3
	p = 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	-
B/Florida/04/06	0	0	0	3,3 ± 0,3
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	-
B/Malaysia/2506/04	3,7 ± 0,3	3,5 ± 0	2,8 ± 1	7,2 ± 0,3
	p = 0,0002	p = 0,0001	< 0,0001	-
Вирус парагриппа	0	0	0	4,2 ± 0,3
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	-
Респираторно-синцитиальный вирус	0	0	0	4,0 ± 0
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	-
Аденовирус	3,2 ± 0,3	1,7 ± 1,4	0,7 ± 1,2	5,3 ± 0,3
	p = 0,0692	p = 0,0044	p = 0,0009	-
Коронавирус ОС43	1,8 ± 0,3	0,8 ± 0,6	0	3,5 ± 0
	p = 0,0007	p < 0,0001	p < 0,0001	-

Примечание. p – достигаемый уровень значимого отличия средних значений образцов при сравнении с контролем вируса при использовании критерия Даннетта. Красным цветом выделены значения p ниже 0,05.

- **Рисунок 1.** Результаты исследования вирулицидной активности средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос в отношении вирусов гриппа и острых респираторных заболеваний суспензионным методом без использования белковой нагрузки
- **Figure 1.** Results of nasal mucosal virulicide activity of MestaMidin®-nose against influenza viruses and acute respiratory diseases by suspension method without the use of protein load



Согласно данным, представленным в *табл. 1*, применение средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос без белковой нагрузки приводило к достоверному снижению титра вируса гриппа А/PR/8/34 (H1N1) по сравнению с контролем уже через 15 мин после начала обработки. Максимальное снижение титра вируса ($\Delta \lg \text{ТИД}_{50}/0,2 \text{ мл} = 4,2$; $p = 0,0047$) по сравнению с контролем достигается через 60 мин от момента добавления средства в пробу. Сходный эффект наблюдается и для вируса гриппа А/Aichi/2/68 (H3N2), где максимальное снижение титра

вируса на $4,4 \lg \text{ТИД}_{50}/0,2 \text{ мл}$ ($p < 0,0001$) отмечается через 60 мин от момента добавления средства в пробу, а также вируса гриппа В/Malaysia/2506/04 ($\Delta \lg \text{ТИД}_{50}/0,2 \text{ мл} = 3,5$; $p < 0,0001$). Также средство полностью инактивирует вирус гриппа В/Florida/04/06, вирус парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус уже через 15 мин после начала обработки. В случае аденовируса использование средства приводило к достоверному снижению вирусного титра по сравнению с контролем через 30 мин после начала обработки ($\Delta \lg \text{ТИД}_{50}/0,2 \text{ мл} = 3,6$; $p = 0,0044$). Титры коронавируса ОС43 были существенно

снижены по сравнению с контролем уже через 15 мин после начала обработки.

Также оценивалась эффективность средства при использовании белковой нагрузки, имитирующей сильное органическое загрязнение. Результаты представлены в табл. 2 и на рис. 2.

В случае добавления белковой нагрузки, имитирующей органическое загрязнение, использование препарата не приводило к достоверному снижению титра вирусов гриппа A/PR/8/34, A/Aichi/2/68(H3N2), B/Malaysia/2506/04 и аденовируса в исследуемых образцах по сравнению с контролем. При этом для вируса гриппа B/Florida/04/06, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса OC43 и вируса парагриппа существенного влияния белкового загрязнения на эффективность исследуемого препарата не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведения настоящего исследования показано, что средство МестаМидин®-нос вызывает существенное снижение титра всех использованных в работе респираторных вирусов при условии отсутствия сильного

органического загрязнения. В случае наличия такового загрязнения вирулицидный эффект средства снижается для части вирусов, причем в этот список входят три из четырех использованных штаммов вируса гриппа, а также аденовирус.

Органическая нагрузка, созданная с помощью сыворотки КРС, используется при исследовании дезинфицирующих средств и приборов для имитации загрязнения кровью и фекалиями. Такие загрязнения встречаются на материалах и предметах, непосредственно контактирующих с пациентами.

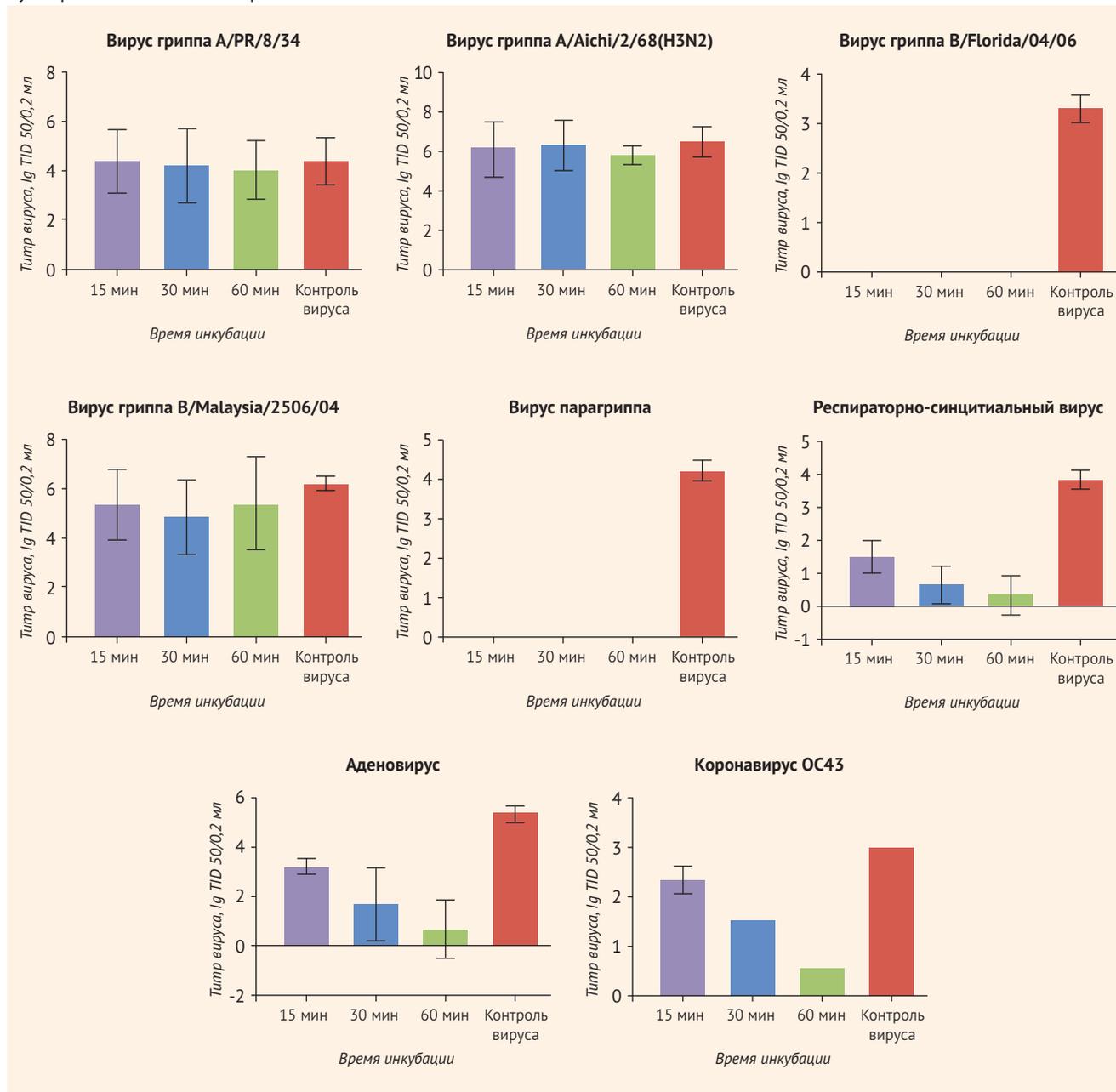
Поскольку средство МестаМидин®-нос предназначено для орошения полости носа здоровых людей в качестве профилактики заражения респираторными инфекциями, сильная органическая нагрузка в месте контакта вируса и средства возможна только в случаях носового кровотечения, интенсивного воспалительного процесса и других патологических процессов, связанных с выделением большого количества белка. Таким образом, можно предположить, что в отсутствие описанных выше симптомов вирулицидная эффективность исследуемого средства при интраназальном применении не будет снижена.

- **Таблица 2.** Результаты исследования вирулицидной активности средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос в отношении вирусов гриппа и острых респираторных заболеваний суспензионным методом в присутствии белковой нагрузки
- **Table 2.** Results of the study of the virulicide activity of the nasal mucosal agent MestaMidin®-nose against influenza viruses and acute respiratory diseases by suspension method in the presence of protein load

Вирус	Время воздействия, мин			Контроль вируса
	15	30	60	
A/PR/8/34	4,5 ± 1,3	4,3 ± 1,5	4,2 ± 1,2	4,5 ± 1,0
	p > 0,9999	p > 0,9999	p > 0,9999	-
A/Aichi/2/68 (H3N2)	6,3 ± 1,4	6,5 ± 1,3	6,0 ± 0,5	6,7 ± 0,8
	p > 0,9999	p > 0,9999	p > 0,9999	-
B/Florida/04/06	0	0	0	3,2 ± 0,3
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	-
B/Malaysia/2506/04	5,3 ± 1,4	4,8 ± 1,5	5,3 ± 1,9	6,2 ± 0,3
	p > 0,9999	p = 0,8516	p > 0,9999	-
Вирус парагриппа	0	0	0	4,2 ± 0,3
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	-
Респираторно-синцитиальный вирус	1,5 ± 0,5	0,7 ± 0,6	0,3 ± 0,6	3,8 ± 0,3
	p = 0,0013	p = 0,0002	p < 0,0001	-
Аденовирус	4,5 ± 0	4,7 ± 0,3	4,7 ± 0,3	5,0 ± 0,5
	p = 0,2830	p = 0,7245	p = 0,7245	-
Коронавирус OC43	2,3 ± 0,3	1,5 ± 0	0,5 ± 0	3,0 ± 0
	p = 0,0014	p < 0,0001	p < 0,0001	-

Примечание. p – достигаемый уровень значимого отличия средних значений образцов при сравнении с контролем вируса при использовании критерия Даннетта. Красным цветом выделены значения p ниже 0,05.

- **Рисунок 2.** Результат исследования вирулицидной активности средства для слизистой оболочки носа МестаМидин®-нос в отношении вирусов гриппа и острых респираторных заболеваний суспензионным методом с белковой нагрузкой
- **Figure 2.** Results of nasal mucosal virulicide activity of MestaMidin®-nose against influenza and acute respiratory viruses by suspension method with protein load



ВЫВОДЫ

Проведено исследование вирулицидной активности средства МестаМидин®-нос в отношении вирусов – возбудителей гриппа и ОРЗ человека. Для всех исследованных вирусов применение препарата в течение 60 мин и менее приводило к полному (до 0 lg ТИД₅₀) или достаточному (более 4 lg ТИД₅₀) снижению вирусного титра.

В случае исследования препарата с белковой нагрузкой (имитирующей сильное органическое загрязнение) эффективность препарата существенно снижалась в отношении вирусов гриппа А, одного из штаммов вируса гриппа В, аденовируса и коронавируса OC43.

Таким образом, можно сделать вывод об эффективном ингибировании возбудителей гриппа и ОРЗ с помощью средства МестаМидин®-нос в условиях отсутствия сильного органического загрязнения.

Полученные данные обосновывают возможность проведения клинических исследований для оценки эффективности препарата МестаМидин®-нос для профилактики и терапии ОРВИ, в т. ч. гриппа и коронавирусной инфекции.



Поступила / Received 03.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.07.2021
Принята в печать / Accepted 17.07.2021

Список литературы / References

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Mürbe D, Kriegel M, Lange J, Schumann L, Hartmann A, Fleischer M. Aerosol emission of child voices during speaking, singing and shouting. *medRxiv*. 2020;09.17.20196733. <https://doi.org/10.1101/2020.09.17.20196733>.
- Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 Virus by Droplets and Aerosols: A Critical Review on the Unresolved Dichotomy. *Environ Res*. 2020;188:109819. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109819>.
- Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice – Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(19):606–610. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>.
- Morawska L, Milton D.K. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2311–2313. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>.
- Tang S, Mao Y, Jones R.M., Tan Q, Ji J.S., Li N et al. Aerosol Transmission of SARS-CoV-2? Evidence, Prevention and Control. *Environ Int*. 2020;144:106039. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106039>.
- Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1628–1631. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>.
- Kang M, Wei J, Yuan J, Guo J, Zhang Y, Hang J et al. Probable Evidence of Fecal Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a High-Rise Building. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):974–980. <https://doi.org/10.7326/M20-0928>.
- Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362–367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>.
- Almeida J.D., Tyrrell D.A. The Morphology of Three Previously Uncharacterized Human Respiratory Viruses That Grow in Organ Culture. *J Gen Virol*. 1967;1(2):175–178. <https://doi.org/10.1099/0022-1517-1-2-175>.
- Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M., Chan K.H., Tsoi H.W., Huang Y. et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884–895. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.2.884-895.2005>.
- Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink M.F., Vermeulen-Oost W, Berkhout R.J., Wolthers K.C. et al. Identification of a New Human Coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368–373. <https://doi.org/10.1038/nm1024>.
- Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stöhr K. The Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2431–2441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032498>.
- Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.
- Li L, Wong J.Y., Wu P, Bond H.S., Lau E.H.Y., Sullivan S.G., Cowling B.J. Heterogeneity in Estimates of the Impact of Influenza on Population Mortality: A Systematic Review. *Am J Epidemiol*. 2018;187(2):378–388. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx270>.
- Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R, Tempia S. et al. Estimates of Global Seasonal Influenza-Associated Respiratory Mortality: A Modelling Study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
- Das S.R., Hensley S.E., Ince W.L., Brooke C.B., Subba A., Delboy M.G. et al. Defining Influenza A Virus Hemagglutinin Antigenic Drift by Sequential Monoclonal Antibody Selection. *Cell Host Microbe*. 2013;13(5):314–323. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.02.008>.
- Bont L., Checchia P.A., Fauroux B., Fiqueras-Aloy J., Manzoni P, Paes B. et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther*. 2016;5(3):271–298. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0123-0>.
- Reed G, Jewett P.H., Thompson J, Tollefson S, Wright P.F. Epidemiology and Clinical Impact of Parainfluenza Virus Infections in Otherwise Healthy Infants and Young Children < 5 Years Old. *J Infect Dis*. 1997;175(4):807–813. <https://doi.org/10.1086/513975>.
- Lynch J.P. 3rd, Kajon A.E. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):586–602. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584923>.
- Sedlock D.M., Bailey D.M. Microbicidal Activity of Octenidine Hydrochloride, a New Alkanediylobis [Pyridine] Germicidal Agent. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28(6):786–790. <https://doi.org/10.1128/AAC.28.6.786>.
- Obermeier A, Schneider J, Föhr P, Wehner S, Kühn K.D., Stemberger A. et al. In vitro Evaluation of Novel Antimicrobial Coatings for Surgical Sutures Using Octenidine. *BMC Microbiol*. 2015;15:186. <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0523-4>.
- Amalaradjou M.A., Venkitanarayanan K. Antibiofilm Effect of Octenidine Hydrochloride on Staphylococcus aureus, MRSA and VRSA. *Pathogens*. 2014;3(2):404–416. <https://doi.org/10.3390/pathogens3020404>.
- Zumbobel M, Assadian O, Leonhard M, Stadler M, Schneider B. The Antimicrobial Effect of Octenidine-Dihydrochloride Coated Polymer Tracheotomy Tubes on Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa Colonisation. *BMC Microbiol*. 2009;9:150. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-150>.
- Al-Doori Z, Goroncy-Bermes P, Gemmell C.G., Morrison D. Low-Level Exposure of MRSA to Octenidine Dihydrochloride Does Not Select for Resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(6):1280–1281. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm092>.
- Meister T.L., Brüggemann Y, Todt D, Conzelmann C, Müller J.A., Groß R. et al. Virucidal Efficacy of Different Oral Rinses Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Infect Dis*. 2020;222(8):1289–1292. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa471>.
- Reed L.J., Muench H. A Simple Method of Estimating Fifty Percent Endpoints. *Am J Epidemiol*. 1938;27(3):493–497. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408>.

Информация об авторах:

Штро Анна Андреевна, к.б.н., заведующий лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0002-2295-1881; anna.shtro@influenza.spb.ru

Галочкина Анастасия Валерьевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0002-3208-8006; nastyagalochkina@yandex.ru

Николаева Юлия Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0001-6396-3144; y.v.nikolaeva@yandex.ru

Петухова Галина Дмитриевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0001-9312-4739; gala.iem@gmail.com

Федорова Виктория Александровна, к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0001-8087-6958; victoria.fedorova@influenza.spb.ru

Лиюзов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., директор, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID: 0000-0003-3643-7354; dlioznov@yandex.ru

Information about the authors:

Anna A. Shtro, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory for Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0002-2295-1881; anna.shtro@influenza.spb.ru

Anastasia V. Galochkina, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0002-3208-8006; nastyagalochkina@yandex.ru

Yulia V. Nikolaeva, Junior Researcher, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-6396-3144; y.v.nikolaeva@yandex.ru

Galina D. Petukhova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-9312-4739; gala.iem@gmail.com

Viktoriya A. Fedorova, Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-8087-6958; victoria.fedorova@influenza.spb.ru

Dmitry A. Lioznov, Dr. Sci. (Med.), Director, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0003-3643-7354; dlioznov@yandex.ru