

Противовирусная активность препарата 5-хлорпиридин-3-ил-1H-индол-4-карбоксилата (AMND) в отношении возбудителя COVID-19

С. Я. ЛОГИНОВА¹, В. Н. ЩУКИНА¹, С. В. САВЕНКО¹, В. В. РУБЦОВ¹, Д. А. КУТАЕВ¹,
*С. В. БОРИСЕВИЧ¹, В. А. КОВТУН², Н. И. МОСИН², М. М. МУРАДОВ², В. Л. ВОЛКОВ²,
А. С. БЕЛЯЕВ², А. Б. ПРЕДТЕЧЕНСКИЙ²

¹ ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия

² ФГБУ «27 Научный центр» Минобороны России, Москва, Россия

Резюме

Введение. Вирусное заболевание COVID-19 вызвало чрезвычайную ситуацию мирового масштаба. Быстрое и обширное распространение COVID-19, острая необходимость в этиотропных препаратах вызвали интерес к репозиционированию уже существующих лекарственных средств. Протеазы (Mpro) и папаин протеазы (PLpro) SARS-CoV протеазы были признаны привлекательными мишенями для разработки противовирусных агентов. **Цель работы** — оценка противовирусной эффективности индольных хлорпиридиновых эфиров в отношении вируса SARS-CoV-2 *in vitro*, а также в отношении экспериментальной формы COVID-19 у сирийских золотистых хомячков. **Материал и методы.** Эксперименты проводили на постоянной культуре клеток почки африканской зелёной марышки — Vero C1008. Эффективность препаратов оценивали по подавлению репродукции вируса *in vitro*. Биологическую активность оценивали титрованием вирусосодержащей суспензии в культуре клеток Vero C1008 по формированию негативных колоний. Использовали сирийских золотистых хомячков, перорально инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант В. Эффективность препарата оценивали по коэффициенту лечебного действия. **Результаты.** Изучена противовирусная эффективность индольных хлорпиридиновых эфиров, в отношении нового пандемического вируса SARS-CoV-2 в экспериментах *in vitro* в культуре клеток Vero C1008. Результаты исследования выявили, что препараты эффективно подавляют репродукцию вируса при внесении после инфицирования. В диапазоне концентраций 12,5–50,0 мкг/мл практически полностью подавляют репродукцию вируса SARS-CoV-2. По комплексу клинико-вирусологических, биохимических и гематологических показателей рассчитаны индекс тяжести течения заболевания (ИТЗ) и коэффициент лечебного действия (КЛД). Для AMND-1X-ИТЗ составил 0,635; КЛД — 36,5%; для AMND-10I-3-ИТЗ — 0,115; КЛД — 88,5%. **Заключение.** Из изученных соединений наиболее высокую противовирусную активность выявил препарат AMND-10I-3.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; Vero C1008; *in vitro*; противовирусная активность, культура клеток, коэффициент лечебного действия

Для цитирования: Логинова С. Я., Щукина В. Н., Савенко С. В., Рубцов В. В., Кутаев Д. А., Борисевич С. В., Ковтун В. А., Мосин Н. И., Мурадов М. М., Волков В. Л., Беляев А. С., Предтеченский А. Б. Противовирусная активность препарата 5-хлорпиридин-3-ил-1H-индол-4-карбоксилата (AMND) в отношении возбудителя COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (11–12): 49–58. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-49-58>. EDN: IXRLSM.

Antiviral Activity of 5-chloropyridin-3-yl-1H-indole-4-carboxylate (AMND) Against COVID-19

SVETLANA YA. LOGINOVA¹, VERONIKA N. SHCHUKINA¹, SERGEY V. SAVENKO¹,
VLADIMIR V. RUBTSOV¹, DMITRY A. KUTAYEV¹, *SERGEY V. BORISEVICH¹,
VIKTOR A. KOVTUN², NIKITA I. MOSIN², MIKHAIL M. MURADOV²,
VITALY L. VOLKOV², ARTUR S. BELYAEV², ALEXANDER B. PREDTECHENSKY²

¹ 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, *Sergiev Posad, Russia*

² 27th Science Center of the Ministry of Defence of the Russian Federation, *Moscow, Russia*

Abstract

Introduction. The viral disease COVID-19 has caused a global emergency. The rapid and widespread spread of COVID-19 and the urgent need for etiotropic drugs have sparked interest in repositioning existing drugs. SARS-CoV proteases (Mpro) and papain protease (PLpro) have been identified as attractive targets for the development of antiviral agents. **The aim of this work** was to evaluate the antiviral efficacy of indole chloropyridinyl ethers against the SARS-CoV-2 virus *in vitro*, as

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: sp_borisevich@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: sp_borisevich@mail.ru

EDN: IXRLSM



well as against the experimental form of COVID-19 in Syrian golden hamsters. **Material and methods.** The experiments were carried out on a permanent culture of African green monkey kidney cells — Vero C1008. The effectiveness of the drugs was assessed by suppressing the reproduction of the virus *in vitro*. Biological activity was assessed by titration of the virus-containing suspension in Vero C1008 cell culture by the formation of negative colonies. Syrian golden hamsters orally infected with the SARS-CoV-2 virus, variant B, were used. The effectiveness of the drug was assessed by the coefficient of therapeutic action. **Results.** The antiviral efficacy of indole chloropyridinyl ethers against the new pandemic virus SARS-CoV-2 was studied *in vitro* during experiments in Vero C1008 cell culture. The results of the study revealed that the drugs effectively suppress the reproduction of the virus when applied after infection. In the concentration range of 12.5–50.0 µg/ml, the drugs almost completely suppress the reproduction of the SARS-CoV-2 virus. According to the complex of clinical, virological, biochemical, and hematological indicators, the disease severity index (DSI) and the therapeutic action coefficient (TAC) were calculated. For AMND-1X — the DSI was 0.635; the TAC was 36.5%; for AMND-1OL-3 — the DSI was 0.115; the TAC was 88.5%. **Conclusion.** Of the studied compounds, the drug AMND-1OL-3 showed the highest antiviral activity.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Vero C1008; *in vitro*; antiviral activity, cell culture, coefficient of therapeutic action

For citation: Loginova S. Ya., Schukina V.N., Savenko S. V., Rubtsov V.V., Kutayev D. A., Borisevich S. V., Kovtun V.A., Mosin N. I., Muradov M. M., Volkov V. L., Belyaev A. S., Predtechensky A. B. Antiviral activity of 5-chloropyridin-3-yl-1H-indole-4-carboxylate (AMND) against COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (11–12): 49–58. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-49-58>. EDN: IXRLSM. (in Russian)

Введение

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, возникла в Ухане (Китай) и унесла миллионы жизней по всему миру [1–3].

Стремительное распространение COVID-19 и острая необходимость в этиотропных препаратах вызвали интерес к репозиционированию уже существующих лекарственных средств. Проводятся исследования по тестированию существующих противовирусных препаратов широкого спектра действия с использованием стандартных анализов, которые были использованы для лечения других вирусных инфекций. Это интерфероны, индукторы интерферонов, а также химиопрепараты.

В то же время необходимы структурный дизайн, синтез и идентификация новых соединений, эффективных против SARS-CoV-2. После вспышек атипичной пневмонии и ближневосточного респираторного синдрома (SARS-CoV, MERS-CoV) в 2003 г. и в 2012 г., соответственно, большая часть усилия была посвящена дизайну, синтезу и идентификации небольших соединений, таких как ингибиторы основной протеазы (Mpro) и папаин протеазы (PLpro) SARS-CoV. Эти два фермента необходимы для репликации SARS-CoV, и обе протеазы были признаны привлекательными мишенями для разработки противовирусных агентов [4–9]. Основные протеазы как SARS-CoV-2, так и SARS-CoV имеют почти идентичные третичные структуры. В период с 2005 г. по 2009 г. были разработаны, синтезированы и идентифицированы ингибиторы Mpro, которые показали высокую активность в отношении SARS-CoV [10–15].

Основываясь на высокой структурной гомологии основной протеазы были протестированы соединения индольных хлорпиридиновых эфиров GRL-0820 и GRL-0920 в отношении SARS-CoV-2. Показано, что соединения GRL-0820 и GRL-0920 обладают мощной активностью против SARS-CoV-2, ковалентно связываются с Mpro вируса. Оценку активности концентраций двух индольных хлор-

пиридиновых эфиров GRL-0820 и GRL-0920 проводили в культуре клеток Vero E6. Значения 50% эффективной концентрации (EC₅₀) составили 15 и 2,8 мкМ, соответственно. GRL-0920 воспроизводимо и полностью блокировал инфекционность и цитопатический эффект SARS-CoV-2 [16]. GRL-0920 полностью блокировал инфекционность, репликацию и цитопатический эффект SARS-CoV-2 как в опытах с высокой, так и с низкой множественностью инфицирования.

Таким образом, соединения индольных хлорпиридиновых эфиров могут служить потенциальными терапевтическими средствами против COVID-19. Однако эффективность GRL-0920 является умеренной, и оптимизация имеет важное значение для разработки более мощных соединений против SARS-CoV-2 для лечения COVID-19.

Цель исследований — оценка противовирусной активности соединений индольных хлорпиридиновых эфиров: препарата 5-хлорпиридин-3-ил-1H-индол-4-карбоксилата (шифр AMND-1), гидрохлорид-5-хлорпиридин-3-ил-1H-индол-4-карбоксилата (шифр AMND-1X) и липосомальной формы 5-хлорпиридин-3-ил-1H-индол-4-карбоксилата (шифр AMND-1OL-3) в отношении возбудителя COVID-19.

Материал и методы

Вирус. В работе использовали вирус SARS-CoV-2, вариант B (Ухань), полученный в 2020 г. из ФГБУ ГНЦ ВБ «Вектор» (Роспотребнадзор), хранится в Государственной коллекции ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

Культура клеток. В экспериментах использовали постоянную культуру клеток почки африканской зелёной мартышки — Vero C1008. В качестве ростовой и поддерживающей использовали среду Игла (MEM) на солевом растворе Хенкса, содержащую 7,5 и 2% фетальной телячьей сыворотки, соответственно.

Исследуемый препарат. 5-хлорпиридин-3-ил-1H-индол-4-карбоксилата AMND-1; гидрохлорид-5-хлорпиридин-3-ил-1H-индол-4-карбоксилата — AMND-1X и липосомальная форма 5-хлорпиридин-3-ил-1H-индол-4-карбоксилата — AMND-1OL-3.

Таблица 1. Рейтинговая оценка поражения лёгких, инфицированных животных
Table 1. Rating of lung damage in infected animals

Степень поражения, балл	Оценка, знак	Патологоанатомические изменения
0 (без поражения)	–	Лёгкие имеют нормальное анатомо-физиологическое состояние. Цвет лёгких бледно-розовый, сосудистый рисунок не выражен. Лёгкие по объёму и консистенции в норме, края органа ровные.
1 (лёгкая)	+	Лёгкие наполнены, в бронхиальной части сосуды расширены. Края верхних долей, как правило, ровные, серо-розового цвета. Нижние доли лёгких ровные, как правило, с серым оттенком. Сочетание нормальных участков без патологий (розовый цвет лёгких) и с патологическими очаговыми воспалительными изменениями (красно-серый цвет лёгких). Могут присутствовать мелкие (около 1 мм) геморрагические очажки. Лёгкие в большинстве случаев нормального объёма и консистенции.
2 (умеренная)	++	Среднеочаговая, редко крупноочаговая пневмония. По краям лёгкие имеют красно-серый оттенок. На вскрытии регистрируют средних размеров (2–3 мм) геморрагические очаги в обоих лёгких. Лёгкие отечны. Консистенция органа несколько дряблая, в некоторых случаях тестоватая.
3 (среднетяжёлая)	+++	Крупноочаговая, лобарная (долевая), сливная (в некоторых случаях множественная) полудолевая пневмония. Цвет патологических участков лёгких — насыщенный красный, либо вишнево-красный с грязно серым оттенком. Наблюдается выраженное поражение лёгких. Регистрируют геморрагии, как правило, среднего (2–3 мм) и крупного (более 3 мм) размера в обоих лёгких. Сосудистый рисунок патологически изменен. Консистенция тестоватая с лёгким уплотнением. Имеются признаки диффузного альвеолярного повреждения.

Лабораторные животные. В работе были использованы сирийские золотистые хомяки (массой 50–60 г), полученные из филиала «Столбовая» (Московская обл.) ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Клинический осмотр. Отклонения от физиологической нормы.

Масса тела. В процессе эксперимента контролировали ежедневно.

Эвтаназия. Умерщвление методом цервикальной дислокации на 3-и сут и 6-е сутки после заражения животных.

Макроскопический анализ лёгких. Макроскопическое исследование лёгких проводили при визуальном осмотре. Фиксировали следующие факторы: структура ткани, цвет, видимые повреждения и пр. (табл. 1).

Титрование вируса SARS-CoV-2. Оценка инфекционной активности вируса проводили в культуре клеток Vero Cl008 по формированию негативных колоний под агаровым покрытием.

Оценка противовирусной эффективности экспериментальных субстанций осуществлена в соответствии с рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России [17].

Критерии оценки тяжести течения инфекции у лабораторных животных рассматривают по показателям: клинико-вирусологическим (обнаружение вируса в лёгких, патолого-анатомические изменения в лёгких инфицированных животных, поведение, внешний вид), биохимическим (активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, концентрации мочевины и креатинина), гематологическим (изменение элементов формулы крови).

Критерии оценки эффективности препарата: *in vivo* — коэффициент лечебного действия (КЛД) рассчитывают по совокупности клинико-вирусологических показателей (снижение уровня вирусной нагрузки в органе-мишени (лёгком), купирование патологоанатомических изменений в лёгких инфицированных животных; отсутствие внешних признаков заболевания в соответствии с рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России [17]), биохимических (активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, уровень

креатинина, мочевины в плазме крови животных), гематологических (изменение относительного количества форменных элементов крови). Все опыты на животных были проведены в строгом соответствии с рекомендациями Национального стандарта Российской Федерации — ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». *In vitro* — коэффициент ингибирования (КИ, %) формирования негативных колоний вирусом.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Microsoft Office Excel 2007. Полученные результаты представляли в виде среднего $\pm$ ошибка репрезентативности ($\bar{X} \pm \delta_{\bar{X}}$) [18].

Результаты и обсуждение

При изучении противовирусной активности соединений оценивали их токсичность для культуры клеток Vero Cl008 и сирийских золотистых хомяков. В процессе исследования цитотоксичности соединения изучали влияние различных концентраций препарата на морфологию клеток и острую токсичность для животных по проявлению клинических признаков интоксикации. Результаты оценки токсичности исследуемых веществ представлены в табл. 2.

В 2 опытах исследуемые химические соединения (AMND-1 и AMND-1X) в концентрации 600 мкг/мл вызывали цитопатический эффект у 50% культур клеток, в 3-м опыте — в концентрации 1000 мкг/мл. В среднем максимально переносимая концентрация исследуемых образцов для культуры клеток Vero Cl008 составила 367 мкг/мл (расчёт по Ван дер Вардену) [18] (см. табл. 2).

Таблица 2. Оценка цитотоксичности химического соединения, шифр AMND, для культуры клеток Vero C1008
Table 2. Evaluation of the cytotoxicity of a chemical compound, code AMND, for Vero C1008 cell culture

Препарат	Токсическая концентрация препарата,			МПК, мкг/мл $\bar{X} \pm \delta_x$
	ЦПД ₅₀ , мкг/мл в опыте			
	№ 1	№ 2	№ 3	
AMND-1	600	600	№ 1000	367±115
AMND-1X	600	600	1000	367±115
Контроль среды	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	—
Контроль среды с 0,5% DMSO	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	—

Проведена оценка токсичности соединений AMND-1, AMND-1X при пероральном применении в дозе 400 мг/кг (химические соединения не растворимы в водных растворителях, поэтому применяли перорально в виде суспензии в 2% растворе крахмала) в течение 6 дней, однократно. Токсичность субстанции AMND-1OL-3 (липосомальная форма соединения AMND-1) изучали при внутрибрюшинном применении 16 мг/кг на животное, однократно.

Масса тела животных, которым вводили синтезированные химические препараты, на протяжении всего срока наблюдения статистически достоверно не отличалась от такового показателя для контрольных (плацебо) сирийских золотистых хомяков (с вероятностью 95%).

Поведение хомяков, принимавших исследуемые соединения, и интактных животных соответствовало физиологическому развитию. Гибель животных отсутствовала. Двигательная активность и аппетит опытной и контрольной групп не различались. Физиологической норме соответствовала упитанность, волосяной и кожный покров (волос блестящий, эластичный, хорошо удерживается в волосяной луковице). Кожный покров, цвет кожи не изменён. Слизистые глаз и рта блестящие, влажные, нормального цвета. Консистенция и форма экскрементов не изменены и соответствуют данному виду животных. Дыхание ровное, без хрипов. Следовательно, использованные схемы и дозы исследуемых соединений не токсичны для сирийских золотистых хомяков.

Проведена оценка эффективности химических соединений 5-хлорпиридин-3-ил-1Н-индол-4-карбоксилата (AMND-1) и гидрохлорид 5-хлорпиридин-3-ил-1Н-индол-4-карбоксилата (AMND-1X)

в культуре клеток Vero C1008 в отношении вируса SARS-CoV-2, вариант В (Ухань). Множественность инфицирования — 0,0001 БОЕ на клетку, 37°C в течение 60 мин. Схема внесения препаратов — через 1 ч после инфицирования.

Исследуемые соединения в широком диапазоне концентраций (12,5–50,0 мкг/мл) практически полностью подавляют инфекционную активность вируса SARS-CoV-2 (табл. 3).

Химические соединения AMND-1 и AMND-1X в широком диапазоне концентраций 6,3–50,0 мкг/мл эффективно подавляют репродукцию вируса в культуре клеток. Средняя величина ЕД₅₀ для соединения AMND-1 составила 4,79 мкг/мл; для AMND-1X — 5,33 мкг/мл при расчёте по методу Ван дер Вардена.

Изучение активности AMND-1, AMND-1X и AMND-1OL-3 в отношении экспериментальной формы COVID-19 у сирийских золотистых хомяков проводили по схеме экстренной профилактики и лечения. Схемы применения препаратов: экстренная профилактика — через 1 ч после инфицирования и далее 1 раз в сутки в течение 5 дней; лечение — через 8 ч (один цикл репродукции вируса) после инфицирования ударная (двойная) доза и далее 1 раз в сутки в течение 5 дней. Препараты применяли перорально.

Сирийских золотистых хомяков перорально инфицировали вирусом SARS-CoV-2, вариант В, в дозе 3×10⁵ БОЕ в 50 мкл. Наблюдение за инфицированными животными осуществляли в течение 6 дней. Через 3-и и 6-е сутки после инфицирования по 3 хомяка из каждой группы умерщвляли методом цервикальной дислокации.

В результате патологоанатомического обследования выявлено, что на пике развития инфек-

Таблица 3. Оценка влияния химиопрепаратов на репродукцию вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero C1008 (n=3)

Table 3. Evaluation of the effect of chemotherapy drugs on the reproduction of the SARS-CoV-2 virus in Vero C1008 cell culture (N=3)

Препарат	Концентрация препарата, мкг/мл	Снижение накопления вируса, Δ , lg,	Коэффициент ингибирования, КИ, %, $\bar{X} \pm \delta_x$
AMND-1	50,0	7,54±0,030	100,00±0,002
	25,0	7,54±0,030	100,00±0,002
	12,5	3,30±0,140	99,97±0,010
	6,3	0,94±0,060	86,97±0,090
AMND-1X	50,0	6,05±0,360	99,99±0,003
	25,0	3,12±0,020	99,91±0,030
	12,5	1,35±0,050	95,52±0,450
	6,3	0,65±0,030	77,63±2,110

Таблица 4. Оценка уровня накопления вируса SARS-CoV-2 в лёгких сирийских золотистых хомяков при применении химических соединений

Table 4. Estimation of SARS-CoV-2 virus accumulation level in the lungs of Syrian golden hamsters using chemical compounds

Препарат	Суточная доза препарата, мг/кг	Уровень накопления вируса в лёгких после инфицирования, lg БОЕ/г, $\bar{X} \pm \sigma_x$		Снижение накопления вируса в лёгких после инфицирования, Δ , lg	
		3-и сутки	6-е сутки	3-и сутки	6-е сутки
AMND-1	400	5,80±0,02	4,38±0,04	отсутствует	отсутствует
AMND-1X	400	1,43±0,48	3,31±0,04	4,25	0,55
AMND-1OL-3	8	0,00±0,00	0,00±0,00	5,68	3,86
Контроль (без препарата)	—	5,68±0,03	3,86±0,07	—	—

ции (3-и сутки) исследуемые препараты не оказывают влияние на степень поражения лёгких (по сравнению с лёгкими хомяков, которые не принимали препараты).

Через 6 сут после инфицирования в ткани лёгких хомяков, принимавших препарат AMND-1, патологические изменения не выявлены; AMND-1OL-3 — у 66,7% патологические изменения не выявлены, у 33,3% выявлены патологические очаговые воспалительные изменения; AMND-1X — у 66,7% выявлены очаговые изменения, у 33,3% патологические изменения не выявлены.

Проведены сравнительные исследования по оценке уровня вирусной нагрузки в органе-мишени у животных, принимавших химиопрепараты, и контрольной группы. Инфекционный титр вируса в гомогенате лёгких оценивали методом негативных колоний в культуре клеток Vero C1008 под твёрдым агаровым покрытием.

Соединение AMND-1 при применении по схеме экстренной профилактики однократно в течение 6 дней в суточной дозе 400 мг/кг не выявило активности в подавлении вирусной нагрузки в органе-мишени в течение всего срока наблюдения. При применении соединения AMND-1X на 3-и сутки после инфицирования ингибирование репродукции в лёгких составило 99,0%, на 6-е сутки — 72,0% (табл. 4).

Применение липосомальной формы соединения AMND-1 (AMND-1OL-3) в дозе 8 мг/кг способствует полному ингибированию репродукции вируса в лёгких — коэффициент ингибирования составил 100% в течение всего срока наблюдения.

Проведён сравнительный анализ влияния вируса SARS-CoV-2 на изменения в лёгких сирийских золотистых хомяков, принимавших AMND-1OL-3 в различных дозах, при пероральном инфицировании в дозе 5,5 lg БОЕ на животное по сравнению с инфицированными нелечеными и интактными животными.

При применении AMND-1OL-3 по схеме экстренной профилактики в суточной дозе 8 мг/кг у 33,3% животных патологические изменения в лёгких не выявлены, у 66,7% — выявлены незначи-

тельные очаговые воспалительные изменения. При использовании препарата в дозе 4 мг/кг и 2 мг/кг патологические изменения в лёгких были более выраженными — у 100% животных отмечены патологические очаговые воспалительные изменения. При применении препарата AMND-1OL-3 по лечебной схеме у 33,3% животных отмечена среднеочаговая пневмония, выявлены геморрагические очаги средних размеров, консистенция органа тестоватая; у 66,7% — отмечены патологические очаговые воспалительные изменения. Подобные патологические изменения лёгких были отмечены в контрольной группе инфицированных сирийских золотистых хомяков.

На 6-е сутки после заражения статистически значимого различия поражения лёгких животных различных групп (экстренная профилактика) не наблюдали. В лечебной группе животных отмечено снижение степени поражения лёгочной ткани. В контрольной группе патологоанатомическая картина поражения лёгких у животных преимущественно характеризовалась развитием среднеочаговой пневмонии.

Таким образом, в результате проведённых патологоанатомических исследований выявлено, что наиболее тяжёлые формы поражения лёгких регистрируются у нелеченных сирийских хомяков при заражении вирусом SARS-CoV-2 в дозе 5,5 lg БОЕ на 6-е сутки после инфицирования.

При некропии опытных и контрольных групп сирийских золотистых хомяков было показано, что выделения из естественных отверстий отсутствовали. Не отмечено нарушений в положении и размерах внутренних органов. Величина и форма сердца были без изменений. Мышца сердца была умеренно плотной, коричневатой окраски. Форма и величина печени была без изменений. Ткань была умеренно полнокровной. Размеры и форма селезёнки также были без изменений. Ткань селезёнки была умеренно плотной консистенции, тёмно-вишнёвого цвета.

Оценивали уровень накопления вируса в 10% суспензии гомогената лёгких инфицированных леченных и контрольных сирийских золотистых хомяков на 3-и и 6-е сутки после инфицирования.

Результаты оценки уровня инфекционного титра вируса SARS-CoV-2 в ткани лёгких представлены в табл. 5 и 6.

По данным трёх независимых опытов липосомальная форма химического соединения AMND-1OL-3 через 3-е суток после инфицирования при применении по схеме экстренной профилактики в дозе 8 мг/кг полностью подавляет размножение вируса в органе-мишени; в дозе 4 мг/кг — практически полностью подавляет размножение вируса в лёгких — на 99,996%; в дозе 2 мг/кг снижение накопления вируса составляет всего 35,3% (см. табл. 5).

При использовании соединения AMND-1OL-3 по схеме лечения (ударная доза через 8 ч после инфицирования 16 мг/кг и далее по 8 мг/кг в течение 5 дней) подавление репродукции вируса в лёгких на 3-и сутки после инфицирования отсутствовало.

По данным трёх независимых опытов липосомальная форма химического соединения AMND-1OL-3 через 6 сут после инфицирования при применении по схеме экстренной профилактики в дозе 8 мг/кг полностью подавляет размножение вируса в органе-мишени; в дозе 4 мг/кг — подавляет размножение вируса в лёгких на 61,8%; в дозе 2 мг/кг снижение накопления вируса составляет 61,2% (табл. 6).

При использовании соединения AMND-1OL-3 по схеме лечения (ударная доза через 8 ч после инфицирования 16 мг/кг и далее по 8 мг/кг в течение 5 дней) подавление репродукции вируса в лёгких составило 97,1%.

Таким образом, в результате проведённых исследований выявлено, что наиболее эффективно снижает накопление вируса в лёгких сирийских золотистых хомяков, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, липосомальная форма соединения AMND-1OL-3 при применении по схеме экстренной профилактики в дозах 8 мг/кг и 4 мг/кг. При применении препарата по лечебной схеме высокая эффективность выявлена в терминальной фазе наблюдения — 6-е сутки.

Проведён сравнительный анализ биохимических и гематологических показателей крови леченых и контрольных животных. Препараты AMND-1OL-3 и AMND-1X применяли перорально по схеме экстренной профилактики в суточной дозе 8 мг/кг и 400 мг/кг, соответственно. Для определения коэффициента лечебного действия провели оценку следующих показателей: вирусологические (степень поражения лёгкого, уровень вирусной нагрузки в лёгких), биохимические (активность аланин- и аспаратаминотрансферазы, креатинина, мочевины, креатинкиназы, лактатдегидрокиназы)

Таблица 5. Оценка уровня накопления вируса SARS-CoV-2 в лёгких сирийских золотистых хомяков при применении препарата через 3 сут после инфицирования
Table 5. Assessment of the level of accumulation of the SARS-CoV-2 virus in the lungs of Syrian golden hamsters when using the drug 3 days after infection

Препарат	Суточная доза препарата, мг/кг	Уровень накопления вируса в лёгких lg БОЕ/г, $\bar{X} \pm \delta_x$	Снижение накопления вируса в лёгких, Δ , lg, $\bar{X} \pm \delta_x$	Коэффициент ингибирования репродукции вируса, КИ, %, $\bar{X} \pm \delta_x$
AMND-1OL-3, экстренная профилактика	8	0,00±0,00	4,74±0,22	100,0±0,0
	4	0,10±0,00	4,64±0,72	99,996±0,01
	2	4,30±0,05	0,44±0,12	35,3±9,45
AMND-1OL-3, лечение	16/8	4,88±0,16	Отсутствует	0
Контроль (без препарата)	—	4,74±0,22	—	—

Таблица 6. Оценка уровня накопления вируса SARS-CoV-2 в лёгких сирийских золотистых хомяков при применении препарата через 6 суток после инфицирования
Table 6. Assessment of the level of accumulation of the SARS-CoV-2 virus in the lungs of Syrian golden hamsters when using the drug 6 days after infection

Препарат	Суточная доза препарата, мг/кг	Уровень накопления вируса в лёгких, $\bar{X} \pm \delta_x$	Снижение накопления вируса в лёгких, Δ , lg, $\bar{X} \pm \delta_x$	Коэффициент ингибирования репродукции вируса, КИ, %, $\bar{X} \pm \delta_x$
AMND-1OL-3, экстренная профилактика	8	0,00±0,00	3,83±0,04	100,0±0,0
	4	3,07±0,40	0,76±0,38	61,8±30,46
	2	3,14±0,38	0,72±0,36	61,2±30,46
AMND-1OL-3, лечение	16/8	1,51±0,80	2,32±0,81	97,07±2,22
Контроль (без препарата)	—	3,83±0,04	—	—

и гематологических (уровень лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов, соотношение сегменто- и палочкоядерных нейтрофилов, уровень молодых гранулоцитов).

Показано, что на 3-и сутки после инфицирования при экстренной профилактике препаратом AMND-1X статистически достоверных отличий от показателей крови интактных хомяков не выявлено. На 6-е и 10-е сутки после инфицирования отмечено статистически достоверное увеличение миелоцитов, появились юные гранулоциты, увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов, незначительное увеличение эозинофилов и моноцитов. Выявлено статистически достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с показателями для интактных животных. При этом по сравнению с контрольной группой животных в крови леченых животных не отмечена лимфопения, и выявлен статистически более низкий уровень палочкоядерных нейтрофилов.

Для инфицированных животных показатель индекса интоксикации (ИИ) по Кальф–Калифу и индекс ядерного сдвига (ИЯС) на 3-и сутки после инфицирования составил — 0,31 и 1,63, соответственно; на 6-е сутки: ИИ — 0,29, ИЯС — 1,9; на 10-е сутки: ИИ — 0,37, ИЯС — 1,5; для интактных: ИИ — 0,18, ИЯС — 0,27; для принимавших AMND-1X на 3-и сутки после инфицирования: ИИ — 0,18; ИЯС — 0,22; на 6-е сутки: ИИ — 0,30, ИЯС — 0,78; на 10-е сутки: ИИ — 0,19, ИЯС — 0,50. Выявлено увеличение в крови количества моло-

дых форм нейтрофилов, что говорит о ядерном сдвиге влево. Выявлен реактивный сдвиг (увеличение в крови содержания палочкоядерных нейтрофилов, появление юных форм, появление миелоцитов) на 6-е и 10-е сутки наблюдения. Появление такого сдвига не является неблагоприятным фактором течения инфекционного процесса.

При применении препарата AMND-1OL-3 на протяжении всего срока наблюдения значимых отличий в показателях лейкоцитарной формулы крови по сравнению с интактными животными не выявлено. Выявлен низкий уровень молодых нейтрофилов сопоставимый с уровнем, характерным для интактных животных. Для принимавших AMND-1OL-3 на 3-и сутки после инфицирования: ИИ — 0,16; ИЯС — 0,21; на 6-е сутки: ИИ — 0,12, ИЯС — 0,23; на 10-е сутки: ИИ — 0,21, ИЯС — 0,16 и соответствуют показателям для интактных сирийских золотистых хомяков.

На протяжении всего срока наблюдения применение препаратов AMND-1X и AMND-1OL-3 способствовало нормализации биохимических показателей крови сирийских золотистых хомяков (табл. 7 и 8).

По результатам рейтинговой оценки комплекса показателей индекс тяжести заболевания контрольной группы животных составил 1,000, при применении препарата AMND-1X — 0,635; коэффициент лечебного действия — 36,5%. При применении препарата AMND-1OL-3 индекс тяжести заболевания составил 0,115; коэффициент лечебного действия — 88,5%.

Таблица 7. Результаты изучения влияния препарата AMND-1X на тяжесть течения экспериментальной формы COVID-19 у сирийских золотистых хомяков, перорально инфицированных вирусом SARS-CoV-2

Table 7. Results of studying the effect of AMND-1X on the severity of the course of the experimental form of COVID-19 in Syrian golden hamsters orally infected with the SARS-CoV-2 virus

Показатель	До инфицирования	Контроль дозы инфицирования	Экстренная профилактика
Клинико-вирусологические показатели			
Накопление вируса в лёгких, Ig БОЕ/г, $X_{cp} \pm \sigma_x$	—	5,48±0,07	0
Степень поражения лёгких	—	2,0±0	0,7±0,3
Биохимические показатели			
Аланинаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	0,33±0,17	0,86±0,23	2,06±0,52
Аспаратаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	0,48±0,09	1,10±0,12	1,30±0,25
Лактатдегидрогеназа, Е/л	207,9±101,3	532,7±283,4	584,6±222,7
Креатинкиназа, Е/л	308,19±56,53	1303,21±46,61	153,89±16,88
Мочевина, мМ/л	5,94±0,11	8,00±0,17	8,40±0,63
Креатинин, мкМ/л	157,1±41,2	161,9±1,4	175,1±8,8
Гематологические показатели			
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	2,0±0,3	1,3±0,3	1,6±0,2
Миелоциты, %	0,3±0,3	3,7±0,3	3,3±1,3
Юные нейтрофилы, %	0,0±0,0	2,3±0,3	1,7±0,3
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,3±0,3	10,7±0,3	3,3±0,3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	19,0±0,6	9,3±0,3	19,3±0,9
Эозинофилы, %	1,0±0,6	1,7±0,3	1,3±0,3
Моноциты, %	1,0±0,0	2,0±0,0	0,7±0,3
Базофилы, %	0,7±0,8	3,0±0,0	1,0±0
Лимфоциты, %	75±0,6	67,0±0,0	72,7±2,9

Таблица 8. Результаты изучения влияния препарата AMND-1OL-3 на тяжесть течения экспериментальной формы COVID-19 у сирийских золотистых хомяков, перорально инфицированных вирусом SARS-CoV-2
Table 8. Results of studying the effect of AMND-1OL-3 on the severity of the course of the experimental form of COVID-19 in Syrian golden hamsters orally infected with the SARS-CoV-2 virus

Показатель	До инфицирования	Контроль дозы инфицирования	Экстренная профилактика
Клинико-вирусологические показатели			
Накопление вируса в лёгких, Ig БОЕ/г, $\bar{X}_{cp} \pm \sigma_x$	—	5,48±0,07	0
Степень поражения лёгких	—	2,0±0	0,6±0,1
Биохимические показатели			
Аланинаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	0,33±0,17	0,86±0,23	0,35±0,17
Аспартатаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	0,48±0,09	1,10±0,12	0,52±0,10
Лактатдегидрогеназа, Е/л	207,9±101,3	532,7±283,4	230,9±101,3
Креатинкиназа, Е/л	308,19±56,53	1303,21±46,61	310,19±56,53
Мочевина, мМ/л	5,94±0,11	8,00±0,17	6,00±0,10
Креатинин, мкМ/л	157,1±41,2	161,9±1,4	158,3±31,2
Гематологические показатели			
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	2,0±0,3	1,3±0,3	1,9±0,2
Миелоциты, %	0,3±0,3	3,7±0,3	0,0±0,0
Юные нейтрофилы, %	0,0±0,0	2,3±0,3	0,0±0,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,3±0,3	10,7±0,3	3,0±0,0
Сегментоядерные нейтрофилы, %	19,0±0,6	9,3±0,3	19,3±0,3
Эозинофилы, %	1,0±0,6	1,7±0,3	1,0±0,6
Моноциты, %	1,0±0,0	2,0±0,0	1,0±0,0
Базофилы, %	0,7±0,8	3,0±0,0	0,7±0,8
Лимфоциты, %	75±0,6	67,0±0,0	75,0±0,3

Заключение

В культуре клеток Vero Cl008 соединения AMND-1 и AMND-1X в широком диапазоне концентраций (12,5–50,0 мкг/мл) практически полностью подавляют репродукцию вируса SARS-CoV-2, ХТИ составил 29,4.

Изучение активности препаратов AMND-1X и AMND-1OL-3 на сирийских золотистых хомяках, перорально инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант В, в дозе 5×10^5 БОЕ, показало, что применение AMND-1OL-3 оказывает высокую протективную эффективность.

По комплексу клинико-вирусологических, биохимических и гематологических показателей рассчитаны индекс тяжести течения заболевания (ИТЗ) и коэффициент лечебного действия (КЛД). Для AMND-1X: ИТЗ — 0,635; КЛД — 36,5%; для AMND-1OL-3: ИТЗ — 0,115; КЛД — 88,5%.

Препарат AMND-1 в липосомальной форме (AMND-1OL-3 AMND-1OL-3) выявил значительно большую протективную активность, чем в виде порошкообразной субстанции. Резюмируя изложенное можно заключить, что из всех изученных соединений высокую противовирусную активность выявил препарат AMND-1OL-3.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Логинова С. Я. — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, написание текста, обработка материала, редактирование; Щукина В. Н. — сбор и обработка материала, статистический анализ; Савенко С. В. — сбор и обработка материала; Рубцов В. В. — сбор и обработка материала; Кутаев Д. А. — концепция исследования, написание текста; Борисевич С. В. — концепция исследования, написание текста, редактирование; Ковтун В. А. — редактирование; Мосин Н. И. — синтез препарата, редактирование; Мурадов М. М. — синтез препарата; Беляев А. С. — синтез препарата; Предтеченский А. Б. — сбор данных литературы.

Funding. The study had no sponsorship.

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

Contribution. Loginova S. Ya. — research concept and design, literature data collection, material collection and processing, text writing, text editing; Shchukina V. N. — material collection and processing, text writing, statistic analysis; Savenko S. V. — material collection and processing; Rubtsov V. V. — material collection and processing; Borisevich S. V. — text writing, text editing; Kutayev D. A. — research concept, text writing, Koltun V. A. — text editing, Mosin N. I. — drug synthesis, text editing, Muradov M. M. — drug synthesis, Belyaev A. S. — drug synthesis, Predtechensky A. B. — literature data collection.

Литература/References

- COVID-19 cases worldwide. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed on 29 Mar 2020.
- Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Habibzadeh P., Stoneman E. K. The novel coronavirus: a Bird's eye view. *Int J Occup Environ Med.* 2020; 11: 65–71. doi: 10.15171/ijoem.2020.1921.
- Jacobs J., Grum-Tokars V., Zhou Y. *et al.* Discovery, synthesis, and structure-based optimization of a series of N-(tert-butyl)-2-(N-arylamido)-2-(pyridin-3-yl) acetamides (ML188) as potent noncovalent small molecule inhibitors of the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease. *J Med Chem.* 2013; 56: 534–546. doi: 10.1021/jm301580n.
- Xue X., Yu H., Yang H. *et al.* Structures of two coronavirus main proteases: implications for substrate binding and antiviral drug design. *J Virol.* 2008; 82: 2515–2527. doi: 10.1128/JVI.02114-07.
- Zhang J., Pettersson H. I., Huitema C. *et al.* Design, synthesis, and evaluation of inhibitors for severe acute respiratory syndrome 3C-like protease based on phthalhydrazide ketones or heteroaromatic esters. *J Med Chem.* 2007; 50: 1850–1864. doi: 10.1021/jm061425k.
- Jain R. P., Pettersson H. I., Zhang J. *et al.* Synthesis and evaluation of keto-glutamine analogues as potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome 3CLpro. *J Med Chem.* 2004; 47: 6113–6116. doi: 10.1021/jm0494873.
- Lee H., Lei H., Santarsiero B. D., Gatuz J. L. *et al.* Inhibitor recognition specificity of MERS-CoV papain-like protease may differ from that of SARS-CoV. *ACS Chem Biol.* 2015; 10: 1456–1465. doi: 10.1021/cb500917m.
- Lee H., Cao S., Hevener K. E. *et al.* Synergistic inhibitor binding to the papain-like protease of human SARS coronavirus: mechanistic and inhibitor design implications. *ChemMedChem.* 2013; 8: 1361–1372. doi: 10.1002/cmdc.201300134.
- Ghosh A. K., Takayama J., Aubin Y. *et al.* Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of a series of novel and reversible inhibitors for the severe acute respiratory syndrome-coronavirus papain-like protease. *J Med Chem.* 2009; 52: 5228–5240. doi: 10.1021/jm900611t.
- Ghosh A. K., Gong G., Grum-Tokars V. *et al.* Design, synthesis and antiviral efficacy of a series of potent chloropyridyl ester-derived SARSCoV 3CLpro inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008; 18: 5684–5688. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.08.082.
- Ghosh A. K., Xi K., Johnson M. E., Baker S. C., Mesecar A. D. Progress in anti-SARS coronavirus chemistry, biology and chemotherapy. *Annu Rep Med Chem.* 2007; 41: 183–196. doi: 10.1016/S0065-7743(06)41011-3.
- Ghosh A. K., Xi K., Grum-Tokars V. *et al.* Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of peptidomimetic SARS-CoV 3CLpro inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007; 17 (21): 5876–5880. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.08.031.
- Ghosh A. K., Xi K., Ratia K. *et al.* Design and synthesis of peptidomimetic severe acute respiratory syndrome chymotrypsin-like protease inhibitors. *J Med Chem.* 2005; 48: 6767–6771. doi: 10.1021/jm050548m.
- Ratia K., Pegan S., Takayama J. A noncovalent class of papain-like protease/deubiquitinase inhibitors blocks SARS virus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105: 16119–16124. doi: 10.1073/pnas.0805240105.
- Hattori S.-I., Higshi-Kuwata N., Raghavaiah J. *et al.* GRL-0920, an indole chloropyridinyl ester, completely blocks SARS-CoV-2 infection. *mBio.* 2020; 11 (4): e01833–20. doi: 10.1128/mBio.01833-20.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России, 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Moscow: FGBU «NTsESMP» Minzdravotsrazvitiya Rossii, 2012. (in Russian)]
- Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Ленинград: Медгиз., 1962; 180. [Ashmarin I. P., Vorob'ev A. A. Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh. Leningrad: Medgiz., 1962; 180. (in Russian)]

Поступила / Received 03.04.2024

Принята в печать / Accepted 10.06.2024

Информация об авторах

Логина Светлана Яковлевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6732-8404

Щукина Вероника Николаевна — к. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5461-3641

Савенко Сергей Владимирович — научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5175-916X

Рубцов Владимир Васильевич — к. в. н., научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4387-0367

Кутаев Дмитрий Анатольевич — к. б. н., заместитель начальника института, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9009-4909

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, академик РАН РФ, начальник института ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6742-3919

Ковтун Виктор Александрович — к. х. н., начальник ФГБУ «27 Научный центр» Минобороны России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0003-5870-967X

Мосин Никита Игоревич — к. т. н., начальник управления, ФГБУ «27 Научный центр» Минобороны России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0001-4423-6336

About the authors

Svetlana Ya. Loginova — D. Sc. in Biology, Leading Researcher at the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0001-6732-8404. eLibrary Spin: 8764-7946

Veronika N. Schukina — Ph. D. in Biology, Researcher at the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0002-5461-3641. eLibrary Spin: 1504-4433

Sergey V. Savenko — Researcher at the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0002-5175-916X. eLibrary Spin: 6353-7075

Vladimir V. Rubtsov — Ph. D. in Veterinary Sciences, Researcher at the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 2ФГБУ «27 Научный центр» Минобороны России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4387-0367

Kutayev Dmitry A. — Ph. D. in Biology, Deputy Head of the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9009-4909

Sergey V. Borisovich — D. Sc. in Biology, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0002-6742-3919. eLibrary Spin: 5753-3400

Viktor A. Kovtun — Ph. D. in Chemistry, Head of the 27th Science Center of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0003-5870-967X

Nikita I. Mosin — Ph. D. in Technical Sciences, Department Chief, 27th Science Center of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0001-4423-6336

Мурадов Михаил Михайлович — к. х. н., начальник отдела, ФГБУ «27 Научный центр» Минобороны России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0001-6663-4642

Волков Виталий Леонардович — к. х. н., заместитель начальника отдела, начальник отдела, ФГБУ «27 Научный центр» Минобороны России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0006-7933-4522

Беляев Артур Сергеевич — к. х. н., начальник лаборатории, начальник отдела, ФГБУ «27 Научный центр» Минобороны России, Москва, Россия. ORCID ID: 00009-0003-7269-1533

Предтеченский Александр Борисович — д. б. н., старший научный сотрудник, начальник отдела, ФГБУ «27 Научный центр» Минобороны России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0002-2236-5572

Mikhail M. Muradov — Ph. D. in Chemistry, Department Head, 27th Science Center of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0001-6663-4642

Vitaly L. Volkov — Ph. D. in Chemistry, Department Deputy Head, Department Head, 27th Science Center of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0006-7933-4522

Artur S. Belyaev — Ph. D. in Chemistry, Head of the Laboratory, 27th Science Center of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 00009-0003-7269-1533

Alexander B. Predtechensky — D. Sc. in Biology, Senior Researcher, Department Head, 27th Science Center of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0002-2236-5572