

Исследование антивирусной активности адамантансодержащих химических соединений

И. И. ЛЮБИМОВ¹, *Е. И. ИСАЕВА², Е. Н. ВЕТРОВА², А. В. ЛАВРОВА¹,
Н. М. ГРЕЦКАЯ³, И. В. СЕРКОВ⁴, В. В. БЕЗУГЛОВ³, Г. А. ГАЛЕГОВ²

¹ ООО Gurus BioPharm, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН», Москва, Россия

⁴ ФГБУН «Институт физиологически активных веществ РАН», Черноголовка, Московская обл., Россия

Study of the Antiviral Activity of Adamantane-Containing Chemical Compounds

IGOR I. LYUBIMOV¹, *ELENA I. ISAEVA², ELIZAVETA N. VETROVA²,
ALINA V. LAVROVA¹, NATALIA M. GRETSKAYA³, IGOR V. SERKOV⁴,
VLADIMIR V. BEZUGLOV³, GEORGY A. GALEGOV²

¹ Gurus BioPharm, Moscow, Russia

² National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia

³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russia

⁴ Institute of Physiologically Active Compounds of the RAS, Chernogolovka, Moscow region, Russia

Резюме

Гриппозная и коронавирусная инфекции являются особо опасными, вызывая пандемии и клинические осложнения со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем и обострение хронических заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические обструктивные бронхопневмонии и т. п.), что может стать причиной отсроченной смерти, особенно у детей до двух лет, пожилых людей и лиц с ослабленным здоровьем. Цель настоящего исследования — поиск соединений эффективных в отношении этих двух актуальных вирусов, обладающих постоянной эпидемической активностью — вируса гриппа и бетакоронавируса среди новых производных адамантана, содержащих NO-донорный фрагмент или остаток дофамина. Определение цитотоксичности и противовирусной активности соединений на клеточных линиях, перmissive для вируса гриппа и бетакоронавируса. Изучена противовирусная активность 6 производных адамантана в отношении штаммов вируса гриппа (H1N1) и бетакоронавируса. Установлено, что NO-донорное производное сукцината аминоксидантанана и дофаминовое производное адамантанбензойной кислоты обладали наибольшей способностью подавлять развитие вируса гриппа с химиотерапевтическим индексом выше 60. Перспективных соединений в отношении бетакоронавируса выявлено не было.

Ключевые слова: вирус гриппа; бетакоронавирус; производные адамантана; противовирусная активность

Для цитирования: Любимов И. И., Исаева Е. И., Ветрова Е. Н., Лаврова А. В., Грецкая Н. М., Серков И. В., Безуглов В. В., Галегов Г. А. Исследование антивирусной активности адамантансодержащих химических соединений. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 7–8: 19–23. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-19-23>.

Abstract

Influenza and coronavirus infections are especially dangerous due to being capable of causing pandemics and clinical complications in the nervous and cardiovascular systems, as well as exacerbation of chronic diseases (diabetes mellitus, heart failure, chronic obstructive bronchopneumonia, etc.), which can cause delayed death, especially in children under two years of age, the elderly, and individuals with poor health. The aim of the study was to search for compounds effective against these two topical viruses which possess constant epidemic activity — influenza virus and betacoronavirus — among new adamantane derivatives containing a NO-donor fragment or a dopamine residue. Another purpose of the study was determination of cytotoxicity and antiviral activity of compounds on cell lines permissive for influenza virus and betacoronavirus. The antiviral activity of 6 adamantane derivatives against strains of the influenza virus (H1N1) and betacoronavirus was studied. It was established that the NO-donor derivative of aminoadamantane succinate and the dopamine derivative of adamantanebenzoic acid had the greatest ability to suppress the development of the influenza virus with a chemotherapeutic index above 60. No promising compounds against betacoronavirus were identified.

Keywords: influenza virus; betacoronavirus; adamantane derivatives; antiviral activity

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Гамалеи, д. 18, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, г. Москва, Россия, 123098.
E-mail: immunol.lab@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 18 Gamalei st., National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, 123098 Russian Federation. E-mail: immunol.lab@mail.ru

Введение

Респираторные вирусные заболевания, вызванные вирусами гриппа и коронавирусом, являются наиболее актуальными инфекциями в настоящее время, вызывая тяжёлую патологию нервной и сердечно-сосудистой систем. Периодически появляющиеся новые пандемические штаммы, к которым отсутствует популяционный иммунитет, превращают грипп и коронавирус в особо опасные инфекции [1–4].

Среди представителей семейства коронавирусов патогенными для человека являются два рода Alphacoronavirus (NL63, 229E) и Betacoronavirus (OC43, новое наименование — BetaCoV1 (2014), HKU1, SARS-CoV, MERS CoV). Основными клетками-мишенями для коронавирусов являются эпителиальные клетки дыхательных путей и макрофаги, имеющие на своей поверхности рецепторы, с которыми взаимодействует поверхностный S-белок вируса. Коронавирусы, индуцируя слияние клеток, оказывают сильное воздействие на проницаемость мембран клеток, что приводит к нарушению водно-солевого баланса и транспорта белков. Также, обладая способностью к индукции апоптоза, данные возбудители вызывают некроз поражённых тканей, обуславливая образование у пациентов после выздоровления фиброзных рубцов в лёгких. Пандемический потенциал бета-коронавируса проявился в 2019 г., поскольку в человеческой популяции полностью отсутствовал иммунитет к появившемуся варианту [5].

Вирусы гриппа типа А подразделяются на подтипы на основе различных комбинаций восемнадцати вариантов гемагглютиниона и одиннадцати вариантов нейраминидазы. Три подтипа А (H1N1), А (H2N2) и А (H3N2) циркулируют в человеческой популяции. Эти вирусы вместе с вирусами гриппа В являются этиологическими факторами ежегодных эпидемий различной степени тяжести. Регулярно появляются штаммы гриппа с «новыми» антигенными свойствами. Если изменение является достаточным, чтобы преодолеть уже существующий иммунитет у населения, вирус способен вызывать эпидемии.

Перечисленные особенности определяют трудности создания эффективных противовирусных препаратов. Известно два класса препаратов, ингибирующих М2 белок или активность вирусной нейраминидазы (NA) вирусов гриппа. Ингибиторы первого класса — производные адмантана (амантадин и римантадин) — действуют против гриппа А (но не В). Препараты, ингибирующие NA — занамивир и тамифлу (Осельта-

мивир). К бета-коронавирусу широкий поиск эффективных соединений только начинается, находясь в развитии.

Формирование лекарственной устойчивости вирусов к препаратам, которое имело место в случае с амантадином и римантадином, также диктует необходимость получения аналогов используемых в медицинской практике лекарственных средств.

Цель исследования — поиск соединений эффективных в отношении этих двух актуальных вирусов, обладающих постоянной эпидемической активностью — вируса гриппа и бета-коронавируса среди новых производных адмантана, содержащих NO-донорный фрагмент или остаток дофамина.

Материал и методы

Исходные аминокислоты, адмантан, адмантанкарбоновая и адмантанбензойная кислоты предоставлены д. х. н. И. В. Серковым, (ФГБУН Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка).

В работе использованы химические соединения NMG1120; Lav060; NMG1118; NMG1107; NMG 1110; IVS-a01 с исходной концентрацией 20 мМ. Соединения Lav060, NMG1107, NMG 1110 и IVS-a01 являются производными адмантана, NMG1120, NMG1118 — производные мемантина (рис. 1).

Соединения LAV060, NMG 1107, NMG 1110, NMG 1118, NMG 1120 были синтезированы в лаборатории оксипиринов ИБХ РАН, после хроматографической очистки их чистота составляла не менее 97%, для экспериментов были приготовлены 20 мМ растворы веществ в DMSO.

Культуры клеток. МДСК — эпителиальные клетки почки шпангеля, перmissive для вируса гриппа. Линия клеток Vero — эпителиальные клетки почки африканской зелёной мартышки (*Chlorocebus aethiops*), перmissive для бета-коронавируса. Культуры клеток получены из Государственной коллекции клеточных культур Института вирусологии им. Д. И. Ивановского Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава РФ. Культуры клеток МДСК выращивали с использованием ростовой среды Игла MEM и культуру клеток Vero — с использованием ростовой среды DMEM с 10% эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиками.

Вир. В работе использовали вирус гриппа А/California/04/09 (H1N1), адаптированный к размножению на клеточной линии МДСК и авторский штамм коронавируса HCoV-R ГКВ № 2431 (Государственная коллекция вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» п/р НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздрава России). Вирусосодержащий материал представлял собой культуральную жидкость, собранную из заражённых клеток. Инфекционный титр вируса гриппа А/California/04/09 (H1N1) 6,0 lg ТЦИД₅₀, бета-коронавируса — 4,0 lg ТЦИД₅₀. В работе использовали 3-дневный монослой перевиваемой клеточной линии, выращенный на соответствующей среде с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), L-глутамин и антибиотиков — 150 ед/мл пенициллина и 150 ед/мл стрептомицина [6].

Цитотоксичность соединений для клеточных линий. Токсичность исследуемых химических соединений оценивали по снижению жизнеспособности клеток МДСК и Vero в МТТ-тесте [7]. Монослой клеток культивировали в присутствии исследуемых субстанций в концентрациях в течение 72 ч при

37°C. Для каждой субстанции по 4 пробы на каждую концентрацию. Концентрацию субстанций, при которой оптическая плотность (ОП) была в 2 раза меньше ОП для контрольных клеток при отсутствии исследуемых субстанций принимали за 50% цитотоксическую концентрацию (ЦД₅₀).

Противовирусная активность соединений. Противовирусную активность химических соединений оценивали микрометодом по их способности защищать инфицированные клетки от гибели путём предотвращения развития вирусиндуцированного цитопатического эффекта (ЦД₅₀, СС₅₀) и подавления репродукции вируса, определяемой титрованием инфекционной активности вируса на перmissiveй клеточной линии.

Монослой клеточной культуры, выращенный в пластиковых 96-луночных планшетах (Corning, USA), инфицировали с множественностью 0,1 lg ТЦИД₅₀. Продолжительность инкубации составила 24 ч для вируса A/California/04/09 (H1N1) и 48 ч для HCoV-R при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и 98% влажности, при этом в контроле вируса развивался 95–100% ЦПИЭ клеток. Эффективность соединения количественно выражали как ЦД₅₀ — концентрация соединения, ингибирующая развитие вирусиндуцированного ЦПИЭ на 50% [8].

Снижение уровня накопления вируса определяли по формуле (ΔlgТЦИД₅₀):

$$A = A_k - A_o,$$

где: A_k — уровень накопления вируса при культивировании без внесения в питательную среду изучаемого препарата (lg ТЦИД₅); A_o — уровень накопления вируса при культивировании с внесением в питательную среду изучаемого препарата (lg ТЦИД₅).

Коэффициент ингибирования (КИ) или индекс защиты в процентах определяли по стандартной формуле:

$$КИ = [(A_k - A_o) / A_k] \times 100.$$

Химиотерапевтический индекс (ХТИ). Противовирусное действие соединения определяли по формуле:

$$ЦД_{50}/СС_{50},$$

где: ЦД₅₀ — цитотоксическая доза, при которой погибает 50% неинфицируемых клеток под влиянием препарата в разведении при контакте 72 ч; СС₅₀ — концентрация препарата, ингибирующая вирусную активность на 50%.

Определение инфекционного титра вируса. Определение инфекционного титра вируса проводили путём внесения 10-кратных разведений вирусосодержащей пробы (супернатант культуры клеток) на подготовленный монослой клеток. Адсорбцию вируса проводили в течение 1 ч при 37°C, в атмосфере 5% CO₂. Контроли вируса и культуры клеток культивировали в той же среде. Планшеты инкубировали в термостате с 5% CO₂ в течение 24 ч при 37°C для вируса A/California /04/09 (H1N1) и 48 ч для HCoV-R. Для каждого разведения изучаемой пробы использовали четыре лунки планшета. Расчёт инфекционного титра вируса проводили по методу Рида и Менча [9]. Титр вируса выражали в lg ТЦИД₅₀/мл [10].

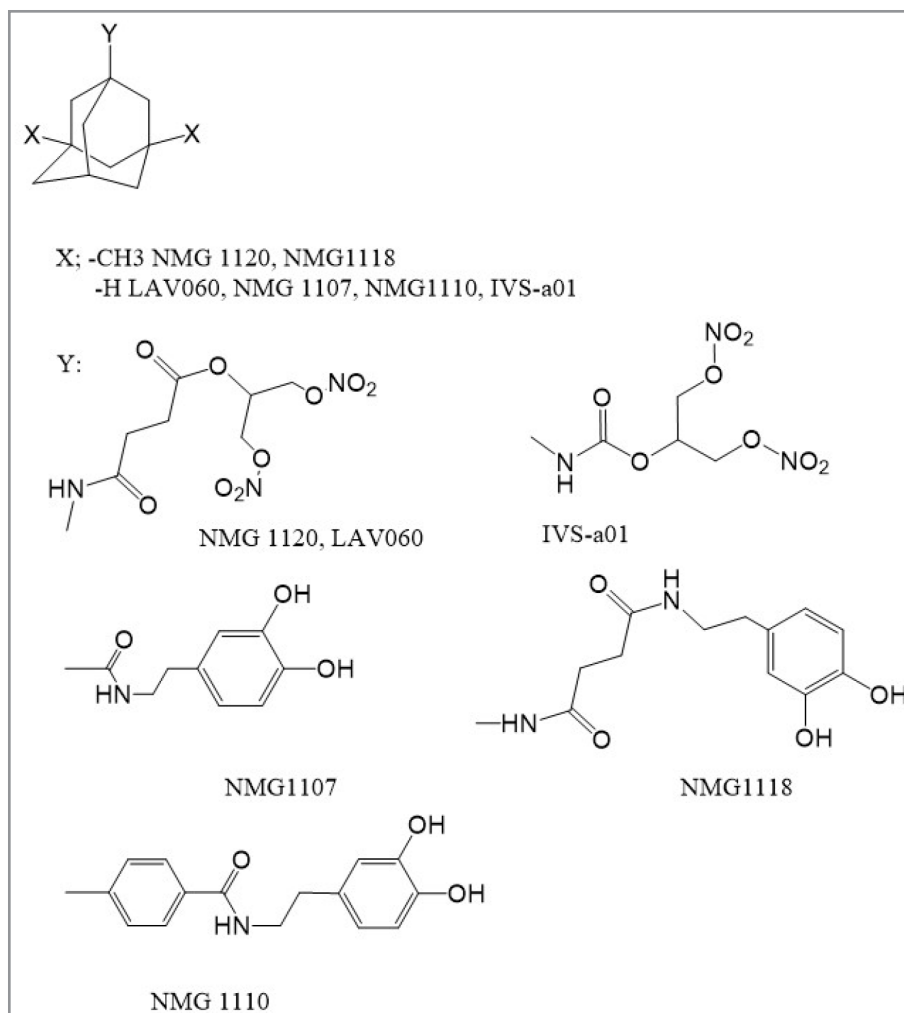


Рис. 1. Структуры производных адамантана, использованных для оценки противовирусной активности.

Fig. 1. Structures of adamantane derivatives used to evaluate antiviral activity.

Статистический анализ результатов проведён с применением ПО Microsoft Excel. Достоверность различий рассчитывали с помощью критерия Стьюдента; различия считали достоверными при $p \leq 0,05$, высокодостоверными при $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$.

Результаты

При исследовании цитотоксического действия исследуемых соединений в диапазоне концентраций от 10 до 0,039 мМ установлено, что они обладали цитотоксическими свойствами в миллимолярной концентрации. Наименее токсическими для клеток МДСК оказались вещества NMG1120, Lav060, NMG1107, NMG 1110. Так, их цитотоксический эффект (ЦД₅₀) в исследуемом диапазоне концентраций был равен 10 мМ для Lav060, NMG1107 и NMG 1110, 5 мМ для NMG1120 (табл. 1). Соединения IVS-a01 и NMG1118 оказались токсичными для клеток в концентрациях 0,157 мМ.

Исследование противовирусной активности соединений на модели вируса гриппа A/California/

04/09 (H1N1), в культуре клеток МДСК приведены в табл. 1. Соединения Lav060 и NMG1110 проявляют высокую противовирусную активность при концентрации 0,157 мМ и ХТИ 63,7.

Соединения NMG1120 и NMG1107 способны ингибировать развитие вирусосодержащего ЦПД, индуцированное вирусом гриппа с более низким эффектом. ХТИ в этом случае составил 2,0 при невысокой концентрации соединений.

Результаты исследования репродукции вируса гриппа под влиянием соединений представлены на рис. 2, из которого видно, что наиболее активно снижают инфекционный титр вируса соединения Lav060 в концентрации 0,157 мМ на $2,5 \lg \pm 0,38$ и соединение NMG 1110 на $2,0 \lg \pm 0,52$ ТЦИД₅₀. При этом производные адамантана IVS-a01 и NMG1118 — не проявили значимой противовирусной активности на данном штамме вируса гриппа.

При изучении активности соединений в отношении сезонного бетакоронавируса при заражении клеток с множественностью инфицирования 0,1ТЦИД₅₀ противовирусная активность установлена у двух препаратов Lav060 и NMG1118 с низкой эффективностью с ХТИ только 2,0 (табл. 2).

Исследуемые соединения NMG1120; NMG1107; NMG 1110; IVS-a01 не обладали способностью снижать инфекционный титр бетакоронавируса в культуре клеток Vero в диапазоне изучаемых концентраций.

Таким образом, были исследованы 6 новых производных адамантана в отношении актуальных вирусов гриппа и сезонного бетакоронавируса, которые обладают постоянной эпидемиологической активностью. Установлено, что субстанции Lav060 и NMG1118 проявляют высокую противогриппозную активность при концентрации 0,157 мМ и ХТИ 63,7. В отношении бетакоронавируса противовирусная активность указанных веществ проявлялась с низкой эффективностью (ХТИ = 2,0) соединения. Lav060 и NMG1118 слабо снижали репродукцию бетакоронавируса в культуре клеток Vero. Соединения NMG1120, NMG1107 и IVS-a01 способны ингибировать развитие ЦПД, индуцированное вирусом гриппа, с более низким эффектом. ХТИ в этом случае составил 2,0 при максимальной концентрации соединений.

Таблица 1. Противовирусная активность соединений на модели гриппа A/California/04/09 (H1N1) в культуре клеток МДСК

Table 1. Antiviral activity of the compounds in the influenza A/California /04/09 (H1N1) model in MDCK cell culture.

Химическое соединение	ЦД ₅₀ , мМ	СС ₅₀ , мМ	ХТИ
NMG1120	5	2,5	2
Lav060	10	0,157	63,7
NMG1107	10	5	2
NMG 1110	10	0,157	63,7

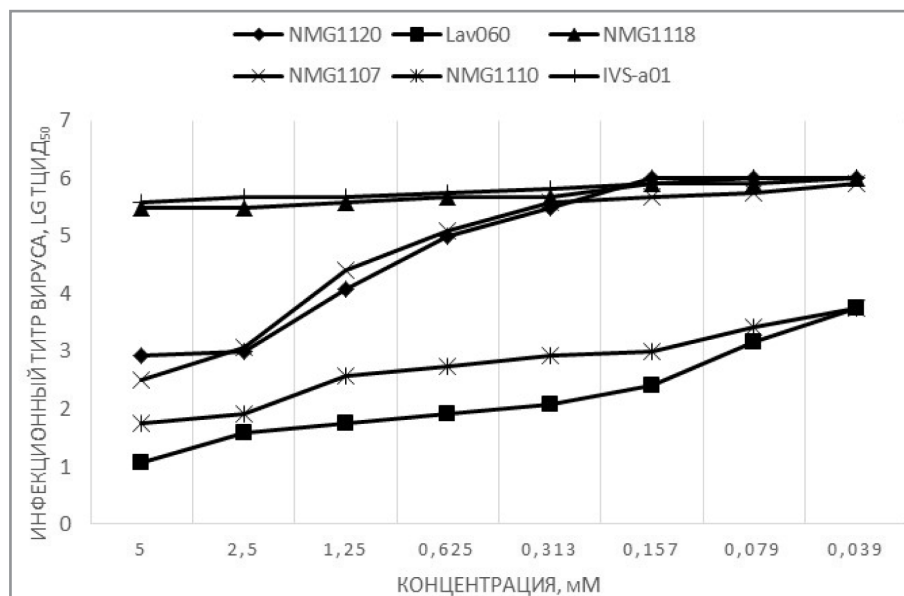


Рис. 2. Инфекционный титр вируса гриппа A/California/04/09 (H1N1) в культуре клеток МДСК под действием препаратов.

Fig. 2. Infectious titer of influenza virus A/California /04/09 (H1N1) in MDCK cell culture after being exposed to the medication.

Таблица 2. Исследование соединений на модели бетакоронавируса в культуре клеток Vero

Table 2. Study of compounds in the betacoronavirus model in the Vero cell culture.

Препарат	ЦД ₅₀ , мМ	СС ₅₀ , мМ	ХТИ
Lav060	1,25	0,625	2
NMG1118	0,313	0,157	2

КЛЮЧЕНИЕ

Среди группы производных адамантана были выявлены два соединения, представляющие собой NO-донорное производное сукцината аминокислоты адамантана (Lav060) и дофаминовое производное адамантанбензойной кислоты (NMG1110), обладающие способностью ингибировать инфекционную активность штамма вируса гриппа H1N1 с высоким химиотерапевтическим эффектом. В отношении бетакоронавируса все исследованные соединения проявили очень низкую активность.

Дальнейшие исследования этих новых веществ позволят более детально определить механизм их активности и наметить пути дальнейшей модификации структуры с целью повышения противовирусной активности.

Литература/References

1. Clementi N., Ghosh S., De Santis M., Castelli M., Criscuolo E., Zannoni I. et al. Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury. Clin Microbiol Rev. 2021; 34 (3): e00103–20. Published 2021 Mar 31. doi: 10.1128/CMR.00103-20.
2. Lafond K.E., Porter R.M., Whaley M.J., Suizan Z., Ran Z., Aleem M.A. et al. Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2021; 18 (3): e1003550. Published 2021 Mar 1. doi: 10.1371/journal.pmed.1003550.
3. Rath B., Conrad T., Myles P., Alchikh M., Ma X., Hoppe C. et al. Influenza and other respiratory viruses: standardizing disease severity in surveillance and clinical trials. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017; 15 (6): 545–568. doi:10.1080/14787210.2017.1295847.
4. Al-Romaihi H.E., Smatti M.K., Al-Khatib H.A., Coyle P.V., Ganesan N., Na-deem S. et al. Molecular epidemiology of influenza, RSV, and other respiratory infections among children in Qatar: A six years report (2012–2017). Int J Infect Dis. 2020; 95: 133–141. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.008.
5. Flerlage T., Boyd D.F., Meliopoulos V., Thomas P.G., Schultz-Cherry S. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. Nat Rev Microbiol. 2021; 19 (7): 425–441. doi: 10.1038/s41579-021-00542-7.
6. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol Meth. 1983; 65: 55–56. doi:10.1016/0022-1759(83)90303-4.
7. Sawamura R., Sun Y., Yasukawa K., Shimizu T., Watanabe W., Kurokawa M. Antiviral activities of diarylheptanoids against influenza virus *in vitro*. J Nat Med. 2010 Jan; 64 (1): 117–20. doi: 10.1007/s11418-009-0372-2.
8. Einfeld A.J., Neumann G., Kawaoka Y. Influenza A virus isolation, culture and identification. Nat Protoc. 2014 Nov; 9 (11): 2663–2681. doi: 10.1038/nprot.2014.180.
9. Ребров О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва. «МедиаСфера». 2000; 312. [Rebrov O. Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moskva. «MediaSfera». 2000; 312. (in Russian)]
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией Р. У. Хабриева. 2-е изд., М.: «Медицина». 2012; 832. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyh farmakologicheskikh veshchestv / Ed. R. U. Habrieva. 2-e izd., Moscow, Medicina. 2012; 832. (in Russian)]

Информация об авторах

Любимов Игорь Иванович — генеральный директор, Gurus BioPharm, Москва, Россия

Исаева Елена Ивановна — к. б. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2523-0692. eLIBRARY SPIN-код: 85833

Ветрова Елизавета Николаевна — научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1902-5278. eLIBRARY SPIN-код: 1036027

Лаврова Алина Викторовна — научный сотрудник, Gurus BioPharm, Москва, Россия

Грецкая Наталья Михайловна — к. х. н., старший научный сотрудник, ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1332-9396. eLIBRARY SPIN-код: 94106

Серков Игорь Викторович — д. х. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт физиологически активных веществ РАН», Черноголовка, Московская обл. ORCID: 0000-0001-5265-0329. eLIBRARY SPIN-код: 45228

Безуглов Владимир Виленович — д. х. н., главный научный сотрудник, профессор, ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8439-8607. eLIBRARY SPIN-код: 45227

Галегов Георгий Артемьевич — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6162-1650. eLIBRARY SPIN-код: 79135

About the authors

Igor I. Lyubimov — General Director, Gurus BioPharm, Moscow, Russia

Elena I. Isaeva — Ph. D. in biology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2523-0692. eLIBRARY SPIN: 85833

Elizaveta N. Vetrova — Researcher, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1902-5278. eLIBRARY SPIN: 1036027

Alina V. Lavrova — Researcher, Gurus BioPharm, Moscow, Russia

Natalia M. Gretskeya — Ph. D. in chemistry, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1332-9396. eLIBRARY SPIN: 94106

Igor V. Serkov — D. Sc. in chemistry, Institute of Physiologically Active Compounds of the RAS, Chernogolovka, Moscow region, Russia. ORCID: 0000-0001-5265-0329. eLIBRARY SPIN: 45228

Vladimir V. Bezuglov — D. Sc. in chemistry, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8439-8607. eLIBRARY SPIN: 45227

Georgy A. Galegov — D. Sc. in medicine, Professor, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6162-1650. eLIBRARY SPIN: 79135