



¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова (Институт полиомиелита)

Перспективы применения комбинированных препаратов лизоцима при COVID-19

А.В. Горелов, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН^{1,2}, Д.В. Усенко, д.м.н.¹, Л.П. Антонова³, Л.И. Козловская, к.б.н.³, Е.Ю. Шустова³, В.П. Волок³

Адрес для переписки: Денис Валерьевич Усенко, dusenko@rambler.ru

Горелов А.В., Усенко Д.В., Антонова Л.П. и др. Перспективы применения комбинированных препаратов лизоцима при COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 24. С. 12–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-24-12-17

*По данным статистики, 81% случаев заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19 протекает в легкой или среднетяжелой форме. На текущий момент основная часть обращений к врачу общей практики приходится на пациентов с такой формой заболевания. Трудности, с которыми сталкиваются врачи-терапевты во время пандемии, связаны с поиском оптимальной терапии вследствие постепенного накопления знаний о новом РНК-содержащем вирусе. В статье приведены данные исследования противовирусной активности препарата Лизобакт Комплит® *in vitro* на культуре клеток Vero. Исследования предыдущих лет подтверждают противовирусное, противовоспалительное, укрепляющее местный иммунитет действие лизоцима гидрохлорида, противовирусное действие цетилпиридиния хлорида – компонентов, входящих в состав препарата Лизобакт Комплит® (в форме дозированного спрея для местного применения). Результаты данного исследования *in vitro* подтвердили противовирусную активность препарата при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, что делает перспективным его включение в схему комплексной терапии пациентов с COVID-19. Дано теоретическое обоснование практического применения препарата. Авторы надеются, что представленные данные будут полезны врачам при оказании медицинской помощи больным коронавирусной инфекцией.*

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, лизоцим, цетилпиридиний

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции 2019–2021 гг., причиной которой стал коронавирус SARS-CoV-2 (coronavirus disease – 2019 [1]), продолжается уже более 1,5 лет и характеризуется периодическими волнами заболевания во всем мире, что обусловлено высокой мутагенностью и контагиозностью нового РНК-содержащего вируса. Контагиозность характеризуется репродуктивным числом – числом вторичных случаев заражения, вызванных одним инфицированным человеком, и оценивается для коронавируса как 2,2 [2]. Для сравнения: сезон-

ный грипп обычно имеет репродуктивное число около 1,3 [3].

В конце 2019 г. в китайском городе Ухань были выявлены лица с симптомами острого респираторного заболевания, сегодня известного как коронавирусная инфекция – 2019 (COVID-19). Вирус идентифицирован как бета-коронавирус семейства *Coronaviridae* и назван SARS-CoV-2 [4]. Он связан с тяжелым острым респираторным синдромом, вызываемым коронавирусом SARS-CoV, высоко-вирулентен вследствие более интенсивного связывания с ангиотензинпревращающим фермен-



том – транспортером для вируса в клетку хозяина. Меньше чем за два десятилетия этот вирус стал третьим известным коронавирусом, который преодолел межвидовой барьер и вызвал тяжелую респираторную инфекцию у людей после SARS-CoV-1 в 2003 г. и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV, циркулировавшего в 2012 г. Однако SARS-CoV-2 получил беспрецедентное по сравнению с двумя первыми вирусами распространение. Именно из-за быстрого роста числа заболевших и широкого неконтролируемого распространения в мире Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19 [5]. Быстрое выявление этиологического агента и открытая информация о генетической последовательности вируса сделали доступными диагностические тест-системы на основе полимеразной цепной реакции с его обнаружением в режиме реального времени [6].

Как показала динамика развития пандемии, к вирусу восприимчивы все группы населения. Риск тяжелого течения заболевания наблюдается как у пожилых больных, пациентов с хроническими болезнями, так и у молодых лиц старше 18 лет, что в последнее время объясняется широким распространением новых мутаций – индийского и южноамериканского штаммов коронавируса SARS-CoV-2 (Дельта, Дельта+, Лямбда, Гамма), а также появлением новых штаммов. Большинство клинических случаев (81%) COVID-19 классифицируются как легкие и среднетяжелые. У 14% больных заболевание протекает в тяжелой форме, у 5% – в крайне тяжелой [7].

Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание, характеризующееся большим полиморфизмом симптоматики с преимущественным поражением верхних отделов дыхательных путей. В случае нетяжелого течения COVID-19 по типу острой респираторной вирусной инфекции заболевание начинается остро, характеризуется наличием умеренно выраженных симптомов интоксикации – лихорадки, усталости, головной и мышечной боли, поражения верхних отделов респираторного тракта, в ряде случаев сопровождается диареей. В настоящее время чаще наблюдается поражение верхних дыхательных путей. Нередко катаральный синдром проявляется першением и болью в горле, кашлем, ринитом, потерей обоняния и вкуса. При осмотре отмечаются гиперемия и отек слизистой оболочки полости носа и задней стенки глотки. У большинства больных на 5–7-й день заболевание завершается выздоровлением. Тем не менее у ряда пациентов, перенесших заболевание в легкой форме, на протяжении нескольких последующих месяцев могут сохраняться симптомы повышенной утомляемости, слабости, потливости, нарушения сна, когнитивные нарушения в виде снижения памяти, внимания, настроения, депрессия, нейромиалгия и др. В 19% случаев развивается тяжелая форма заболевания [7]. Наиболее частым клиниче-

ским симптомом при тяжелой форме новой инфекции является пневмония. Кроме того, у значительной части пациентов имеет место респираторный дистресс-синдром.

В связи с обновлением информации о заболевании рекомендуемые схемы лечения COVID-19 часто меняются. В утвержденных на сегодняшний день схемах лечения COVID-19 и рекомендациях Минздрава России от 7 мая 2021 г. [8] (в настоящий момент готовится к выпуску 12-я версия временных методических рекомендаций Минздрава России) при легких формах предусмотрено применение препаратов этиотропной терапии: противовирусных средств и интерферонов-альфа. Имеющиеся сведения о результатах лечения с применением указанных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, безопасности и переносимости. Поэтому их использование допустимо по решению медицинской комиссии, если потенциальная польза для пациента превышает риск развития нежелательных эффектов и состояний. Дополнительно назначается патогенетическая и симптоматическая терапия. При повышении температуры тела более 38,5 °C рекомендуется применение парацетамола, оказывающего жаропонижающее и противовоспалительное действие. При наличии соответствующей симптоматики проводится терапия ринита и ринофарингита, бронхита. Бронхолитическая терапия целесообразна при бронхообструктивном синдроме. В отсутствие противопоказаний пациентам с COVID-19 назначают антикоагулянты в профилактических дозах. На протяжении всего периода лечения рекомендуется употреблять достаточное количество жидкости. Несмотря на наличие современных противовирусных средств, специфических методов терапии COVID-19 не появилось, поэтому рассматривается возможность применения как клинически доступных противовирусных препаратов, так и лекарственных средств разных групп, уже используемых при вирусных заболеваниях, находящихся на клинических и доклинических стадиях исследования эффективности при коронавирусной инфекции.

В качестве средств этиотропной и патогенетической терапии легких форм COVID-19 для снижения лекарственной нагрузки и побочных явлений системных противовирусных препаратов в качестве альтернативы можно рассмотреть применение антисептиков широкого спектра действия с противовирусным эффектом в комбинации со средствами, повышающими местный иммунитет. В данном аспекте перспективным при коронавирусной инфекции представляется препарат Лизобакт Комплит® (АО Босналек, Босния и Герцеговина) в форме дозированного спрея для местного применения. Будучи комбинированным средством, он содержит в своем составе естественный антисептик лизоцим, который не только обладает противовирусным, ан-



тибактериальным и противогрибковым эффектами, но и способен усиливать местный иммунитет в случае проникновения вирусов в слизистую оболочку верхних дыхательных путей, антисептик цетилпиридиния хлорид с широким спектром действия и уже подтвержденным *in vitro* противовирусным действием в отношении инфекции COVID-19 [9], анестетик лидокаин.

С целью изучения противовирусного действия препарата Лизобакт Комплит® в Федеральном научном центре исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН было проведено исследование его действия на культуре клеток, аттестованной для производства вакцин.

Цель исследования – изучить действие препарата Лизобакт Комплит®, в состав которого входят лизоцима гидрохлорид, цетилпиридиния хлорид и лидокаина гидрохлорид, на репродукцию вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero.

Материал и методы

Образцы и их приготовление

Препарат Лизобакт Комплит® использовали в экспериментах без дополнительной подготовки.

Вирусы и клетки

В исследовании использованы клетки Vero (перевиваемая культура клеток почки зеленой мартышки), аттестованные для производства вакцин. Культуру клеток пассировали на питательной среде Игла MEM с двойным набором аминокислот и витаминов (2 × EMEM) с добавлением 5%-ной фетальной бычьей сыворотки.

В экспериментах применяли штамм ПИК35 вируса атипичной пневмонии 2 SARS-CoV-2 (GISAID ID EPI_ISL_428852), который был выделен на культуре клеток Vero из назофарингеального мазка больного COVID-19. Вирус выращивали в клетках Vero: штамм прошел четыре последовательных пассажа в культуре клеток. Штамм вызывал цитопатическое поражение клеток. Аликвоты вируса были заморожены и хранились при температуре -80 °С.

Изучение противовирусной активности препарата методом нейтрализации инфекционности к культуре клеток Vero

Для проведения реакции клетки Vero высевали на плоскостонные 96-луночные планшеты (около 10⁵ клеток на лунку) и инкубировали при температуре 37 °С в CO₂-инкубаторе в течение трех дней до достижения полного монослоя.

В круглодонных 96-луночных планшетах на среде ДМЕМ (модифицированная Дульбекко питательная среда EMEM) готовили серию из восьми двукратных разведений препарата Лизобакт Комплит®, смешивали с 50–200 ТЦД₅₀ штамма вируса SARS-CoV-2 и инкубировали не менее часа при температуре 37 °С в CO₂-инкубаторе (ТЦД₅₀ – 50%-ная тканевая цитотоксическая доза или доза вируса, которая вы-

зывает цитопатическое действие (гибель клеток) в 50% тест-объектов). После этого смесь добавляли к монослою клеток Vero. Клетки инкубировали с вирусом при температуре 37 °С в CO₂-инкубаторе. Учет цитопатического действия вируса проводили визуально на пятые сутки после заражения. В каждом эксперименте осуществляли титрование препарата сравнения (положительный контроль), культуральной среды ДМЕМ (отрицательный контроль), а также контрольное титрование дозы вируса. В ходе эксперимента использовали методику, описанную ранее [10]. Использование N-гидроксицитидина (N-hydroxycytidine), активность которого изучалась в других экспериментах [11], подтвердило методику проведения данного эксперимента. ИК₅₀ (50%-ная ингибирующая концентрация; концентрация исследуемого соединения, которая ингибирует репродукцию вируса на 50% (при учете по ЦПД)) рассчитывали по формуле Кербера [11].

Результаты

Противовирусную активность препарата Лизобакт Комплит® в культуре клеток Vero изучали методом реакции нейтрализации инфекционности. В эксперименте регистрировалось наличие инфекционного (живого) вируса по его способности размножаться и вызывать гибель клеток (ЦПД), что можно зафиксировать при визуальном осмотре с помощью микроскопа. Противовирусное действие препарата оценивали по способности субстанции ингибировать вирус-индуцированную гибель клеток.

Для заражения использовали тест-штамм ПИК35 вируса SARS-CoV-2 в дозе 56 ТЦД₅₀/лунка. После инкубации зараженных клеток в течение пяти суток визуально оценивали состояние клеток с помощью инвертированного микроскопа. Эксперимент повторяли дважды. Результаты были усреднены и статистически обработаны.

В ходе экспериментов наблюдали отсутствие признаков вирус-индуцированной гибели клеток в лунках с разведением препарата Лизобакт Комплит® до 1:1090. При большем разведении отмечалось появление характерных признаков вирус-индуцированного ЦПД. Установлена зависимость эффекта ингибирования репродукции SARS-CoV-2 от дозы препарата. Это позволило рассчитать 50%-ную ингибирующую концентрацию (ИК₅₀) для препарата Лизобакт Комплит®. По результатам эксперимента, по мере разведения ИК₅₀ препарата составила 1:1090. Таким образом, концентрация препарата многократно (в 1090 раз) превышает ИК₅₀, ингибирующую репродукцию вируса на 50%. Комбинированный препарат Лизобакт Комплит® разрушает оболочку вириона, вирус утрачивает способность заражать клетки и вызывать их гибель. С научной точки зрения перспективным представляется изучение влияния на репродукцию вируса SARS-CoV-2 отдельных компонентов, входящих в состав препарата.



Обсуждение

Вирус внедряется в организм через клетки слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки, которые служат входными воротами инфекции. Чтобы заболеть коронавирусной инфекцией, необходимы высокая доза вирусных частиц и/или недостаточность мукозального иммунитета респираторного тракта.

Чем можно объяснить многочисленные случаи бессимптомного носительства и легкого течения болезни? Прежде всего генетически обусловленным, индивидуальным механизмом защиты мукозального иммунитета респираторного тракта, блокирующим проникновение и размножение вируса в клетках слизистой оболочки.

Мукозальный иммунитет оказывает протективное действие на слизистую оболочку посредством микробиома, защитного эпителия, врожденного и приобретенного иммунитета, слизиобразования, кератинизации, слюнообразования [12–14]. Факторами врожденного иммунитета являются фагоциты, интерфероны, система комплемента (NK-клетки, естественные Т-киллеры), антимикробные пептиды: лизоцим, дефензины, лактоферрин, пропердин [13, 15–19]. Адаптивный (приобретенный) иммунитет обеспечивают Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины (Ig) А и G. Одной из причин развития инфекций верхних отделов дыхательных путей, в том числе глотки, является недостаточность мукозального иммунитета [20–26]. В основе недостаточности мукозального иммунитета лежат снижение синтеза секреторного IgA, незрелость иммунных процессов (незавершенность фагоцитоза, низкая способность к синтезу интерферонов), несовершенство барьеров слизистой оболочки, высокая супрессорная активность регуляторных Т-клеток, развитие первичного иммунного ответа с образованием IgM без формирования стойкой памяти [27]. Недостаточность иммунного ответа и отдельных его компонентов приводит к увеличению времени элиминации патогенов, в частности вирусов [20], и развитию заболевания. Лизоцим – фактор неспецифического (врожденного) иммунитета, содержащийся в слюне, слезах, грудном молоке, секрете дыхательных путей и формирующий неспецифическую защиту [26, 28, 29]. Лизоцима гидрохлорид в составе препарата Лизобакт Комплит® по своему действию, аминокислотной последовательности и молекулярной массе схож с собственным лизоцимом, вырабатываемым в организме человека. Регуляция мукозального иммунитета полости рта, горла и респираторного тракта под действием компонента лизоцима гидрохлорида происходит через образование низкомолекулярных клеточных фрагментов патогенных микроорганизмов – мурамилпептидов и нормализации уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [30]. Кроме того, лизоцима гидрохлорид, являясь естественным антисептиком, оказывает широкое противовирусное, противомикробное и противовоспалительное действие, подавляя избыточную активацию макрофагов и нейтрофилов, сдерживая миграцию провоспалительных

клеток в очаг воспаления и окислительного стресса, связывая и нейтрализуя внеклеточные медиаторы воспаления [31].

Как уже отмечалось, на развитие инфекции оказывает влияние количество вирусных частиц. Когда их немного, инфекция может или не проявиться, или протекать в легкой форме, при достаточном уровне мукозального иммунитета. Противовирусное действие компонентов, входящих в состав препарата, – лизоцима гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида хорошо изучено. Как показывают результаты исследований, лизоцима гидрохлорид, будучи естественным антисептиком, действует на возбудителей воспалительных заболеваний ротоглотки различной этиологии, сохраняя полезную микрофлору [30]. Цетилпиридиния хлорид подавляет активность коронавируса, разрушая его липидную оболочку, что приводит к его уничтожению [9].

Лидокаина гидрохлорид в составе препарата блокирует генерацию и проведение нервных импульсов в чувствительных, двигательных и вегетативных нервных волокнах. Он блокирует мелкие немиелинизированные (ощущение боли) и мелкие миелинизированные (ощущение боли и температуры) волокна, что способствует быстрому купированию боли, затруднений при глотании, отека горла [32].

Настоящее исследование *in vitro* подтвердило, что препарат Лизобакт Комплит® оказывает противовирусное действие на SARS-CoV-2. Таким образом, Лизобакт Комплит® помогает снизить вирусную нагрузку на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, а следовательно, способствует предотвращению прогрессирования заболевания с переходом в более тяжелую форму.

Исходя из изложенного, можно утверждать, что применение препарата Лизобакт Комплит® в первые дни заболевания коронавирусной инфекцией уменьшает вирусную нагрузку на организм, способствует повышению местного иммунитета и соответственно снижает вероятность прогрессирования заболевания. Кроме того, препарат оказывает противовоспалительное и симптоматическое действие при таких симптомах коронавирусной инфекции, как боль и першение в горле. Учитывая, что новый штамм коронавируса SARS-CoV-2 передается от человека человеку в основном воздушно-капельным путем, уменьшение количества вирусных частиц в полости рта и горле с помощью препарата Лизобакт Комплит® потенциально призвано помочь в снижении риска распространения вируса.

Данные о препарате Лизобакт Комплит® с антисептическим, противовирусным и противовоспалительным действием свидетельствуют о том, что его целесообразно применять при легкой степени заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией, а также в начале заболевания для предотвращения его перехода в более тяжелую форму. Снижение вирусной нагрузки у заболевших в случае контакта с лицами, не имеющими иммунитета к коронавирусу,



может способствовать уменьшению заболеваемости. Препарат Лизобакт Комплит® выпускается в форме дозированного спрея для местного применения, отпускается без рецепта. Переносимость препарата хорошая [33].

Учитывая тенденцию последних месяцев, необходимо отметить, что возраст заболевших снизился. Среди пациентов с легким и бессимптомным течением появилось много детей и подростков до 18 лет, которые могут служить источником инфекции. В этом возрасте вакцинация пока не проводится, также ограничен прием ряда противовирусных препаратов. Перспективным считается дальнейшее исследование воздействия на SARS-CoV-2 препарата Лизобакт® в форме таблеток для рассасывания, которые могут применяться у детей с трех лет.

Выводы

Результаты исследования Федерального научного центра исследований и разработки иммунобио-

логических препаратов им. М.П. Чумакова РАН подтвердило противовирусную активность препарата Лизобакт Комплит® в отношении вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero: действующие концентрации компонентов препарата многократно превышают 50%-ную ингибирующую концентрацию – показатель противовирусной активности.

Применение препарата Лизобакт Комплит® при COVID-19 призвано помочь уменьшить вирусную нагрузку на организм, повысить местный иммунитет, снизить риск прогрессирования заболевания. Благодаря противовоспалительному эффекту препарат Лизобакт Комплит® поможет справиться с болью в горле.

Препарат Лизобакт Комплит®, обладающий антисептическим, противовирусным и противовоспалительным действием, может быть рекомендован для включения в схему комплексной терапии пациентов с COVID-19. ☺

Литература

1. ВОЗ. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронавирусом (2019-nCoV). Временные рекомендации // www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/426206/RUSClinical-Management-ofNovel_CoV_Final_without-watermark.pdf?ua=1. (23.03.2020 г.).
2. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 13. P. 1199–1207.
3. Biggerstaff M., Cauchemez S., Reed C. et al. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature // *BMC Infect. Dis.* 2014. Vol. 14. № 1. P. 407.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nat. Microbiol.* 2020. Vol. 5. № 4. P. 536–544.
5. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020. World Health Organization, 11 March 2020 // www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020.
6. Okba N.M.A., Müller M.A., Li W. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. Vol. 26. № 7. P. 1478–1488.
7. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020 *China CDC Weekly* // weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51.
8. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 от 07.05.2021.
9. Pérez-Errázuriz S., Velasco-Ortega E., Jiménez-Guerra Á., Aguilera-Navarro E. Cetylpyridinium chloride as a tool against COVID-19 // *Int. J. Odontostomat.* 2021. Vol. 15. № 1. P. 27–30.
10. Kozlovskaya L.I., Volok V.P., Shtro A.A. et al. Phenoxazine nucleoside derivatives with a multiple activity against RNA and DNA viruses // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 220. ID 113467.
11. Karber G. Beitrag zur Kollektiven Behandlungspharmakologischer Reihenversuche // *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* 1931. Vol. 162. P. 480–483.
12. Moutsopoulos N.M., Moutsopoulos H.M. The oral mucosa: A barrier site participating in tissue-specific and systemic immunity // *Oral Dis.* 2018. Vol. 24. № 1–2. P. 22–25.
13. Kiyono H., Azegami T. The mucosal immune system: from dentistry to vaccine development // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2015. Vol. 91. № 8. P. 423–439.
14. Sonnenberg G.F., Artis D. Novel connections and precision approaches // *Nat. Rev. Immunol.* 2019. Vol. 19. № 2. P. 75–76.
15. Van der Meulen T.A., Harmsen H., Bootsma H. et al. The microbiome-systemic diseases connection // *Oral Dis.* 2016. Vol. 22. № 8. P. 719–734.



16. Cutler C.W., Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface // J. Dent. Res. 2006. Vol. 85. № 8. P. 678–689.
17. Dongarrà M.L., Rizzello V., Muccio L. et al. Mucosal immunology and probiotics // Curr. Allergy Asthma Rep. 2013. Vol. 13. № 1. P. 19–26.
18. Uto T., Takagi H., Fukaya T. et al. Critical role of plasmacytoid dendritic cells in induction of oral tolerance // J. Allergy Clin. Immunol. 2018. Vol. 141. № 6. P. 2156–2167.e9.
19. Gleeson M., Cripps A.W., Clancy R.L. Modifiers of the human mucosal immune system // Immunol. Cell Biol. 1995. Vol. 73. № 5. P. 397–404.
20. Lawson L.B., Norton E.B., Clements J.D. Defending the mucosa: adjuvant and carrier formulations for mucosal immunity // Curr. Opin. Immunol. 2011. Vol. 23. № 3. P. 414–420.
21. Bouallegui Y. Immunity in mussels: an overview of molecular components and mechanisms with a focus on the functional defenses // Fish Shellfish Immunol. 2019. Vol. 89. P. 158–169.
22. Chase C., Kaushik R.S. Mucosal immune system of cattle: all immune responses begin here // Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 2019. Vol. 35. № 3. P. 431–451.
23. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
24. Berger M., Geng B., Cameron D.W. et al. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease // Respir. Med. 2017. Vol. 132. P. 181–188.
25. Погорелова О.О., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. № 1. С. 69–72.
26. Gleeson M. Mucosal immunity and respiratory illness in elite athletes // Int. J. Sports Med. 2000. Vol. 21. Suppl. 1. P. 33–43.
27. Gleeson M., Cripps A.W. Development of mucosal immunity in the first year of life and relationship to sudden infant death syndrome // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2004. Vol. 42. № 1. P. 21–33.
28. Dutzan N., Konkel J.E., Greenwell-Wild T., Moutsopoulos N.M. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier // Mucosal. Immunol. 2016. Vol. 9. № 5. P. 1163–1172.
29. Davanian H., Gaiser R.A., Silfverberg M. et al. Mucosal-associated invariant T cells and oral microbiome in persistent apical periodontitis // Int. J. Oral Sci. 2019. Vol. 11. № 2. P. 16.
30. Калюжин О.В. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 14. С. 6–13.
31. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese enter for disease control and prevention // JAMA. 2020. Vol. 323. № 13. P. 1239–1242.
32. Mitchell R.B., Archer S.M., Ishman S.L. et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update) – Executive Summary // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2019. Vol. 160. № 2. P. 187–205.
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лизобакт Комплит®.

Prospects for the Use of Combined Lysozyme Drugs in COVID-19

A.V. Gorelov, PhD, Prof., Corr. Mem. of RASci^{1,2}, D.V. Usenko, PhD¹, L.P. Antonova³, L.I. Kozlovskaya, PhD³, Ye.Yu. Shustova³, V.P. Volok³

¹ Central Research Institute of Epidemiology

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences

Contact person: Denis V. Usenko, dusenko@rambler.ru

According to statistics, 81% of cases of COVID-19 coronavirus infection occur in a mild or moderate form. These patients make up the main part of the flow of calls to a general practitioner at the moment. The difficulties that therapists face during a pandemic are associated with finding the optimal therapy for the disease due to the gradual accumulation of knowledge about a new RNA-containing virus. The article presents the data of a study of the antiviral activity of the drug Lysofact Complete® in vitro on a Vero cell culture. Studies of previous years confirm the antiviral, anti-inflammatory, strengthening local immunity effect of lysozyme hydrochloride, the antiviral effect of cetylpyridinium chloride, both are the components of the drug Lysofact Complete® dosed spray for topical use. This in vitro study confirmed the antiviral activity of the drug on the SARS-CoV-2 virus, which makes its use promising in complex therapy of patients with COVID-19. The theoretical justification of the practical use of the drug is given. The authors hope that the research data will be useful to doctors when providing medical care to patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, lysozyme, cetylpyridinium