

## Горячие точки современной иммунологии

© Коллектив авторов, 2023

Хаитов М.Р.<sup>1,2</sup>, Никонова А.А.<sup>1,3</sup>, Кофиади И.А.<sup>1,2</sup>, Шиловский И.П.<sup>1</sup>,  
Смирнов В.В.<sup>1,4</sup>, Елисютина О.Г.<sup>1,5</sup>, Гудима Г.О.<sup>1,6</sup>, Маерле А.В.<sup>1</sup>,  
Шатилов А.А.<sup>1</sup>, Шатилова А.В.<sup>1</sup>, Андреев С.М.<sup>1</sup>, Сергеев И.В.<sup>1</sup>,  
Трофимов Д.Ю.<sup>1</sup>, Латышева Т.В.<sup>1</sup>, Ильина Н.И.<sup>1</sup>, Мартынов А.И.<sup>1</sup>,  
Рабдано С.О.<sup>7</sup>, Рузанова Э.А.<sup>7</sup>, Савельев Н.С.<sup>7</sup>, Плетюхина Ю.В.<sup>7</sup>  
Сафи А.С.<sup>7</sup>, Ратников В.А.<sup>8</sup>, Горелов В.П.<sup>8</sup>, Кащенко В.А.<sup>8</sup>,  
Кучеренко Н.Г.<sup>8</sup>, Умарова И.А.<sup>8</sup>, Москалева С.С.<sup>8</sup>, Фабричников С.В.<sup>8</sup>,  
Зуев О.В.<sup>9</sup>, Павлов Н.Б.<sup>9</sup>, Крючко Д.С.<sup>10</sup>, Берзин И.А.<sup>10</sup>, Горячев Д.В.<sup>11</sup>,  
Меркулов В.А.<sup>4,11</sup>, Шипулин Г.А.<sup>12</sup>, Юдин С.М.<sup>12</sup>, Трухин В.П.<sup>7</sup>,  
Валента Р.<sup>1,4,13</sup>, Скворцова В.И.<sup>10</sup>

### Результаты I и II фазы клинических исследований препарата МИР 19®

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 105064, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», 125371, г. Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Федеральное государственное унитарное предприятие «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток» Федерального медико-биологического агентства, 198320, Красное Село, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, 194291, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>9</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России, 141435, Московская обл., городской округ Химки, мкрн. Новогорск, Российская Федерация

<sup>10</sup> Федеральное медико-биологическое агентство, 123182, г. Москва, Российская Федерация

<sup>11</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, Российская Федерация

<sup>12</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, 119121, г. Москва, Российская Федерация

<sup>13</sup> Медицинский университет Вены, 1090, г. Вена, Австрия

#### Резюме

**Введение.** В связи с угрозой коронавирусной инфекции возросла потребность в разработке принципиально новых противовирусных препаратов, обладающих повышенной эффективностью и доступностью в применении. Одно из перспективных направлений создания таких препаратов – подавление вирусной репродукции с помощью ингибиторов на основе молекул малых интерферирующих РНК (миРНК).

**Цель работы** – изучение безопасности препарата МИР 19® (siCoV/KK46) при одно- и многократном приеме, а также изучение эффективности и выбор дозировки препарата МИР 19® при лечении госпитализированных пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), которым не требуется лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии.

#### Для корреспонденции

Смирнов Валерий Валерьевич –  
доктор фармакологических наук,  
заведующий лабораторией  
клинической фармакологии  
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»  
ФМБА России,  
Москва, Российская Федерация  
E-mail: vall@mail.mipt.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

**Материал и методы.** На I фазе клинического исследования была изучена безопасность препарата МИР 19® при одно- и многократном использовании. В качестве критериев безопасности оценивали частоту развития любых нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) по данным жалоб, результатов физикального осмотра, результатов оценки частоты сердечных сокращений и артериального давления, частоты дыхательных движений (ЧДД) и температуры тела, а также по данным лабораторного мониторинга показателей клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи. Также для регистрации и мониторинга НЯ использовали инструментальные методы исследования: ЭКГ и спирографию. Далее было проведено открытое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование II фазы (NCT05184127), оценивающее безопасность и эффективность ингаляционного препарата МИР 19® (3,7 и 11,1 мг/сут: низкая и высокая доза соответственно) в сравнении со стандартным лечением этиотропными препаратами (группа сравнения) у пациентов с коронавирусной инфекцией/COVID-19, которым на момент включения в исследование не требовалось проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ( $n = 52$  для каждой группы).

**Результаты.** По итогу I фазы клинического исследования можно сделать вывод о безопасности одно- и многократного использования препарата МИР 19® у здоровых добровольцев. II фаза клинических исследований показала, что пациенты из группы реципиентов низкой дозы достигли первичной конечной точки, определяемой одновременным достижением снижения температуры, нормализации ЧДД, уменьшения кашля и насыщения крови кислородом  $> 95\%$  в течение 48 ч, значительно раньше (медиана – 6 дней), чем пациенты из группы сравнения (медиана – 8 дней). В группе реципиентов высокой дозы не наблюдалось большей клинической эффективности по отношению к группе сравнения. Ни одно НЯ не было связано с приемом МИР 19®.

**Заключение.** МИР 19®, этиотропный препарат, специфически подавляющий репликацию SARS-CoV-2, является безопасным при одно- и многократном использовании, хорошо переносится и значительно сокращает время до клинического улучшения у пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней степени тяжести, по сравнению со стандартной терапией в рандомизированном контролируемом исследовании. В настоящее время препарат МИР 19® зарегистрирован (регистрационное удостоверение ЛП-007720), включен во Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и активно применяется в клинической практике.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2; COVID-19; миРНК; МИР 19®; siCoV/KK46; клиническое исследование; безопасность; эффективность

Статья получена 20.04.2023. Принята в печать 24.05.2023.

**Для цитирования:** Хаитов М.Р., Никонова А.А., Кофиади И.А., Шиловский И.П., Смирнов В.В., Елисютина О.Г., Гудима Г.О., Маерле А.В., Шатилов А.А., Шатилова А.В., Андреев С.М., Сергеев И.В., Трофимов Д.Ю., Латышева Т.В., Ильина Н.И., Мартынов А.И., Рабдано С.О., Рузанова Э.А., Савельев Н.С., Плетюхина Ю.В., Сафи А.С., Ратников В.А., Горелов В.П., Кашенко В.А., Кучеренко Н.Г., Умарова И.А., Москалева С.С., Фабричников С.В., Зуев О.В., Павлов Н.Б., Крючко Д.С., Берзин И.А., Горячев Д.В., Меркулов В.А., Шипулин Г.А., Юдин С.М., Трухин В.П., Валента Р., Скворцова В.И. Результаты I и II фазы клинических исследований препарата МИР 19®. Иммунология. 2023; 44 (3): 291–316. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-3-291-316>

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и методология исследования – Хаитов М.Р., Валента Р., Шиловский И.И., Кофиади И.А., Смирнов В.В., Мартынов А.И., Берзин И.А., Трухин В.П., Скворцова В.И.; проведение исследования – Елисютина О.Г., Маерле А.В., Шатилов А.А., Шатилова А.В., Андреев С.М., Сергеев И.В., Трофимов Д.Ю., Латышева Т.В., Ильина Н.И., Рабдано С.О., Рузанова Э.А., Савельев Н.С., Плетюхина Ю.В., Сафи А., Ратников В.А., Горелов В.П., Кашенко В.А., Кучеренко Н.Г., Умарова И.А., Москалева С.С., Фабричников С.В., Зуев О.В., Павлов Н.Б., Крючко Д.С., Горячев Д.В., Меркулов В.А., Шипулин Г.А., Юдин С.М.; обработка данных – Никонова А.А., Кофиади И.А., Шиловский И.П., Гудима Г.О.; написание и редактирование статьи – Хаитов М.Р., Никонова А.А., Кофиади И.А., Смирнов В.В., Гудима Г.О.

**Khaitov M.R.<sup>1,2</sup>, Nikonova A.A.<sup>1,3</sup>, Kofiadi I.A.<sup>1,2</sup>, Shilovsky I.P.<sup>1</sup>, Smirnov V.V.<sup>1,4</sup>, Elisyutina O.G.<sup>1,5</sup>, Gudima G.O.<sup>1,6</sup>, Maerle A.V.<sup>1</sup>, Shatilov A.A.<sup>1</sup>, Shatilova A.V.<sup>1</sup>, Andreev S.M.<sup>1</sup>, Sergeev I.V.<sup>1</sup>, Trofimov D.Yu.<sup>1</sup>, Latysheva T.V.<sup>1</sup>, Ilyina N.I.<sup>1</sup>, Martynov A.I.<sup>1</sup>, Rabdano S.O.<sup>7</sup>, Ruzanova E.A.<sup>7</sup>, Savelyev N.S.<sup>7</sup>, Pletyukhina Yu.V.<sup>7</sup>, Safi A.S.<sup>7</sup>, Ratnikov V.A.<sup>8</sup>, Gorelov V.P.<sup>8</sup>, Kashchenko V.A.<sup>8</sup>, Kucherenko N.G.<sup>8</sup>, Umarova I.A.<sup>8</sup>, Moskaleva S.S.<sup>8</sup>, Fabrichnikov S.V.<sup>8</sup>, Zuev O.V.<sup>9</sup>, Pavlov N.B.<sup>9</sup>, Kryuchko D.S.<sup>10</sup>, Berzin I.A.<sup>10</sup>, Goryachev D.V.<sup>11</sup>, Merkulov V.A.<sup>4,11</sup>, Shipulin G.A.<sup>12</sup>, Yudin S.M.<sup>12</sup>, Trukhin V.P.<sup>7</sup>, Valenta R.<sup>1,4,13</sup>, Skvortsova V.I.<sup>10</sup>**

## Results of clinical trials phases I and II of MIR 19®

<sup>1</sup> National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 105064, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 117198, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Academy of Postdiplomal Education of Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technology of the Federal Medical-Biological Agency, 125371, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> «The Saint Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Sera and the Enterprise for the Production of Bacterial Preparations» of the Federal Medical-Biologic Agency, 198320, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>8</sup> North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, 194291, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>9</sup> Federal Clinical Center of High Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency, 141435, Moscow, Russian Federation

<sup>10</sup> Federal Medical-Biological Agency, 123182, Moscow, Russian Federation

<sup>11</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russian Federation

<sup>12</sup> Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, 119121, Moscow, Russian Federation

<sup>13</sup> Medical University of Vienna, 1090, Vienna, Austria

### Abstract

**Introduction.** In connection with the threat of coronavirus infection, increased the need for the development of fundamentally new antiviral drugs with increased efficiency and availability. One of the promising directions in the development of such drugs is the use of inhibitors of viral reproduction based on small interfering RNA (siRNA).

**Aim** – to study the safety of MIR 19® (siCoV/KK46) in single and multiple doses, as well as to study the efficacy and choice of dosage of MIR 19® in the treatment of hospitalized patients with infection caused by SARS-CoV-2 (COVID-19) who do not require treatment in the intensive care unit.

**Material and methods.** Phase I clinical trial, the safety of MIR 19® was studied for single and multiple administration. As safety criteria, the incidence of any adverse events, the incidence of serious adverse events according to complaints, the results of a physical examination, the results of assessing heart rate and blood pressure, respiratory rate and body temperature, as well as laboratory monitoring data – indicators of clinical and biochemical blood tests, general urine analysis. Also, for the registration and monitoring of AEs, the instrumental research methods – ECG and spirometry were used. An open-label, randomized, controlled, multicentre, phase II study (NCT05184127) was then conducted to evaluate the safety and efficacy of inhaled MIR 19® (3.7 and 11.1 mg/day: low and high dose, respectively) compared with standard treatment (group of comparison) in patients with coronavirus infection / COVID-19 who did not require mechanical ventilation at the time of inclusion in the study ( $n = 52$  for each group).

**Results.** Based on the results of the phase I clinical trial, it can be concluded that the single and multiple administration of the MIR 19® preparation is safe in healthy volunteers. Phase II clinical trials showed that patients in the low-dose group achieved the primary endpoint of

### For correspondence

Valery V. Smirnov –  
Dr.Sci., PhD, Head  
of Clinical Pharmacology Lab.,  
NRC Institute of Immunology,  
FMBA of Russia,  
Moscow, Russian Federation  
E-mail: vall@mail.mipt.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

simultaneously achieving fever reduction, respiratory rate normalization, cough reduction, and blood oxygen saturation > 95 % within 48 h, significantly earlier (median 6 days) than patients in the group of comparison (median 8 days). In the high dose group, no greater clinical efficacy was observed in relation to the group of comparison. None of adverse events were associated with MIR 19®.

**Conclusion.** MIR 19®, an etiotropic drug specifically suppressing SARS-CoV-2 replication, is safe with single and multiple use, is well tolerated and significantly reduces the time to clinical improvement in patients hospitalized with moderate COVID-19, compared with standard therapy in a randomized controlled trial. MIR 19® is registered (registration certificate LP-007720), it is included in the Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» and is actively used in clinical practice.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; miRNA; MIR 19®; siCoV/KK46; clinical research; safety; efficiency

**Received** 20.04.2023. **Accepted** 24.05.2023.

**For citation:** Khaitov M.R., Nikonova A.A., Kofiadi I.A., Shilovsky I.P., Smirnov V.V., Elisyutina O.G., Gudima G.O., Maerle A.V., Shatilov A.A., Shatilova A.V., Andreev S.M., Sergeev I.V., Trofimov D.Yu., Latysheva T.V., Ilyina N.I., Martynov A.I., Rabdano S.O., Ruzanova E.A., Savelyev N.S., Pletyukhina Yu.V., Safi A.S., Ratnikov V.A., Gorelov V.P., Kashchenko V.A., Kucherenko N.G., Umarova I.A., Moskaleva S.S., Fabrichnikov S.V., Zuev O.V., Pavlov N.B., Kryuchko D.S., Berzin I.A., Goryachev D.V., Merkulov V.A., Shipulin G.A., Yudin S.M., Trukhin V.P., Valenta R., Skvortsova V.I. Results of clinical trials phases I and II of MIR 19®. *Immunologiya*. 2023; 44 (3): 291–316. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-3-291-316> (in Russian)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The study was funded by Federal Medical-Biological Agency.

**Authors' contribution.** Research concept and methodology – Khaitov M.R., Valenta R., Shilovsky I.I., Kofiadi I.A., Smirnov V.V., Martynov A.I., Berzin I.A., Trukhin V.P., Skvortsova V.I.; conducting the study – Elisyutina O.G., Maerle A.V., Shatilov A.A., Shatilova A.V., Andreev S.M., Sergeev I.V., Trofimov D.Yu., Latysheva T.V., Ilyina N.I., Rabdano S.O., Ruzanova E.A., Savelev N.S., Pletyukhina Yu.V., Safi A.S., Ratnikov V.A., Gorelov V.P., Kashchenko V.A., Kucherenko N.G., Umarova I.A., Moskaleva S.S., Fabrichnikov S.V., Zuev O.V., Pavlov N.B., Kryuchko D.S., Goryachev D.V., Merkulov V.A., Shipulin G.A., Yudin S.M. data processing – Nikonova A.A., Kofiadi I.A., Shilovsky I.P., Gudima G.O.; writing and editing the article – Khaitov M.R., Nikonova A.A., Kofiadi I.A., Smirnov V.V., Gudima G.O.

## Введение

С момента вспышки в декабре 2019 г. новое заболевание (COVID-19), вызванное коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2), распространилось по всему миру. Оно представляет собой огромный вызов для здоровья людей, систем здравоохранения и мировой экономики. Пандемия COVID-19 стала стимулом ускорения перехода клинической науки к трансляционной медицине и далее к разработке вакцин и лекарственных препаратов [1–5]. Развитие специфического иммунитета к SARS-CoV-2 в результате естественной инфекции и глобальных программ вакцинации наряду с появлением менее патогенных вариантов вируса (например, омикрон), возможно, способствовало тому, что, несмотря на продолжающийся колоссальный рост числа случаев заражения SARS-CoV-2, смертность, связанная с инфекцией, снизилась (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

Вариант омикрон, который значительно отличается от ранее описанных вариантов SARS-CoV-2 по геномной последовательности, вызывает более легкие формы заболевания, но является высокоинфекционным и быстро распространяется [6]. Вариант омикрон обладает высоким потенциалом для избегания защитного иммунитета, индуцированного имеющимися в настоящее

время вакцинами, а эффективность лечения терапевтическими антителами недостаточна [7–12]. Напротив, эффективность противовирусных препаратов, нацеленных на различные этапы репликации вируса, а также на цитокины и антагонисты цитокинов [13–15], меньше зависит или совсем не зависит от появления новых вариантов вируса, включая омикрон.

Использование РНК-интерференции предлагает еще один потенциально мощный инструмент для специфического ингибирования вирусной репликации и, следовательно, для лечения COVID-19 [16]. Малые интерферирующие РНК (миРНК) и микроРНК – это некодирующие РНК, играющие важную роль в регуляции активности генов [17].

Терапевтические подходы, основанные на применении миРНК, предполагают введение синтетической миРНК в клетки-мишени, чтобы вызвать РНК-интерференцию и тем самым ингибировать экспрессию определенной матричной РНК (мРНК) для снижения экспрессии целевого гена. К основным преимуществам миРНК относятся их высокая специфичность и низкая токсичность [18]. Кроме того, миРНК относительно легко синтезировать в больших масштабах [19]. Недавно препараты на основе миРНК патисиран, гиво-сиран и гумасиран были одобрены FDA в США [20], а инклисиран (Leqvio®) – Европейским союзом. Все это

свидетельствует о перспективности технологии РНК-интерференции для создания лекарственных средств нового поколения.

В недавнем доклиническом исследовании мы показали, что миРНК могут подавлять репликацию SARS-CoV-2 как *in vitro*, так и *in vivo* [21, 22]. В более поздних исследованиях других авторов [23–25] была также показана способность молекул миРНК подавлять репликацию вируса в моделях *in vitro*, что дает дополнительное подтверждение перспективности применения РНК-интерференции для подавления репликации SARS-CoV-2.

На основе изученных в доклинических исследованиях молекул миРНК вариант siR-7-EM в комплексе со средством доставки дендримерным пептидом КК-46 был разработан ингаляционный этиотропный препарат МИР 19® (siCoV/KK46), специфически подавляющий репликацию SARS-CoV-2. В настоящей работе мы сообщаем о результатах первого рандомизированного контролируемого клинического исследования I и II фазы, продемонстрировавшего, что ингаляционный этиотропный препарат МИР 19®, специфичный для SARS-CoV-2, безопасен при одно- и многократном использовании, а лечение госпитализированных пациентов с COVID-19 средней степени тяжести этим препаратом было безопасно и значительно сократило время до клинического улучшения по сравнению со стандартной терапией.

## Материал и методы

### I фаза

**План исследования.** Данное исследование было не-терапевтическим. Применение исследуемого препарата здоровыми добровольцами проводилось с целью изучения его безопасности. Было запланировано проведение открытого исследования безопасности МИР 19® при одно- и многократном приеме. Данные добровольцев и исследователей не планировалось засекречивать. Клиническое исследование было разрешено Минздравом России (протокол SiCoV/KK46-2020 от 21.12.2020 с изменениями от 30.12.2020). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА и руководства «Международная конференция по гармонизации – надлежащая клиническая практика». Исследование зарегистрировано в международном реестре клинических испытаний (ClinicalTrials.gov, NCT05208996).

Настоящее исследование проводилось с участием здоровых добровольцев, соответствующих критериям включения/невключения и подписавших информированное согласие и информационный листок добровольца.

На первом этапе для оценки переносимости исследуемого препарата и дозозимитирующей токсичности при однократном введении использовался подход «3 + 1 + 1» («best of five»). Таким образом, применение исследуемого препарата в более высокой дозе станови-

лось возможно только в случае, если признаки дозозимитирующей токсичности не возникали ни у одного из 3 добровольцев, не возникали у 3 из 4 добровольцев или у 3 из 5 добровольцев.

Также в рамках первого этапа предполагалась оценка эксплуатационных характеристик системы дозирования, необходимая для определения длительности и количества ингаляций у добровольцев, которые должны были принимать участие на следующем этапе исследования. Общая длительность первого этапа варьировала от 12 до 30 дней (или от 26 до 44 дней с учетом скрининга), а для его проведения было необходимо участие от 3 до 15 добровольцев. Добровольцы, принявшие участие на первом этапе исследования, были приглашены для участия во втором этапе исследования [при отсутствии у них нежелательных явлений (НЯ) в течение 72 ч с момента приема препарата].

На втором этапе исследования были оценены безопасность и переносимость исследуемого препарата при многократном ингаляционном введении в дозах 3,7–22,2 мг/сут в течение 1–14 дней. На втором этапе включение добровольцев в когорты происходило поэтапно. Таким образом, планируемая длительность второго этапа для первого добровольца должна была составлять 17 дней от первого приема исследуемого препарата (или 18 дней, включая день госпитализации накануне приема препарата), а для других добровольцев – 31 день (включая 17 дней, предшествующих началу многократного приема исследуемого препарата).

**Участники исследования. Критерии включения/исключения.** В исследование были включены добровольцы мужского пола европеоидной расы от 18 до 45 лет (включительно), которые добровольно и собственноручно подписали форму информированного согласия на участие в исследовании до проведения любой процедуры исследования. Добровольцы имели верифицированный диагноз «здоров», уровень систолического (САД) от 100 до 139 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) от 60 до 89 мм рт.ст. (включительно), частоту сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 90 в минуту (включительно). Индекс массы тела (ИМТ) добровольцев варьировал от 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> (включительно), при этом масса тела должна быть  $\geq 55$  кг.

В случае наличия любого из перечисленных критериев добровольцы немедленно исключались из клинической или аналитической части:

- отказ добровольца от дальнейшего участия в исследовании;
- несоблюдение добровольцем правил участия в исследовании;
- возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности добровольца;
- развитие у добровольца в ходе исследования тяжелого НЯ или серьезного НЯ (СНЯ);
- положительный тест на содержание наркотических веществ и сильнодействующих лекарственных средств в моче;

- положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе,
- возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.

**Перечень параметров безопасности.** Оценку безопасности проводили путем регистрации и мониторинга НЯ, оценки их типа, частоты и тяжести по следующим данным: жалобы, результаты физикального обследования, результаты оценки ЧСС и АД, результаты оценки частоты дыхательных движений (ЧДД), результаты оценки температуры тела, лабораторного мониторинга (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), оценка ЭКГ и спирографии. Описание НЯ проводилось по следующей схеме: описание НЯ, тяжесть проявления, длительность, наличие связи с исследуемым препаратом, исход.

## II фаза

**План исследования.** Данное исследование представляло собой открытое многоцентровое рандомизированное исследование II фазы для оценки эффективности и безопасности МИР 19® в течение 14-дневной терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Исследование было зарегистрировано в международном реестре клинических испытаний (ClinicalTrials.gov, NCT05184127). Исследование проводилось в трех различных медицинских центрах Москвы, Московской области (г. Химки) и Санкт-Петербурга. Этическое одобрение было получено от локальных этических комитетов каждой участвующей клиники, а также от Совета по этике Минздравом России (№ 207 от 14.04.2021). От всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и руководства «Международная конференция по гармонизации – надлежащая клиническая практика».

**Пациенты – участники исследования.** В исследование были включены пациенты мужского пола и небеременные женщины в возрасте от 18 до 65 лет, госпитализированные с COVID-19 средней степени тяжести и способные к ингаляции экспериментальным препаратом.

Участники имели положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 (результат теста не позднее 72 ч до дня скрининга), имели типичную коронавирус-ассоциированную пневмонию, подтвержденную в том числе компьютерной томографией (КТ) грудной клетки; насыщение крови кислородом, измеренное с помощью пульсоксиметрии, ( $SpO_2$ ) < 95 % при самостоятельном дыхании; температуру тела > 37,5 °C; частоту дыхания > 22 в минуту и одышку при физической активности.

Определение степени тяжести COVID-19 проводили в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 10 от 08.02.2021; <http://nasci.ru/?id=25155&download=1>). Оно характеризовалось следующим образом:

*Легкая форма заболевания:* температура тела < 38 °C, кашель, слабость, боль в горле; отсутствие критериев умеренной и тяжелой болезни.

*Умеренная форма:* температура тела > 38 °C; частота дыхания > 22 в мин, одышка при физической нагрузке; изменения на КТ (рентгенограмме), характерные для вирусного поражения (размер поражения минимальный или средний; КТ 1–2);  $SpO_2$  < 95 %; С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови > 10 мг/л.

*Тяжелая форма:* частота дыхания > 30 в мин;  $SpO_2 \leq 93$  %;  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  мм рт.ст.; снижение уровня сознания, возбуждение; нестабильная гемодинамика (САД < 90 мм рт.ст. или ДАД < 60 мм рт.ст., диурез < 20 мл/ч); КТ 3–4.

*Критическая стадия заболевания:* стойкая фебрильная лихорадка; острый респираторный дистресс-синдром; необходимость в инвазивной механической вентиляции; септический шок; множественная дисфункция органов; КТ 4.

Оценку тяжести (объем, площадь, степень) изменений в легких у пациентов с подозрением/известной COVID-19-пневмонией можно проводить несколькими способами, однако для быстрой оценки изменений в легких после рентгенограммы и КТ в условиях большого потока пациентов была использована так называемая эмпирическая визуальная шкала. Она основана на визуальной оценке приблизительного объема уплотненной легочной ткани в легком с наибольшим поражением:

1. Отсутствие характерных проявлений (КТ 0).
2. Минимальный объем/распространение < 25 % объема легкого (КТ 1).
3. Средний объем/размах от 25 до 50 % объема легкого (КТ 2).
4. Значительный объем/разброс от 50 до 75 % объема легких (КТ 3).
5. Субтотальный объем/распространение > 75 % объема легкого (КТ 4).

Клинические характеристики пациентов на исходном уровне представлены в таблице 1.

Оценка на исходном уровне проводилась независимым квалифицированным радиологом, который не был осведомлен о проводимом лечении. Следует отметить, что согласно протоколу в исследование были включены только пациенты с КТ 1–2, однако несколько пациентов (3, 6 и 4, для групп реципиентов низкой дозы, высокой дозы и группы сравнения соответственно) были записаны как КТ 0, поскольку данные по ним были получены во время скрининга в отдаленных медицинских учреждениях, в то время как рандомизация для этих пациентов проводилась спустя 48 ч. Фактически у всех пациентов с КТ 0 во время рандомизации КТ 1 была подтверждена позже, во время клинического исследования, и сопровождалась ухудшением клинических симптомов.

Участники репродуктивного возраста согласились использовать контрацепцию во время приема и в течение 3 мес после последнего приема исследуемого препарата.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов на исходном уровне

Характеристика	3,7 мг/сут МИР 19® (n = 52)	11,1 мг/сут МИР 19® (n = 52)	Группа сравнения (n = 52)	p
Возраст, годы	45,69 ± 11,96 (21–62)	43,79 ± 10,48 (20–64)	40,85 ± 11,79 (18–64)	0,117
<i>Пол:</i>				
Мужчины	24	30	31	0,002*
Женщины	28	22	21	0,019*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,25 ± 4,92 (17,47–39,30)	28,15 ± 6,48 (17,30–58,47)	26,72 ± 5,33 (19,03–45,49)	0,24
Тяжесть COVID-19	1 тяжелый случай <sup>#</sup>	0 тяжелых случаев	0 тяжелых случаев	
<i>Сопутствующие заболевания, N (%):</i>				
Врожденные, семейные и генетические заболевания	1 (1,92 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	0,604
Эндокринные нарушения	1 (1,92 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	0,604
Глазные нарушения	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	0,367
Желудочно-кишечные расстройства	13 (25 %)	6 (11,54 %)	7 (13,46 %)	0,138
Гепатобилиарные расстройства	3 (5,77 %)	1 (1,92 %)	5 (9,62 %)	0,244
Нарушения иммунной системы	3 (5,77 %)	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0,167
Инфекции и инвазии	9 (17,31 %)	5 (9,62 %)	5 (9,62 %)	0,384
Травмы, отравления и процедурные осложнения	2 (3,85 %)	3 (3,85 %)	3 (5,77 %)	0,877
Повышенное кровяное давление	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	1 (1,92 %)	0,604
Нарушения метаболизма и питания	5 (9,62 %)	12 (23,07 %)	5 (9,62 %)	0,075
Костно-мышечная система и нарушения соединительной ткани	2 (3,85 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	0,363
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)	2 (3,85 %)	4 (7,69 %)	4 (7,69 %)	0,653
Нарушения нервной системы	4 (7,69 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0,016*
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0,367
Психиатрические расстройства	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0,367
Расстройства почек и мочевыделительной системы	3 (5,77 %)	2 (3,85 %)	0 (0,00 %)	0,237
Репродуктивная система и заболевания молочных желез	0 (0,00 %)	4 (7,69 %)	3 (3,85 %)	0,144
Респираторные, торакальные и медиастинальные заболевания	1 (1,92 %)	1 (1,92 %)	2 (3,85 %)	0,774
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	1 (1,92 %)	0 (0,00%)	0 (0,00 %)	0,367
Социальные обстоятельства	0 (0,00 %)	4 (7,69 %)	4 (7,69 %)	0,122
<i>Хирургические и медицинские процедуры, N (%):</i>				
Аденоидэктомия	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	
Аппендикэктомия	4 (7,69 %)	4 (7,69 %)	1 (1,92 %)	
Установка артериального стента	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
Удаление доброкачественной опухоли молочной железы	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
Кесарево сечение	2 (3,85 %)	1 (1,92 %)	2 (3,85 %)	
Холецистэктомия	2 (3,85 %)	3 (5,77 %)	0 (0,00 %)	
Гистерэктомия	3 (5,77 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
Гистеросальпинго-оофорэктомия	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	
Межпозвоночный диск, операция	0 (0,00 %)	2 (3,85 %)	0 (0,00 %)	
Литотрипсия	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	
Миомэктомия	2 (3,85 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
Операция на носовой перегородке	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	
Нефрэктомия	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	
Пагентный артериальный проток	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
Восстановление	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
Флебэктомия	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	
Сальпингэктомия	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	
Сальпинго-оофорэктомия	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	
Тонзиллэктомия	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	
Вправление пупочной грыжи	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	

Окончание табл. 1

Характеристика	3,7 мг/сут МИР 19® (n = 52)	11,1 мг/сут МИР 19® (n = 52)	Группа сравнения (n = 52)	p
Расширение матки и кюретаж	0 (0,00 %)	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	
Полипэктомия матки	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (3,85 %)	
Сосудистые заболевания:	16 (30,77 %)	12 (23,08 %)	10 (19,23 %)	0,377
Гипертензия	12 (23,08 %)	10 (19,23 %)	9 (17,31 %)	
Окклюзионные заболевания периферических артерий	1 (1,92 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	
Варикозное расширение вен	3 (5,77 %)	2 (3,85 %)	1 (1,92 %)	
<i>Компьютерная томография, N (%)</i> :				
КТ 0	3 (6,00 %)	6 (12,24 %)	4 (7,84 %)	0,557
КТ 1	25 (50,00 %)	24 (48,98 %)	27 (52,94 %)	0,833
КТ 2	22 (44,00 %)	19 (38,78 %)	20 (39,22 %)	0,829
КТ 3	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	–
Ст	26,67 ± 6,23	29,10 ± 7,57	30,6 ± 7,079	0,288

**Примечание.** # – выбыли из исследования; \* – статистически значимая разница.

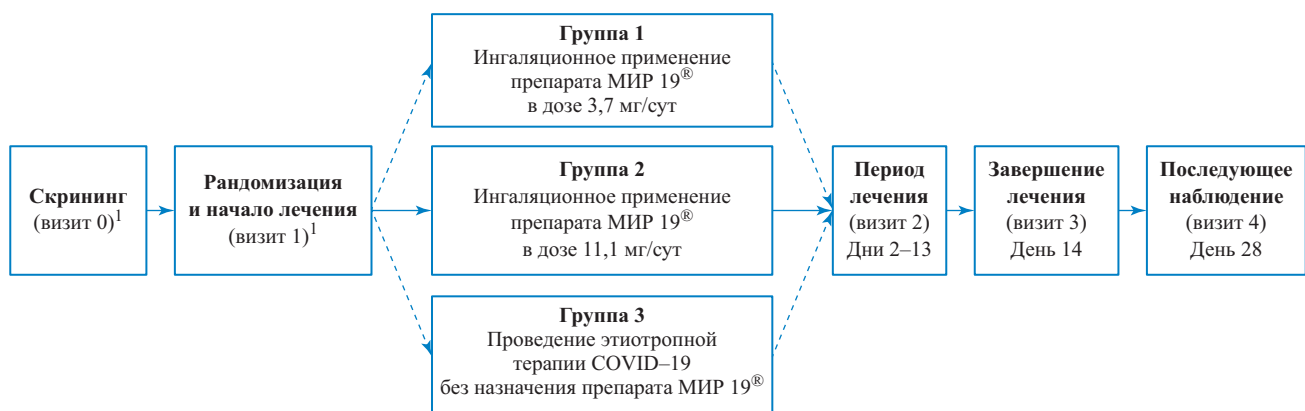
Повышенное артериальное давление определялось, когда у пациентов был COVID-19, «гипертензия» была общим диагнозом пациентов.

*Критерии исключения:*

- беременность или кормление грудью;
- уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина > 4 от верхней границы нормы;
- положительные анализы крови на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис;
- алкоголизм, наркомания или токсикомания в анамнезе;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой системы;
- длительное воздействие системных кортикостероидов;
- предшествующие побочные реакции на действующее и/или вспомогательные вещества, входящие в состав препарата;
- прием любых противовирусных и/или иммуномодулирующих препаратов после манифестации COVID-19;
- вакцинация против SARS-CoV-2.

**Рандомизация.** Включенные в исследование пациенты были рандомизированы (1 : 1 : 1) в 3 группы, которые получали: 3,7 мг/сут МИР 19® ингаляционным путем + симптоматическое лечение (группа реципиентов низкой дозы); 11,1 мг/сут МИР 19® ингаляционным путем + симптоматическое лечение (группа реципиентов высокой дозы); стандартную терапию, включавшую симптоматическое лечение и дополнительно фавипиравир, конвалесцентную плазму и/или ИФН-α2b (группа сравнения) в соответствии с Временными рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению COVID-19 (версия 10 от 08.02.2021)

У пациентов с легким течением COVID-19 (без поражения легких, показанного на КТ), применение антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов было разрешено, но фавипиравир, ИФН-α2b, кортикостероиды, ингибиторы янус-киназы (барицитиниб, тофацитиниб), антиинтерлейкиновые моноклональные антитела не разрешались для применения в группах реципиентов низкой и высокой доз.



**Рис. 1.** Дизайн исследования

¹ – визиты 0 и 1 могут совпадать.



**Таблица 2.** Эффективность, рассчитанная с использованием модели пропорциональных опасностей Кокса

Конечная точка	3,7 мг/сут МИР 19® (n = 52)	Отношение рисков (95 % ДИ)	11,1 мг/сут МИР 19® (n = 52)	Отношение рисков (95 % ДИ)	Группа сравнения (n = 52)
<b>Первичный результат (время до клинического улучшения, т.е. одновременное и стойкое достижение совокупности всех четырех критериев в течение не менее 48 ч)</b>					
Стойкое достижение всех четырех критериев, определяющих первичную конечную точку, дни	6 (95 % ДИ 5–7)	1,75 (1,17–2,62)	6 (95 % ДИ 7–9)	0,93 (0,63–1,37)	8 (95 % ДИ 7–10)
Значение p по отношению к группе сравнения	p = 0,0005		p = 0,7047		
<b>Индивидуальная оценка четырех критериев, включенных в определение первичного результата</b>					
Снижение аксиллярной температуры ниже 37 °С без применения жаропонижающих препаратов, дни	5 (95 % ДИ 5–6)	1,23 (0,83–1,81)	5,5 (95 % ДИ 5–6)	1,004 (0,68–1,47)	6 (95 % ДИ 5–6)
Значение p по отношению к группе сравнения	p = 0,1806		p = 0,9817		
Частота дыхания ≤ 22 в минуту, дни	4 (95 % ДИ 4–4)	1,25 (0,85–1,84)	4 (95 % ДИ 4–5)	0,91 (0,62–1,34)	4 (95 % ДИ 4–5)
Значение p по отношению к группе сравнения	p = 0,1171		p = 0,5419		
SpO <sub>2</sub> > 95 %, дни	5 (95 % ДИ 4–5)	1,59 (1,07–2,63)	5 (95 % ДИ 5–7)	1,75 (1,17–1,36)	6 (95 % ДИ 5–8)
Значение p по отношению к группе сравнения	p = 0,0033		p = 0,6568		
Тяжесть кашля у пациента не более 1 балла по 4-балльной шкале, дни	3 (95 % ДИ 3–5)	1,30 (0,88–1,92)	4,5 (95 % ДИ 3–6)	0,97 (0,66–1,43)	4 (95 % ДИ 3–6)
Значение p по отношению к группе сравнения	p = 0,0725		p = 0,8757		
<b>Вторичные последствия (время до клинического улучшения)</b>					
Одышка, дни	3 (95 % ДИ 3–3)	1,27 (0,86–1,87)	3 (95 % ДИ 3–4)	1,59 (0,63–1,36)	3 (95 % ДИ 3–4)
Значение p по отношению к группе сравнения	p = 0,0415		p = 0,6129		
Головная боль, дни	3 (95 % ДИ 3–3)	1,18 (0,80–1,73)	3 (95 % ДИ 3–3)	0,90 (0,61–1,33)	3 (95 % ДИ 3–3)
Значение p по отношению к группе сравнения	p = 0,0492		p = 0,3670		
Миалгия, дни	3 (95 % ДИ 3–6)	1,11 (0,75–1,63)	3 (95 % ДИ 3–3)	0,92 (0,62–1,35)	3 (95 % ДИ 3–3)
Значение p по отношению к группе сравнения	p = 0,1739		p = 0,4463		
Смерть от любой причины к 14-му и 28-му дню, N	0	NS	0	NS	0
Пациенты, переведенные в отделение интенсивной терапии к 14-му дню терапии, N	0	NS	0	NS	0
Пациенты, которым требовалась высокопоточная кислородная терапия к 14-му дню терапии, N	0	NS	0	NS	0

Окончание табл. 2

Конечная точка	3,7 мг/сут МИР 19® (n = 52)	Отношение рисков (95 % ДИ)	11,1 мг/сут МИР 19® (n = 52)	Отношение рисков (95 % ДИ)	Группа сравнения (n = 52)
Пациенты, которым потребовалась экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) или механическая вентиляция легких на 14-й день терапии, N	0	NS	0	NS	0
Продолжительность обнаружения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном и ротоглоточном мазке на 14-й день терапии, дни	7 (95 % ДИ 6,42–10,43)	NS	7 (95 % ДИ 6,20–10,00)	NS	6 (95 % ДИ 5,42–8,92)

*Примечание.* NS – не установлено.

У пациентов с COVID-19 средней степени тяжести (поражение легких без развития острой дыхательной недостаточности, SpO<sub>2</sub> > 93 %) разрешалось применение кортикостероидов, антикоагулянтов, ингибиторов янус-киназы (барицитиниб, тофацитиниб), антиинтерлейкиновых моноклональных антител и нестероидных противовоспалительных препаратов, но по-прежнему группы реципиентов низкой и высокой доз не получали фавипиравир, конвалесцентную плазму и/или ИФН-α2b.

У пациентов с COVID-19 тяжелого течения (поражение легких с развитием острой дыхательной недостаточности, SpO<sub>2</sub> < 93 %) допускалось применение кортикостероидов, антикоагулянтов, ингибиторов янус-киназы (барицитиниб, тофацитиниб), антиинтерлейкиновых моноклональных антител, нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков или других необходимых препаратов. В группах реципиентов низкой и высокой доз пациентам с тяжелым течением применение фавипиравира не разрешалось.

**Процедуры и лечение.** Участники исследования из групп реципиентов низкой и высокой доз получали МИР 19® [в виде двух ингаляций в день, проводимых утром и вечером в разовой дозе 1,85 и 5,55 мг соответственно, с интервалом примерно 7–8 ч (но не менее 2 ч); в итоге суточная доза составляла 3,7 и 11,1 мг] в течение 14 дней. Таким образом, при многократном введении каждый пациент в соответствующей группе получил 28 ингаляций препарата в дополнение к симптоматическому лечению.

Два компонента препарата (лиофилизированная миРНК и дендримерный пептид КК-46) были разведены в 2,5 мл фосфатно-солевого буфера каждый, перемешаны и выдержаны в течение 30 мин при комнатной температуре перед использованием. Таким образом суммарный объем препарата составил 5 мл. Аэрозоли для ингаляции формировали с помощью ультразвукового меш-ингалятора AND UN-233 (A&D Company, Токио, Япония), который диспергирует вещество с помощью сетки-мембраны при частоте ультразвуковых колеба-

ний 120 кГц (средний размер частиц 2,1 мкм; скорость распыления ≥ 0,2 мл/мин). Лицевая маска закрывала рот и нос, ингаляция проводилась в течение 20 мин.

**Определение размера частиц препарата** проводили на приборе для измерения динамического светорассеяния PHOTOCOR Compact-z (Фотокор, Россия). Измерения проводили в двух концентрациях: в первом случае к раствору, содержащему 0,66 мг пептида КК-46 в 1,993 мл фосфатно-солевого буфера, прибавляли 7,0 мкл раствора миРНК в концентрации 5 мг/мл; во втором случае к раствору, содержащему 1,98 мг пептида КК-46 в 1,979 мл фосфатно-солевого буфера, прибавляли 21 мкл раствора миРНК в концентрации 5 мг/мл. Концентрации растворов препарата, приготовленных вышеописанным способом, соответствовали концентрациям препарата, использованным в клинических исследованиях при приготовлении доз 3,7 и 11,1 мг. Смесь переносили в круглые стеклянные кюветы диаметром 15 мм (максимальный объем – 4 мл). Измерения проводили трехкратно по истечении 30 минут после внесения раствора миРНК.

Для оценки безопасности и эффективности применения МИР 19® ежедневно проводилась оценка состояния здоровья пациентов. Оценка безопасности включала ежедневный мониторинг НЯ и ежедневное измерение жизненных показателей, а также клинические лабораторные исследования и ЭКГ (дни 0, 7, 10 и 14).

Все клинические данные и результаты обследования были внесены в электронную базу данных, которая была закрыта после окончания исследования.

**Параметры исключения.** В феврале 2021 г., когда было начато исследование, американский регуляторный орган FDA опубликовал обновленное руководство по разработке лекарственных препаратов для профилактики и лечения COVID-19.

Согласно этому руководству FDA, конечные точки исследования могут включать частоту осложнений или ухудшения течения COVID-19, а также частоту госпитализации пациентов (<https://www.fda.gov/media/137926/download>). В связи с этим была использована аналогичная конечная точка – доля пациентов, у которых

Таблица 3. Неблагоприятные явления

Нежелательные явления (по затрагиваемым системно-органным классам)	Нежелательные явления (предпочтительные термины)	3,7 мг/сут МИР 19® (n = 52)	11,1 мг/сут МИР 19® (n = 52)	Группа сравнения (n = 52)
Сердечные нарушения	Брадикардия	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Синусовая тахикардия	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Суправентрикулярные экстрасистолы	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Тахикардия	N = 1 (1,92%) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Желудочковые экстрасистолы	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
Заболевания уха и лабиринта	Уплотнение церумена	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
Глазные заболевания	Хориоретинопатия	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
Желудочно-кишечные расстройства	Запор	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Диарея	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Дисбактериоз	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Диспепсия	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Энтероколит	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Тошнота	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Панкреатит хронический	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Стоматит	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
Общие расстройства и состояние участка введения	Рвота	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Дискомфорт в груди	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
Расстройства гепатобилиарной системы	Боль в груди	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Холелитиаз	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Цитолиз печени	N = 7 (13,46 %) NOE = 7	N = 7 (13,46 %) NOE = 7	N = 11 (21,15 %) NOE = 11
Нарушения иммунной системы	Токсический гепатит	N = 7 (13,46 %) NOE = 7	N = 4 (7,69 %) NOE = 4	N = 5 (9,62 %) NOE = 5
	Повышенная чувствительность к лекарствам	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
Инфекции и инвазии	COVID-19 – пневмония	N = 5 (9,62 %) NOE = 5	N = 2 (3,85 %) NOE = 2	N = 4 (7,69 %) NOE = 4
	Вирусный энтероколит	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
Исследования	Повышение аланин-аминотрансферазы	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 2 (3,85 %) NOE = 2
	Повышение С-реактивного белка	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Повышение печеночных ферментов	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Снижение насыщения кислородом	N = 2 (3,85 %) NOE = 2	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Повышение трансаминазы	N = 4 (7,69 %) NOE = 4	N = 7 (13,46 %) NOE = 7	N = 5 (9,62 %) NOE = 5
Нарушения метаболизма и питания	Сахарный диабет	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
Опорно-двигательный аппарат и заболевания соединительной тканей	Боль в позвоночнике	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
Психиатрические расстройства	Беспокойство	N = 3 (5,77 %) NOE = 3	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0
	Тревожное расстройство	N = 6 (11,54 %) NOE = 6	N = 3 (5,77 %) NOE = 3	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Бессонница	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Расстройство сна	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 2 (3,85 %) NOE = 2	N = 3 (5,77 %) NOE = 3
Нарушения репродуктивной системы и молочных желез	Доброкачественный простатит, гиперплазия	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 1

Окончание табл. 3

Нежелательные явления (по затрагиваемым системно-органным классам)	Нежелательные явления (предпочтительные термины)	3,7 мг/сут МИР 19® (n = 52)	11,1 мг/сут МИР 19® (n = 52)	Группа сравнения (n = 52)
Респираторные, торакальные и медиастинальные заболевания	Эпистаксис	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Кровохарканье	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Заложенность носа	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
	Боль в ротоглотке	N = 1 (1,92 %) NOE = 1	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
Хирургические и медицинские процедуры	Кислородная терапия	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 1 (1,92 %) NOE = 1
Сосудистые заболевания	Гипертензия	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 0 (0,00 %) NOE = 0	N = 2 (3,85 %) NOE = 2
Общее		N = 26 (50,00 %) NOE = 49	N = 25 (48,08 %) NOE = 35	N = 28 (53,85 %) NOE = 49

**Примечание.** n – количество пациентов в группе; NOE – количество событий; N – количество пациентов с хотя бы одним событием; %: (N/n) · 100.

развивается умеренное или тяжелое течение заболевания COVID-19. Согласно действующей редакции Временных методических рекомендаций Минздрава России по лечению COVID-19, проявлениями заболевания средней тяжести являются: температура тела > 38 °C; частота дыхания > 22 в минуту; одышка при физической нагрузке; КТ (рентгенологические) изменения, характерные для вирусного поражения; SpO<sub>2</sub> < 95 %; СРБ в сыворотке крови > 10 мг/л.

В соответствии с этим первичной составной конечной точкой исследования было время до клинического улучшения, определяемое одновременным и стойким достижением всех четырех критериев в течение не менее 48 ч у одного пациента (табл. 2):

- ослабление лихорадки (т. е. снижение аксиллярной температуры < 37 °C без применения жаропонижающих препаратов);
- нормализация частоты дыхания ≤ 22 в минуту;
- SpO<sub>2</sub> > 95%;
- снижение тяжести кашля пациента (т. е. ≤ 1 балла по заранее определенной 4-балльной шкале).

Вторичные конечные точки включали время до клинического улучшения, определяемое стабильным сохранением следующих критериев в течение не менее 48 ч:

- одышка, головная боль, миалгия, а также смертность на 14-й и 28-й день;
- госпитализация в отделение интенсивной терапии;
- потребность в кислородной терапии, экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на 14-й день терапии;
- продолжительность обнаружения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных и/или орофарингеальных мазках в течение 14 дней методом РТ-ПЦР.

Показатели безопасности включали фиксацию частоты появления НЯ и СНЯ, вызванных лечением. НЯ по интенсивности классифицировали следующим образом (табл. 3):

1. Легкие НЯ – проходящий или легкий дискомфорт, который не влияет на повседневную деятельность субъекта исследования (не требует медицинского вмешательства/терапии).
2. НЯ средней степени тяжести – от легкого до умеренного ограничения активности (не требуется никакого или минимального медицинского вмешательства/терапии).
3. Тяжелые НЯ – сильное ограничение активности, требующее дополнительного медицинского вмешательства/терапии.
4. Угрожающие жизни НЯ – состояние, угрожающее жизни (т. е. требуется срочное медицинское вмешательство).

Возможную связь НЯ с исследуемым препаратом устанавливали в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения и шкалой Наранхо [26] следующим образом: определено, вероятно, возможно, сомнительно, условно, неопределенно.

**Оценка изменений вирусной нагрузки.** Мазки из носо- и ротоглотки собирали в дни 1–14 и 28 для выявления РНК SARS-CoV-2. В день сбора образцы анализировали с помощью набора для ПЦР в реальном времени (ПЦР-ПВ) «Полиивир SARS-CoV-2 Экспресс 2» (Литех, Москва, Россия), нацеленного на гены *RdRp* и *E*. Результаты анализа, полученные в медицинских учреждениях, заносили в личные электронные файлы в качестве вторичной конечной точки и использовались как параметр длительности обнаружения вируса.

Кроме того, качественное определение вирусной РНК проводили с помощью набора для ПЦР-ПВ «SARS-CoV-2/SARS-CoV» (ДНК-технология, Москва, Россия), нацеленного на гены *E* и *N*, в качестве post-hoc-анализа тех же клинических образцов для оценки вирусной нагрузки с использованием значений порогового значения цикла (Ct).

Обе тест-системы использовали в соответствии с инструкциями производителей. Ct ≥ 40 считалось уровнем отсеки для отрицательного образца. Аналитическая чувствительность набора «Полиивир SARS-CoV-2



Экспресс 2» составляет  $10^4$  геномных эквивалента/мл, в то время как чувствительность ПЦР-набора «SARS-CoV-2/SARS-CoV» составляет 500 геномных эквивалентов/мл.

**Статистический анализ.** На данном этапе клинического исследования МИР 19® точный размер эффекта для препарата был неизвестен, поэтому для данной фазы клинического исследования, по аналогии с другими исследованиями препаратов для лечения COVID-19, был выбран размер эффекта 1,5 (отношение рисков для времени до наступления события). В этих условиях для анализа было необходимо, чтобы событие наступило у 49 пациентов в каждой группе, что соответствует 147 рандомизациям. Предполагая, что 5 % пациентов выбывают из исследования, мы определили, что выборка из 156 пациентов обеспечит мощность исследования  $> 80$  % при односторонней ошибке первого типа 2,5 %, если отношение рисков (ОР) при сравнении применения МИР 19® со стандартной терапией составит 1,5, что соответствует изменению времени клинического улучшения на 8 дней в любой экспериментальной группе при условии, что время клинического улучшения составляет  $\geq 12$  дней при стандартной терапии.

Время до клинического улучшения визуализировалось с помощью графиков Каплана–Мейера и сравнивалось с помощью логарифмического теста. ОР, коэффициенты частоты и двусторонние 95 % доверительные интервалы (ДИ) для клинического улучшения были рассчитаны с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Для анализа данных о вторичных исходах и вопросах безопасности проводился тест Шапиро–Уилка на нормальность распределения. Для нормально распределенных данных проводили обычный однофакторный дисперсионный анализ или, если данные не были нормально распределены, тест Краскелла–Уоллиса с последующим соответствующим *post-hoc*-тестированием.

## Результаты

### I фаза

#### Оценка безопасности

На этапе 1 добровольцы из 1-й когорты однократно получали исследуемый препарат МИР 19® в дозе 3,7 мг/сут. Затем добровольцы из 2-й когорты однократно получали исследуемый препарат МИР 19® в дозе 11,1 мг/сут. После чего добровольцы из 3-й когорты однократно получали исследуемый препарат в дозе 22,2 мг/сут.

По дизайну исследования, на этапе 1 в каждую когорту должно было быть рандомизировано 3 добровольца. В связи с тем, что у одного добровольца из 1-й когорты было выявлено НЯ, в данную когорту был дополнительно скринирован еще один доброволец. По итогу в 1-ю когорту было включено 4 добровольца.

На этапе 2 добровольцы из 1, 2 и 3-й когорт получали препарат МИР 19® в дозе 3,7; 11,1 или 22,2 мг/сут соответственно в течение 14 дней. При этом включение добровольцев в когорты происходило поэтапно.

Первый участник исследования из каждой когорты, получавший исследуемый препарат однократно на этапе 1 (при отсутствии у него НЯ в течение 72 ч с момента ингаляции), через 96 ч после первого дозирования начинал получать исследуемый препарат в той же дозе многократно (в течение 14 дней).

#### Нежелательные явления

На этапе 1 в исследование было включено 10 добровольцев. У них в ходе исследования зарегистрировано 2 НЯ (повышение уровня билирубина в крови, снижение числа нейтрофилов), оба (100 %) возникли у 1 добровольца (25 %) после использования исследуемого препарата в дозе 3,7 мг. Все НЯ, зарегистрированные в ходе этапа 1, были классифицированы как НЯ легкой степени тяжести; СНЯ, тяжелые НЯ или НЯ средней тяжести в ходе исследования отсутствовали. Связь НЯ с использованием исследуемого препарата не установлена. Таким образом, профиль безопасности препарата МИР 19® по итогу этапа 1 можно было считать хорошим, в связи с чем стало возможно проведение этапа 2 исследования. В ходе этапа 2 при многократном ингаляционном приеме препарата случаи НЯ не были зарегистрированы.

#### Жизненно важные показатели, данные объективных исследований и другие результаты, связанные с безопасностью

В ходе этапа 1 обнаружено статистически значимое ( $p = 0,015$ ) изменение ЧДД у добровольцев из 3-й когорты (повышение и последующее снижение) с выраженной согласованностью у всех участников данной когорты. Также обнаружено статистически значимое ( $p = 0,046$ ) снижение активности АЛТ у добровольцев из 1-й когорты в ходе этапа 1 исследования. При этом клинически значимых отклонений в данном показателе у добровольцев в ходе наблюдения не выявлено. При анализе результатов инструментального обследования отмечено статистически значимое ( $p = 0,046$ ) повышение объема легких при спокойном дыхании у добровольцев к концу этапа 1 при сравнении с исходным значением.

Из вышеперечисленных результатов следует, что однократное использование препарата МИР 19® у здоровых добровольцев в исследуемых дозах было безопасным и редко сопровождалось развитием НЯ. Выявленные отклонения показателей лабораторного и инструментального обследования на фоне однократного использования исследуемого препарата не были существенными и разрешились самостоятельно.

Следовательно, можно заключить, что препарат МИР 19® при однократном использовании обладает хорошим профилем безопасности. У добровольцев на этапе 2 исследования обнаружены статистически значимые различия в средних значениях ЧДД на визите 1 (день 2) за 1 ч до использования исследуемого препарата ( $p = 0,045$ ) и на визите 1 (день 11) за 1 ч до использования исследуемого препарата ( $p = 0,044$ ).

На визите 1 этапа 1 за 1 ч до использования МИР 19® при сравнении средних значений ЧСС у добровольцев,

получавших различные дозы исследуемого препарата, выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,03$ ). На визите 1 этапа 2 отмечены статистически значимые различия ( $p = 0,046$ ) в средних значениях температуры тела у добровольцев, получавших различные дозы исследуемого препарата. Также было выявлено статистически значимое ( $p = 0,022$ ) межкогортное отклонение в средних значениях температуры тела в ходе этапа 2 с умеренно выраженной согласованностью данных изменений у всех добровольцев. Однако данные различия с большой долей вероятности были обусловлены крайне малой выборкой и малым диапазоном значений самих показателей.

При оценке лабораторных показателей выявлено клинически значимое отклонение в процентном содержании моноцитов у 1 добровольца из 1-й когорты на визите завершения (день 17), статистически незначимое при сравнении с исходным значением ( $p = 0,317$ ). Кроме того, у добровольцев из 2-й когорты отмечено статистически значимое ( $p = 0,044$ ) повышение активности АСТ с умеренно выраженной согласованностью данных изменений у всех добровольцев, получавших различные дозы МИР 19®.

При сравнении значений рН и относительной плотности мочи у добровольцев из 1-й, 2-й и 3-й когорт выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,034$  и  $p = 0,026$  соответственно).

Многokrатное применение препарата МИР 19® у здоровых добровольцев в исследуемых дозах было безопасным и не сопровождалось развитием НЯ. Выявленные отклонения показателей лабораторного и инструментального обследования на фоне однократного применения исследуемого препарата не были существенными и разрешались самостоятельно, все параметры оставались в пределах нормальных значений.

Следовательно, по итогу этапа 2 исследования можно заключить, что препарат МИР 19® при многократном применении обладает хорошим профилем безопасности. Клинически значимых отклонений параметров ЭКГ и спирометрии, данных физикального осмотра и значений жизненно важных показателей не выявлено ни на одном этапе исследования. Таким образом, по итогу проведенного исследования можно сделать вывод о безопасности одно- и многократного применения препарата МИР 19® у здоровых добровольцев.

## II фаза

### Пациенты

С 27 апреля по 7 сентября 2021 г. было отобрано 317 пациентов, 180 из них были оценены на соответствие критериям включения/исключения, из них 156 были включены в исследование и рандомизированы в группы, получавшие МИР 19® в дозе 3,7 (группа реципиентов низкой дозы,  $n = 52$ ) или 11,1 мг/день (группа реципиентов высокой дозы,  $n = 52$ ) или стандартной терапии (группа сравнения,  $n = 52$ ). Эти 156 пациентов составили популяцию ИТТ (основной анализ).

Демографические и клинические характеристики пациентов на исходном уровне были сбалансированы между группами. В большинстве случаев степень тяжести COVID-19-ассоциированного поражения легких соответствовала КТ 1 и КТ 2. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов группы 3,7 мг/сут были артериальная гипертензия (23,08 %), хронический гастрит (9,62 %) и хронический панкреатит (9,62 %); в группе 11,1 мг/сут – гипертензия (19,23 %) и ожирение (13,46 %); в группе стандартной терапии – артериальная гипертензия (17,31 %) и хронический гастрит (9,62 %). Важно отметить, что не было обнаружено существенной разницы в выраженности клинических симптомов, характерных для COVID-19, и в отношении параметров, которые могли бы повлиять на первичную конечную точку, в группах пациентов, обследованных на исходном уровне.

Фактически все пациенты, кроме одного, страдали от COVID-19 умеренной степени тяжести. Один пациент из группы реципиентов низкой дозы страдал от тяжелого COVID-19, но этот пациент выбыл из исследования из-за СНЯ, не связанного с исследуемым препаратом. Еще 2 пациента из группы реципиентов высокой дозы выбыли из исследования по собственному желанию (отозвали информированное согласие).

### Безопасность

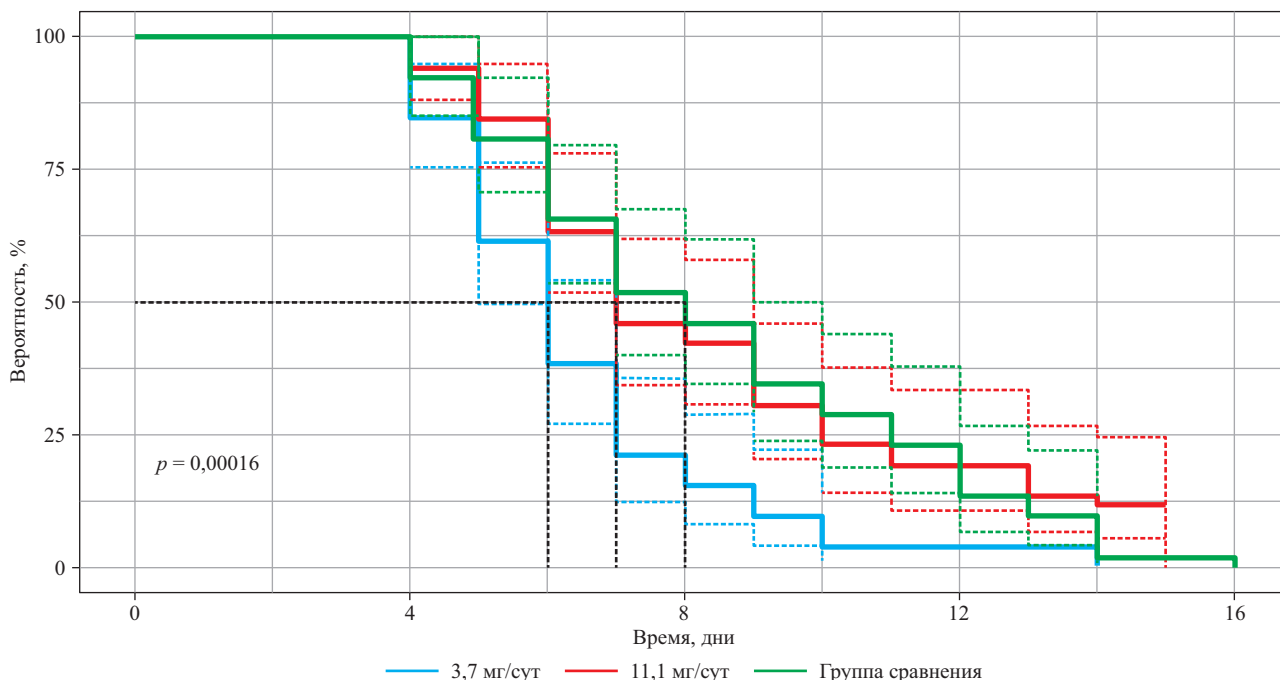
Популяция для оценки безопасности включала 156 пациентов. НЯ были зарегистрированы у 26 (50,00 %) пациентов в группе реципиентов низкой дозы, у 25 (48,08 %) пациентов в группе реципиентов высокой дозы и у 28 (53,85 %) пациентов в группе сравнения. Общее количество НЯ составило 49, 35 и 49 соответственно; общее количество СНЯ – 4, 2 и 4 соответственно.

Все случаи СНЯ были представлены как пневмония средней и тяжелой степени COVID-19; во всех случаях исходом СНЯ было выздоровление. В связи с развитием СНЯ один пациент из группы реципиентов высокой дозы выбыл из исследования. Наиболее часто НЯ были связаны с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, психическими расстройствами, аномальными результатами лабораторных и инструментальных исследований, а также инфекциями и инвазиями.

Среди НЯ, зарегистрированных в группе реципиентов низкой дозы, 10 (20,41 %) были легкими, 36 (73,47 %) – умеренными и 3 (6,12 %) – тяжелыми; в группе реципиентов высокой дозы – 14 (40,00 %), 20 (57,14 %) и 1 (2,86 %) соответственно; в группе сравнения – 22 (44,90 %), 24 (48,98 %) и 3 (6,12 %) соответственно. Межгрупповые различия не были статистически значимыми ( $p = 0,080$ ). Важно отметить, что ни в одном из случаев не выявлено определенной связи между развитием НЯ и приемом МИР 19® в дозах 3,7 и 11,1 мг/сут соответственно.

### Эффективность

У пациентов, получавших исследуемый препарат в дозе 3,7 или 11,1 мг/сут, медиана времени в сутках



**Рис. 2.** Время от начала лечения до стойкого достижения совокупности критериев: кривые выживаемости (популяция ИТТ, РР), пунктиром указаны стандартные отклонения

от начала лечения до стойкого достижения совокупности критериев первичной конечной точки составляла 6 (95 % ДИ: 5–7) и 6 (95 % ДИ: 7–9) соответственно, а у пациентов из группы стандартной терапии – 8 (95 % ДИ: 7–10) (рис. 2).

Это означает, что стабильное достижение совокупности критериев первичной конечной точки раньше наблюдалось у пациентов из группы реципиентов низкой дозы по отношению к группе сравнения. Критерии, определяющие первичную конечную точку, также характеризовались по отдельности. Нормализация насыщения кислородом ( $SpO_2 > 95\%$ ) наблюдалась значительно раньше (медиана 5 дней; 95 % ДИ: 4–5, ОР 1,59,  $p = 0,0033$ ) при использовании дозы МИР 19® 3,7 мг/сут по сравнению со стандартной терапией (6 дней, 95 % ДИ: 5–8).

Значительные преимущества для пациентов, получавших лечение в дозе 3,7 мг/сут, также наблюдались по 2 из 8 вторичных конечных точек, по которым были получены результаты. Облегчение симптомов головной боли и одышки наблюдалось значительно раньше [медиана 3 дня (95 % ДИ: 3–3, ОР 1,18,  $p = 0,0492$ ) и медиана 3 дня (95 % ДИ: 3–3, ОР 1,27,  $p = 0,0415$ ) соответственно] в группе реципиентов низкой дозы по отношению к группе сравнения.

При исследовании вирусной нагрузки мы не обнаружили различий в количестве циклов репликации между группами во все дни исследования (1–14), но значения Ct быстрее улучшились в группе реципиентов низкой дозы, показав значительное снижение вирусной нагрузки по сравнению с 1-м днем начиная с 6-го дня, в то время как в двух других группах это наблюдалось только на 8-й день (рис. 3).

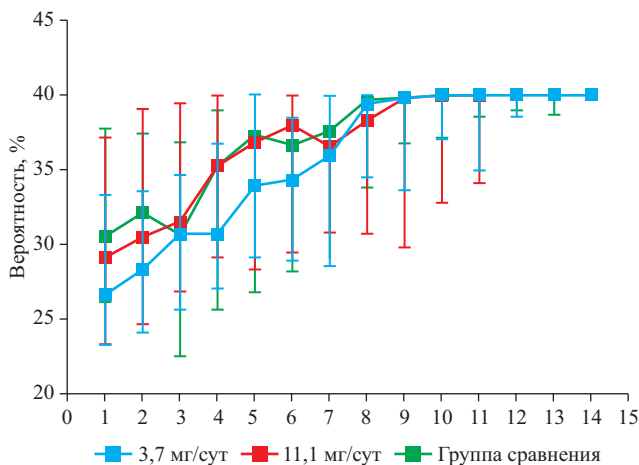
Что касается других вторичных конечных точек, существенных различий между группами не наблюдалось.

## Обсуждение

COVID-19, вызываемый SARS-CoV-2, продолжает оставаться серьезной глобальной проблемой. Хотя количество смертельных случаев снизилось благодаря вакцинации, иммунитету, приобретенному в результате естественного заражения, и появлению менее патогенных штаммов вируса, влияние этого заболевания остается огромным, в частности из-за продолжающихся волн инфекции, вызывающих высокий уровень госпитализации, связанный с потерей трудоспособности. Соответственно, существует высокая потребность в специфических для SARS-CoV-2 противовирусных препаратах.

Ранее мы уже сообщали о разработке комплекса молекул миРНК, нацеленных на ген РНК-зависимой РНК-полимеразы (*RdRp*) SARS-CoV-2, вместе с дендримерным пептидом КК-46, облегчающим проникновение миРНК в клетки. В доклиническом исследовании этот состав под названием МИР 19® в 10 000 раз уменьшал репликацию вируса *in vitro*. В исследованиях на модели SARS-CoV-2-инфекции сирийских хомячков ингаляционное введение этой композиции уменьшало вирусную нагрузку в легких более чем в 200 раз, а также вирус-индуцированное воспаление [20, 21]. Блокирование активности гена *RdRp*, расположенном на участке *ORF1* генома вируса, представляется стратегией, которая применима ко всем описанным в настоящее время штаммам SARS-CoV-2, поскольку выбранная последовательность у них идентична.





**Рис. 3.** Медианы и интерквартильный размах значений порога цикла (Ct) положительных ПЦР-тестов SARS-CoV-2 в сравнении между группами ( $n = 52$ ).

Различия между группами оценивались в каждой временной точке с помощью теста Краскела–Уоллиса с последующим тестом множественного сравнения Данна.

В нашем исследовании препарат МИР 19® применялся местно, путем ингаляции с помощью меш-небулайзера. Как показала масс-спектрометрия MALDI, обработка ультразвуком во время ингаляции не повлияла на стабильность препарата. Таким образом, возможное влияние небулайзера на стабильность лекарственного вещества можно было исключить.

Клиническое исследование I фазы, направленное на изучение безопасности и подбор дозы, включало 3 группы добровольцев, получавших МИР 19® в дозах 3,7; 11,1 и 22,2 мг/сут путем ингаляции. Это исследование показало, что лечение было безопасно для всех трех доз, поэтому было решено продолжить изучение безопасности и эффективности доз 3,7 и 11,1 мг в рандомизированном контролируемом открытом клиническом исследовании II фазы.

Клиническая картина инфекции SARS-CoV-2/COVID-19 варьирует от бессимптомного до критического течения заболевания и смертельного исхода. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний Китая [27], анализ 44 500 подтвержденных случаев COVID-19 показал, что большинство случаев – это заболевание легкой или средней тяжести. Поэтому мы включили в наше исследование пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней тяжести, характеризующейся клиническими и/или рентгенографическими признаками нетяжелой пневмонии (лихорадка, кашель, одышка, учащенное дыхание, уровень насыщения кислородом  $\leq 95$  % на комнатном воздухе), и определили время до клинического улучшения как основную конечную точку исследования [28, 29].

Лечение препаратом МИР 19® в дозе 3,7 мг/сут (группа реципиентов низкой дозы) значительно сократило время до клинического – на 2 дня, по отношению

к группе сравнения, получавшей стандартную терапию.

В частности, нормализация насыщения крови кислородом была достигнута значительно быстрее, а облегчение головной боли, симптомов одышки, а также общее клиническое улучшение по ряду критериев было достигнуто быстрее в группе реципиентов низкой дозы по отношению к группе сравнения, получавшей стандартную терапию, т. е. симптоматическое лечение, включающее этиотропные препараты (фавипиравир).

По 8 из 12 вторичных конечных точек данные были получены, поскольку ни один пациент не умер, не потребовал перевода в реанимацию, не нуждался в высокопоточной оксигенации или ИВЛ. Для 2 из этих 8 вторичных конечных точек (головная боль и одышка), которые относятся к наиболее распространенным клиническим признакам COVID-19 [30], выявлено значительные улучшения показателей при терапии низкой дозой МИР 19®, что дополнительно поддерживает значительный клинический эффект этого препарата, наблюдаемый в отношении достижения первичной конечной точки исследования. Значительный клинический эффект низкой дозы МИР 19® сопровождался снижением вирусной нагрузки.

Тоцилизумаб и  $\beta$ -лактамы антибиотики значительно чаще назначались в группе реципиентов высокой дозы МИР 19® и в группе сравнения. Это позволяет предположить, что в двух этих группах воспаление, вызванное вирусом, протекало более тяжело, чем у пациентов, получавших низкую дозу препарата. Все это дополнительно свидетельствует о большей клинической эффективности именно низкой дозы (3,7 мг/сут) МИР 19®. В отношении всех других назначенных препаратов, особенно пероральных кортикостероидов, существенных различий между группами не было выявлено.

В отношении пола участников на исходном уровне между группами наблюдалась значительная разница. В группе сравнения было больше мужчин, которые, согласно некоторым исследованиям, более подвержены тяжелой форме COVID-19. Исследование J.-M. Jin и соавт. [31] также подтвердило, что COVID-19 имеет тенденцию более тяжелого течения у мужчин, чем у женщин, когда средний возраст обследуемых пациентов составлял 59 и 63 года для мужчин и женщин соответственно.

В нашем исследовании средний возраст участников составил 45, 43 и 40 лет для групп реципиентов низкой дозы, высокой дозы и группы сравнения соответственно. Таким образом, гендерные различия в конечном итоге не повлияли на результаты исследования. С другой стороны, расстройства нервной системы значительно ( $p = 0,016$ ) более были распространены в группе реципиентов низкой дозы.

ИМТ существенно не отличался между группами. Во всех трех группах ИМТ превышал  $23 \text{ кг/м}^2$ , что в соответствии с исследованием M. Gao и соавт. [32] является фактором риска более тяжелого течения COVID-19.



Не было значимых различий между группами в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, рака, диабета, которые обычно ассоциируются с тяжестью течения COVID-19 [33].

Таким образом, маловероятно, что различия в исходных параметрах, а также сопутствующая терапия повлияли на результаты исследования.

Интересно, что мы не обнаружили статистически значимого клинического эффекта МИР 19® в дозе 11,1 мг/сут. Post-hoc-анализ показал, что это может быть связано с увеличением размера частиц комплекса миРНК/пептид, который может зависеть от концентрации. В экспериментах по оценке размера наноструктур мы обнаружили, что размер частиц составлял  $876 \pm 96$  и  $1238 \pm 90$  нм в диаметре для концентрации 0,37 и 1,11 мг/мл соответственно.

Большой размер частиц, наблюдаемый при более высокой концентрации препарата, может быть обусловлен агрегацией мелких частиц. Аналогичное наблюдение было сделано M. Tuttolomondo и соавт. [34]: авторы показали, что крупные и агрегированные комплексы снижают интернализацию миРНК в цитоплазму клетки, что может объяснить меньшую эффективность высокой дозы МИР 19®.

Преимущество использования миРНК для лечения инфекции SARS-CoV-2 заключается в том, что этот препарат, в отличие от других доступных вирусных ингибиторов, действует непосредственно на геном вируса, привлекая собственные нуклеазы клетки для его разрушения.

Геном вируса неоднороден в отношении вероятности возникновения спонтанных мутаций. В геноме есть последовательности, в том числе регуляторные, которые сохраняют свою структуру в различных штаммах вируса. Входящая в состав МИР 19® миРНК специфически нацелена на консервативную область гена *RdRp* SARS-CoV-2, что обеспечивает противовирусный эффект в отношении различных вариантов SARS-CoV-2.

В отличие от миРНК, действующих на РНК-геном вируса, ингибиторы протеазы, такие как паксловид, действуют на уровне белка, что открывает дополнительные возможности вирусу для развития резистентности. РНК-вирусы имеют ряд механизмов для модификации своей белковой структуры. К ним относятся, например, использование альтернативных рамок считывания и использование неканонических стартовых кодонов [35], которые создают возможности для ускоренной эволюции вирусных белков и, таким образом, развития резистентности [36].

Препарат МИР 19® действует строго вирусоспецифично, поскольку выбранная последовательность целевого гена не имеет сходства с генами человека. Это объясняет высокий профиль безопасности и отсутствие побочных эффектов, наблюдавшиеся в нашем исследовании [37, 38]. Фактически, мы продемонстрировали, что лечение препаратом МИР 19® было безопасным и не возникало каких-либо побочных эффектов.

Согласно результатам секвенирования генома SARS-CoV-2, до апреля 2021 г. в России преобладал штамм

V.1.1, а с апреля по сентябрь подавляющее большинство выявленных вариантов SARS-CoV-2 относилось к штамму V.1.617 (дельта) [39].

В нашем исследовании мы проанализировали и типировали 15 образцов, которые принадлежали к варианту дельта, что соответствовало эпидемиологическим данным [39]. Молекулы миРНК, использованные в нашем исследовании, нацелены на участки генов, не затронутые мутациями. Протокол исследования позволил нам завершить исследование в момент достижения первичной конечной точки, до того, как омикрон – вариант, значительно отличающийся по клиническим характеристикам от более ранних вариантов SARS-CoV-2, стал доминирующим. Таким образом, результаты нашего исследования не были скомпрометированы появлением новых вариантов вируса.

С точки зрения регулирующего органа дизайн открытого исследования был оправдан в свете острой необходимости в SARS-CoV-2-специфическом лечении COVID-19. Более того, выбранный нами дизайн исследования не является редкостью и, например, недавно был использован в исследовании RECOVERY, изучавшем применение казиривилама и имдевилама у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [34].

С технической точки зрения различия в методе назначения препаратов не позволили бы провести исследование вслепую, а с этической точки зрения мы не могли позволить себе лишиться группы сравнения потенциально эффективного лечения.

Однако достоверность полученных нами результатов подтверждается двумя важными аргументами. Во-первых, значительное клиническое преимущество в группе реципиентов низкой дозы поддерживалось отдельным параметром (т. е. насыщением кислородом), на который не может повлиять эффект плацебо. Во-вторых, более низкая эффективность в группе реципиентов высокой дозы не могла быть субъективно ожидаемой. В связи с тем, что протокол исследования должен был соответствовать рекомендациям регуляторных органов, не было возможности включить в исследование пациентов старше 65 лет, что также можно считать ограничением нашего исследования.

Еще одним возможным ограничением исследования было то, что мы не использовали коммерческие наборы для количественной ПЦР-ПВ для оценки вирусной нагрузки в мазках из носоглотки. Вместо этого, в соответствии с действующими стандартами диагностики, мы использовали качественный анализ с оценкой порогового цикла, который также обычно используется для оценки вирусной нагрузки. Однако анализы проводились в лаборатории вслепую и был продемонстрирован более быстрый клиренс вируса в группе реципиентов низкой дозы.

Образцы, взятые для ПЦР, дважды анализировались двумя сертифицированными в России тест-системами для качественной ПЦР-ПВ «Поливирус SARS-CoV-2 Экспресс 2» (Литех, Москва, Россия) и «SARS-CoV-2/SARS-CoV» (ДНК-Технология, Москва, Россия).

В соответствии с инструкциями производителей, для выделения РНК использовали упрощенный метод, основанный на преципитации нуклеиновых кислот этанолом и набор «Проба-НК». Выделенная этим методом РНК была использована в реакции ПЦР-РВ с использованием наборов «Поливи́р SARS-CoV-2 Экспресс 2» и «SARS-CoV-2/SARS-CoV». Первый набор позволяет быстрее получить результат, так как используется упрощенный этап обработки образца без выделения РНК. Основным недостатком экспресс-метода выделения РНК является плохая воспроизводимость, что может создать дополнительные ошибки при анализе данных ПЦР. Кроме того, аналитическая чувствительность набора «Поливи́р SARS-CoV-2 Экспресс 2» ниже, чем у набора «SARS-CoV-2/SARS-CoV». Однако возможность быстрой диагностики COVID-19 чрезвычайно важна, поэтому мы использовали экспресс-метод. Результаты экспресс-анализа тест-системой «Поливи́р SARS-CoV-2 Экспресс 2» были внесены в личные электронные файлы как вторичная конечная точка. Затем был проведен *post-hoc*-анализ тех же образцов с помощью более чувствительной тест-системы «SARS-CoV-2/SARS-CoV» для оценки вирусной нагрузки с использованием значений Ct.

В настоящее время не существует общепринятой модели для оценки вирусной нагрузки в процессе респираторных инфекций, поскольку она зависит от динамического взаимодействия возбудителя с иммунной системой хозяина [40]. Кроме того, невозможность стандартизации метода отбора проб в условиях стационара, а также неравномерное распределение вируса в носоглоточной полости создают значительный разброс данных. Поэтому использование стандартных значений при подсчете абсолютного числа копий генома вируса, как это делается при инфекциях, передающихся через кровь, неуместно и неинформативно.

Это справедливо и для эталонного анализа с использованием, например, транскриптов генов человека в качестве эталона, поскольку прямой корреляции между вирусной нагрузкой и уровнем экспрессии генов чело-

века не существует. Учитывая это, параметр вирусной нагрузки не был принят в качестве первичной конечной точки исследования, а был представлен только как вторичная конечная точка, при этом учитывались клинически значимые параметры.

Тем не менее, препарат должен оказывать влияние на вирусную нагрузку. Поэтому мы проанализировали образцы с помощью качественной ПЦР-РВ и выразили данные о вирусной нагрузке как медиану пороговых значений количества циклов репликации, полученных для генов *E* и *N*, поскольку этот показатель коррелирует с количеством генетического материала вируса (вирусной РНК) в исходном образце [41] и используется в подобных исследованиях в качестве грубого показателя потенциала передачи вируса [42].

## Заключение

Наше клиническое исследование впервые продемонстрировало значительную клиническую пользу применения ингаляционного лекарственного препарата на основе мРНК (МИР 19<sup>®</sup>) для вирус-специфического лечения SARS-CoV-2-инфекции/COVID-19. Показано, что препарат МИР 19<sup>®</sup> хорошо переносится и безопасен. Лечение препаратом МИР 19<sup>®</sup> обеспечило значительный клинический эффект по снижению вирусной нагрузки у пациентов с умеренным COVID-19 и способствовало существенному сокращению длительности симптомов заболевания.

В настоящее время препарат МИР 19<sup>®</sup> зарегистрирован (регистрационное удостоверение ЛП-007720), включен во Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и активно применяется в клинической практике.

**Благодарности.** Статья посвящена памяти академика РАН Рахима Мусаевича Хайтова – наставника, коллеги, друга и отца.

## ■ Литература

- Holgate S.T. Accelerating the transition of clinical science to translational medicine. *Clin. Sci. (Lond)*. 2021; 135 (20): 2423–8. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20210846>
- Heinz F.X., Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *NPJ Vaccines*. 2021; 6 (1): 104. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00369-6>
- Rodriguez-Coira J., Sokolowska M. SARS-CoV-2 candidate vaccines – composition, mechanisms of action and stages of clinical development. *Allergy*. 2021; 76 (6): 1922–4. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14714>
- Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brügggen M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1564–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14364>
- Gudima G., Kofiadi I., Shilovskiy I., Kudlay D., Khaitov M. Antiviral therapy of COVID-19. *Int. J. Mol. Sciences*. 2023; 24 (10): 8867. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24108867>
- Wang L., Cheng G. Sequence analysis of the emerging SARS-CoV-2 variant Omicron in South Africa. *J. Med. Virol.* 2022; 94 (4): 1728–33. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27516>
- Planas D., Saunders N., Maes P., Guivel-Benhassine F., Planchais C., Buchrieser J., Bolland W.H., Porrot F., Staropoli I., Lemoine F., Péré H., Veyer D., Puech J., Rodary J., Baele G., Dellicour S., Raymenants J., Gorissen S., Geenen C., Vanmechelen B., Wawina-Bokalan-ga T., Marti-Carreras J., Cuypers L., Sève A., Hocqueloux L., Prazuck T., Rey F.A., Simon-Loriere E., Bruel T., Mouquet H., André E., Schwartz O. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*. 2022; 602 (7898): 671–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>
- Rössler A., Riepler L., Bante D., von Laer D., Kimpel J. SARS-CoV-2 Omicron Variant neutralization in serum from vaccinated and convalescent persons. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (7): 698–700. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2119236>
- Gattinger P., Tulaeva I., Borochova K., Kratzer B., Trapin D., Kropfmüller A., Pickl W.F., Valenta R. Omicron: A SARS-CoV-2 variant of real concern. *Allergy*. 2022; 77 (5): 1616–20. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15264>
- Touret F., Baronti C., Bouzidi H.S., de Lamballerie X. *In vitro* evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 4683. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08559-5>

11. Bappy S.S., Shibly A.Z., Sultana S., Mohiuddin A.K.M., Kabir Y. Designing potential siRNA molecule for the nucleocapsid(N) gene silencing of different SARS-CoV-2 strains of Bangladesh: Computational approach. *Comput. Biol. Chem.* 2021; 92: 107486. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2021.107486>
12. Tada T., Zhou H., Dcosta B.M., Samanovic M.I., Chivukula V., Herati R.S., Hubbard S.R., Mulligan M.J., Landau N.R. Increased resistance of SARS-CoV-2 Omicron variant to neutralization by vaccine-elicited and therapeutic antibodies. *EBioMedicine.* 2022; 78: 103944. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103944>
13. Monk P.D., Marsden R.J., Tear V.J., Brookes J., Batten T.N., Mankowski M., Gabbay F.J., Davies D.E., Holgate S.T., Ho L.P., Clark T., Djukanovic R., Wilkinson T.M.A.; Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (2): 196–206. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7)
14. Feldmann M., Maini R.N., Woody J.N., Holgate S.T., Winter G., Rowland M., Richards D., Hussell T. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1407–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30858-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8)
15. Takashita E., Kinoshita N., Yamayoshi S., Sakai-Tagawa Y., Fujisaki S., Ito M., Iwatsuki-Horimoto K., Halfmann P., Watanabe S., Maeda K., Imai M., Mitsuya H., Ohmagari N., Takeda M., Hasegawa H., Kawaoka Y. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (15): 1475–7. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2201933>
16. Qureshi A., Tantray V.G., Kirmani A.R., Ahangar A.G. A review on current status of antiviral siRNA. *Rev. Med. Virol.* 2018; 28 (4): e1976. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1976>
17. Lam J.K., Chow M.Y., Zhang Y., Leung S.W. siRNA Versus miRNA as Therapeutics for Gene Silencing. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2015; 4 (9): e252. DOI: <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.23>
18. Ahmadzada T., Reid G., McKenzie D.R. Fundamentals of siRNA and miRNA therapeutics and a review of targeted nanoparticle delivery systems in breast cancer. *Biophys Rev.* 2018; 10 (1): 69–86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12551-017-0392-1>
19. Aigner A. Perspectives, issues and solutions in RNAi therapy: the expected and the less expected. *Nanomedicine (Lond).* 2019; 14 (21): 2777–82. DOI: <https://doi.org/10.2217/nmm-2019-0321>
20. Zhang M.M., Bahal R., Rasmussen T.P., Manautou J.E., Zhong X.B. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. *Biochem Pharmacol.* 2021; 189: 114432. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114432>
21. Khaitov M., Nikonova A., Shilovskiy I., Kozhikhova K., Kofiadi I., Vishnyakova L., Nikolsky A., Gattinger P., Kovchina V., Barvinskaya E., Yumashev K., Smirnov V., Maerle A., Kozlov I., Shatilov A., Timofeeva A., Andreev S., Koloskova O., Kuznetsova N., Vasina D., Nikiiforova M., Rybalkin S., Sergeev I., Trofimov D., Martynov A., Berzin I., Gushchin V., Kovalchuk A., Borisevich S., Valenta R., Khaitov R., Skvortsova V. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy.* 2021; 76 (9): 2840–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14850>
22. Хайтов М.Р., Никонова А.А., Шиловский И.П., Кожихова К.В., Кофиади И.А., Гудима Г.О., Вишнякова Л.И., Никольский А.А., Ковчина В.И., Барвинская Е.Д., Юмашев К.В., Смирнов В.В., Маерле А.В., Козлов И.Б., Шатилов А.А., Шатилова А.В., Андреев С.М., Колоскова О.О., Кузнецова Н.А., Васина Д.В., Никифорова М.А., Рыбалкин С.П., Сергеев И.В., Трофимов Д.Ю., Мартынов А.И., Берзин И.А., Гушин В.А., Ковальчук А.В., Борисевич С.В., Скворцова В.И. МИР 19 – первый в мире специфический противовирусный препарат для лечения COVID-19: разработка и доклинические исследования. *Иммунология.* 2023; 44 (3): 270–290. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-3-270-290>
23. Ambike S., Cheng C.C., Feuerherd M., Velkov S., Baldassi D., Afridi S.Q., Porras-Gonzalez D., Wei X., Hagen P., Kneidinger N., Stoleriu M.G., Grass V., Burgstaller G., Pichlmair A., Merkel O.M., Ko C., Michler T. Targeting genomic SARS-CoV-2 RNA with siRNAs allows efficient inhibition of viral replication and spread. *Nucleic Acids Res.* 2022; 50 (1): 333–49. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1248>
24. Chang Y.C., Yang C.F., Chen Y.F., Yang C.C., Chou Y.L., Chou H.W., Chang T.Y., Chao T.L., Hsu S.C., Jeong S.M., Tsai Y.M., Liu P.C., Chin Y.F., Fang J.T., Kao H.C., Lu H.Y., Chang J.Y., Weng R.S., Tu Q.W., Chang F.Y., Huang K.Y., Lee T.Y., Chang S.Y., Yang P.C. A siRNA targets and inhibits a broad range of SARS-CoV-2 infections including Delta variant. *EMBO Mol Med.* 2022; 14 (4): e15298. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202115298>
25. Tolksdorf B., Nie C., Niemeyer D., Röhrs V., Berg J., Lauster D., Adler J.M., Haag R., Trimpert J., Käufer B., Drosten C., Kurreck J. Inhibition of SARS-CoV-2 replication by a small interfering RNA targeting the leader sequence. *Viruses.* 2021; 13 (10): 2030. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13102030>
26. Adverse Drug reaction probability scale (naranjo) in drug induced liver injury. In: *LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury* [Internet]. Bethesda (MD): national institute of diabetes and digestive and kidney diseases; 2019, May 4. PMID: 31689026.
27. 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 center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020; 323 (13): 1239–42. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
28. Gandhi R.T., Lynch J.B., Del Rio C. Mild or Moderate COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (18): 1757–66. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009249>
29. Lamontagne F., Stegemann M., Agarwal A., Agoritsas T., Siemieniuk R., Rochweg B., Bartoszko J., Askie L., Macdonald H., Al-Maslami M., Amin W., Da Silva A.R.A., Barragan F.A.J., Bausch F.J., Burhan E., Cecconi M., Chacko B., Chanda D., Dat V.Q., Du B., Geduld H., Gee P., Haider M., Nerina H., Hashimi M., Jehan F., Hui D., Hunt B.J., Ismail M., Kabra S., Kanda S., Kawano-Dourado L., Kim Y.J., Kisson N., Krishna S., Kwizera A., Lisboa T., Leo Y.S., Mahaka I., Hela M., Migliori G.B., Mino G., Nsutebu E., Pshenichnaya N., Qadir N., Ranganathan S.S., Sabzwari S., Sarin R., Shankar-Hari M., Sharland M., Shen Y., Souza J.P., Tshokey T., Ugarte S., Uyeki T., Venkatapuram S., Wachinou A.P., Wijewickrama A., Vuyiseka D., Preller J., Brignardello-Petersen R., Kum E., Qasim A., Zeraatkar D., Owen A., Guyatt G., Lytvyn L., Jacobs M., Vandvik P.O., Diaz J. A living WHO guideline on drugs to prevent COVID-19. *BMJ.* 2021; 372: n526. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n526>
30. Vetter P., Vu D.L., L'Huillier A.G., Schibler M., Kaiser L., Jacques F. Clinical features of COVID-19. *BMJ.* 2020; 369: m1470. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1470>
31. Jin J.M., Bai P., He W., Wu F., Liu X.F., Han D.M., Liu S., Yang J.K. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *front public health.* 2020; 8: 152. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
32. Gao M., Piernas C., Astbury N.M., Hippisley-Cox J., O'Rahilly S., Aveyard P., Jebb S.A. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6·9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (6): 350–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00089-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00089-9)
33. Bigdelou B., Sepand M.R., Najafikhoshnoo S., Negrete J.A.T., Sharaf M., Ho J.Q., Sullivan I., Chauhan P., Etter M., Shekarian T., Liang O., Hutter G., Esfandiarpour R., Zanganeh S. COVID-19 and pre-existing comorbidities: risks, synergies, and clinical outcomes. *Front Immunol.* 2022; 13: 890517. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.890517>
34. Tuttolomondo M., Casella C., Hansen P.L., Polo E., Herda L.M., Dawson K.A., Ditzel H.J., Mollenhauer J. Human DMBT1-derived cell-penetrating peptides for intracellular siRNA delivery. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2017; 8: 264–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.06.020>
35. Firth A.E., Brierley I. Non-canonical translation in RNA viruses. *J. Gen. Virol.* 2012; 93 (Pt 7): 1385–409. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.042499-0>
36. Susser S., Welsch C., Wang Y., Zettler M., Domingues F.S., Karey U., Hughes E., Ralston R., Tong X., Herrmann E., Zeuzem S., Sarrazin C. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology.* 2009; 50 (6): 1709–18. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23192>
37. Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. *Clin. Ther.* 2000; 22 (8): 911–36; discussion 898. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80064-8](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80064-8)
38. Khaitov M., Nikonova A., Kofiadi I., Shilovskiy I., Smirnov V., Elisyina O., Maerle A., Shatilov A., Shatilova A., Andreev S., Sergeev I., Trofimov D., Latsheva T., Ilyna N., Martynov A., Rabdano S., Ruzanova E., Savelev N., Pletikhina I., Safi A., Ratnikov V., Gore-



lov V., Kaschenko V., Kucherenko N., Umarova I., Moskaleva S., Fabrichnikov S., Zuev O., Pavlov N., Kruchko D., Berzin I., Goryachev D., Merkulov V., Shipulin G., Udin S., Trukhin V., Valenta R., Skvortsova V. Treatment of COVID-19 patients with a SARS-CoV-2-specific siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2023; 00: 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15663>

39. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В., Углева С.В., Семененко Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В., Пшеничная Н.Ю., Ежлова Е.Б., Летюшев А.Н., Демина Ю.В., Кутырев В.В., Максютгов Р.А., Говорун В.М., Дятлов И.А., Тотолян А.А., Куличенко А.Н., Балахонов С.В., Рудаков Н.В., Троценко О.Е., Носков А.К., Зайцева Н.Н., Топорков А.В., Лиознов Д.А., Андреева Е.Е., Микаилова О.М., Комаров А.Г., Ананьев В.Ю., Молдованов В.В., Логунов Д.Ю., Гушин В.А., Дедков В.Г., Черкашина А.С., Кузин С.Н., Тиванова Е.В., Кондрашева Л.Н., Саенко В.В., Селезов С.Ю., Гасанов Г.А., Сванадзе Н.Х., Глазов М.Б., Остроушко А.А., Мироснов К.О., Есьман А.С., Осина Н.А., Боднев С.А., Комиссаров А.Б., Даниленко Д.М., Богун А.Г., Скрыбин Ю.П., Лопатовская К.В., Штрек С.В., Вольнкина А.С., Гладких А.С., Котова В.О., Водопья-

нов А.С., Новикова Н.А., Сперанская А.С., Самойлов А.Е., Неверов А.Д., Шпак И.М. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99 (4): 381–96. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>

40. Challenger J.D., Foo C.Y., Wu Y., Yan A.W.C., Marjaneh M.M., Liew F., Thwaites R.S., Okell L.C., Cunningham A.J. Modelling upper respiratory viral load dynamics of SARS-CoV-2. *BMC Med*. 2022; 20 (1): 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02220-0>

41. Al Bayat S., Mundodan J., Hasnain S., Sallam M., Khogali H., Ali D., Alateeg S., Osama M., Elberdiny A., Al-Romaihi H., Al-Thani M.H.J. Can the cycle threshold (Ct) value of RT-PCR test for SARS CoV2 predict infectivity among close contacts? *J. Infect. Public Health*. 2021; 14 (9): 1201–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.013>

42. Accorsi E.K., Britton A., Fleming-Dutra K.E., Smith Z.R., Shang N., Derado G., Miller J., Schrag S.J., Verani J.R. Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 omicron and delta variants. *JAMA*. 2022; 327 (7): 639–51. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0470>

## References

1. Holgate S.T. Accelerating the transition of clinical science to translational medicine. *Clin Sci (Lond)*. 2021; 135 (20): 2423–8. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20210846>

2. Heinz F.X., Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *NPJ Vaccines*. 2021; 6 (1): 104. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00369-6>

3. Rodriguez-Coira J., Sokolowska M. SARS-CoV-2 candidate vaccines – composition, mechanisms of action and stages of clinical development. *Allergy*. 2021; 76 (6): 1922–4. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14714>

4. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brügger M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1564–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14364>

5. Gudima G., Kofiadi I., Shilovskiy I., Kudlay D., Khaitov M. Antiviral therapy of COVID-19. *Int J Mol Sciences*. 2023; 24 (10): 8867. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24108867>

6. Wang L., Cheng G. Sequence analysis of the emerging SARS-CoV-2 variant Omicron in South Africa. *J Med Virol*. 2022; 94 (4): 1728–33. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27516>

7. Planas D., Saunders N., Maes P., Guivel-Benhassine F., Planchais C., Buchrieser J., Bolland W.H., Porrot F., Staropoli I., Lemoine F., Péré H., Veyer D., Puech J., Rodary J., Baele G., Dellicour S., Raymenants J., Gorissen S., Geenen C., Vanmechelen B., Wawina-Bokalanga T., Martí-Carreras J., Cuyper L., Sève A., Hocqueloux L., Prazuck T., Rey F.A., Simon-Lorière E., Bruel T., Mouquet H., André E., Schwartz O. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*. 2022; 602 (7898): 671–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>

8. Rössler A., Riepler L., Bante D., von Laer D., Kimpel J. SARS-CoV-2 omicron variant neutralization in serum from vaccinated and convalescent persons. *N Engl J Med*. 2022; 386 (7): 698–700. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2119236>

9. Gattinger P., Tulaeva I., Borochova K., Kratzer B., Trapin D., Kropfmüller A., Pickl W.F., Valenta R. Omicron: A SARS-CoV-2 variant of real concern. *Allergy*. 2022; 77 (5): 1616–20. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15264>

10. Touret F., Baronti C., Bouzidi H.S., de Lamballerie X. *In vitro* evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 4683. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08559-5>

11. Bappy S.S., Shibly A.Z., Sultana S., Mohiuddin A.K.M., Kabir Y. Designing potential siRNA molecule for the nucleocapsid(N) gene silencing of different SARS-CoV-2 strains of Bangladesh: Computational approach. *Comput Biol Chem*. 2021; 92: 107486. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2021.107486>

12. Tada T., Zhou H., Dcosta B.M., Samanovic M.I., Chivukula V., Herati R.S., Hubbard S.R., Mulligan M.J., Landau N.R. Increased resistance of SARS-CoV-2 Omicron variant to neutralization by vaccine-elicited and therapeutic antibodies. *EBioMedicine*. 2022; 78: 103944. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103944>

13. Monk P.D., Marsden R.J., Tear V.J., Brookes J., Batten T.N., Mankowski M., Gabbay F.J., Davies D.E., Holgate S.T., Ho L.P., Clark T., Djukanovic R., Wilkinson T.M.A.; Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9 (2): 196–206. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7)

14. Feldmann M., Maini R.N., Woody J.N., Holgate S.T., Winter G., Rowland M., Richards D., Hussell T. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1407–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30858-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8)

15. Takashita E., Kinoshita N., Yamayoshi S., Sakai-Tagawa Y., Fujisaki S., Ito M., Iwatsuki-Horimoto K., Halfmann P., Watanabe S., Maeda K., Imai M., Mitsuya H., Ohmagari N., Takeda M., Hasegawa H., Kawaoka Y. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 omicron subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022; 386 (15): 1475–7. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2201933>

16. Qureshi A., Tantray V.G., Kirmani A.R., Ahangar A.G. A review on current status of antiviral siRNA. *Rev Med Virol*. 2018; 28 (4): e1976. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1976>

17. Lam J.K., Chow M.Y., Zhang Y., Leung S.W. siRNA Versus miRNA as therapeutics for gene silencing. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2015; 4 (9): e252. DOI: <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.23>

18. Ahmadzada T., Reid G., McKenzie D.R. Fundamentals of siRNA and miRNA therapeutics and a review of targeted nanoparticle delivery systems in breast cancer. *Biophys Rev*. 2018; 10 (1): 69–86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12551-017-0392-1>

19. Aigner A. Perspectives, issues and solutions in RNAi therapy: the expected and the less expected. *Nanomedicine (Lond)*. 2019; 14 (21): 2777–82. DOI: <https://doi.org/10.2217/nnm-2019-0321>

20. Zhang M.M., Bahal R., Rasmussen T.P., Manautou J.E., Zhong X.B. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. *Biochem Pharmacol*. 2021; 189: 114432. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114432>

21. Khaitov M., Nikonova A., Shilovskiy I., Kozhikhova K., Kofiadi I., Vishnyakova L., Nikolsky A., Gattinger P., Kovchina V., Barvinskaya E., Yumashev K., Smirnov V., Maerle A., Kozlov I., Shatilov A., Timofeeva A., Andreev S., Koloskova O., Kuznetsova N., Vasina D., Nikiforova M., Rybalkin S., Sergeev I., Trofimov D., Martynov A., Berzin I., Gushchin V., Kovalchuk A., Borisevich S., Valenta R., Khaitov R., Skvortsova V. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2021; 76 (9): 2840–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14850>

22. Khaitov M.R., Nikonova A.A., Shilovskiy I.P., Kozhikhova K.V., Kofiadi I.A., Gudima G.O., Vishnyakova L.I., Nikolskii A.A., Kovchina V.I., Timotievich E.D., Yumashev K.V., Smirnov V.V., Maerle A.V., Kozlov I.B., Shatilov A.A., Shatilova A.V., Andreev S.M., Koloskova O.O., Kuznetsova N.A., Vasina D.V., Nikiforova M.A., Rybalkin S.P., Sergeev I.V., Trofimov D.Y., Martynov A.I., Berzin I.A., Gushchin V.A., Kovalchuk A.V., Borisevich S.V., Skvortsova V.I. MIR 19 – world first specific antiviral drug for COVID-19 treatment. Development and pre-

clinical studies. *Immunologiya*. 2023; 44 (3): 270–290. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-3-270-290> (in Russian)

23. Ambike S., Cheng C.C., Feuerherd M., Velkov S., Baldassi D., Afridi S.Q., Porras-Gonzalez D., Wei X., Hagen P., Kneidinger N., Stoleriu M.G., Grass V., Burgstaller G., Pichlmair A., Merkel O.M., Ko C., Michler T. Targeting genomic SARS-CoV-2 RNA with siRNAs allows efficient inhibition of viral replication and spread. *Nucleic Acids Res.* 2022; 50 (1): 333–49. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1248>

24. Chang Y.C., Yang C.F., Chen Y.F., Yang C.C., Chou Y.L., Chou H.W., Chang T.Y., Chao T.L., Hsu S.C., Jeong S.M., Tsai Y.M., Liu P.C., Chin Y.F., Fang J.T., Kao H.C., Lu H.Y., Chang J.Y., Weng R.S., Tu Q.W., Chang F.Y., Huang K.Y., Lee T.Y., Chang S.Y., Yang P.C. A siRNA targets and inhibits a broad range of SARS-CoV-2 infections including Delta variant. *EMBO Mol Med.* 2022; 14 (4): e15298. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202115298>

25. Tolksdorf B., Nie C., Niemeier D., Röhrs V., Berg J., Lauster D., Adler J.M., Haag R., Trimpert J., Kaufer B., Drosten C., Kurreck J. Inhibition of SARS-CoV-2 Replication by a small interfering RNA targeting the leader sequence. *Viruses*. 2021; 13 (10): 2030. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13102030>

26. Adverse drug reaction probability scale (Naranjo) in drug induced liver injury. In: *LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2019, May 4. PMID: 31689026.

27. 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 center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 123–942. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

28. Gandhi R.T., Lynch J.B., Del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (18): 1757–66. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009249>

29. Lamontagne F., Stegemann M., Agarwal A., Agoritsas T., Siemieniuk R., Rochwerf B., Bartoszko J., Askie L., Macdonald H., Al-Maslmani M., Amin W., Da Silva A.R.A., Barragan F.A.J., Bausch F.J., Burhan E., Cecconi M., Chacko B., Chanda D., Dat V.Q., Du B., Geduld H., Gee P., Haider M., Nerina H., Hashimi M., Jehan F., Hui D., Hunt B.J., Ismail M., Kabra S., Kanda S., Kawano-Dourado L., Kim Y.J., Kissoon N., Krishna S., Kwizera A., Lisboa T., Leo Y.S., Mahaka I., Hela M., Migliori G.B., Mino G., Nsutebu E., Pshenichnaya N., Qadir N., Ranganathan S.S., Sabzwari S., Sarin R., Shankar-Hari M., Sharland M., Shen Y., Souza J.P., Tshoke T., Ugarte S., Uyeki T., Venkatapuram S., Wachinuo A.P., Wijewickrama A., Vuyiseka D., Preller J., Brignardello-Petersen R., Kum E., Qasim A., Zeraatkar D., Owen A., Guyatt G., Lytvyn L., Jacobs M., Vandvik P.O., Diaz J. A living WHO guideline on drugs to prevent COVID-19. *BMJ*. 2021; 372: n526. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n526>

30. Vetter P., Vu D.L., L'Huillier A.G., Schibler M., Kaiser L., Jacques F. Clinical features of COVID-19. *BMJ*. 2020; 369: m1470. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1470>

31. Jin J.M., Bai P., He W., Wu F., Liu X.F., Han D.M., Liu S., Yang J.K. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020; 8: 152. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>

32. Gao M., Piernas C., Astbury N.M., Hippisley-Cox J., O'Rahilly S., Aveyard P., Jebb S.A. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (6): 350–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00089-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00089-9)

33. Bigdelou B., Sepand M.R., Najafikhoshnoo S., Negrete J.A.T., Sharaf M., Ho J.Q., Sullivan I., Chauhan P., Etter M., Shekarian T., Li-

ang O., Hutter G., Esfandiarpour R., Zanganeh S. COVID-19 and pre-existing comorbidities: risks, synergies, and clinical outcomes. *Front Immunol.* 2022; 13: 890517. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.890517>

34. Tuttolomondo M., Casella C., Hansen P.L., Polo E., Herda L.M., Dawson K.A., Ditzel H.J., Mollenhauer J. Human DMBT1-Derived Cell-Penetrating Peptides for Intracellular siRNA Delivery. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017; 8: 264–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.06.020>

35. Firth A.E., Brierley I. Non-canonical translation in RNA viruses. *J Gen Virol.* 2012; 93 (Pt 7): 1385–409. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.042499-0>

36. Susser S., Welsch C., Wang Y., Zettler M., Domingues F.S., Carey U., Hughes E., Ralston R., Tong X., Herrmann E., Zeuzem S., Sarrazin C. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2009; 50 (6): 1709–18. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23192>

37. Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. *Clin Ther.* 2000; 22 (8): 911–36; discussion 898. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80064-8](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80064-8)

38. Khaitov M., Nikonova A., Kofiadi I., Shilovskiy I., Sмирнов V., Elisytina O., Maerle A., Shatilova A., Shatilova A., Andreev S., Sergeev I., Trofimov D., Latsheva T., Ilyna N., Martynov A., Rabdano S., Ruzanova E., Savelev N., Pletukhina I., Safi A., Ratnikov V., Gorelov V., Kaschenko V., Kucherenko N., Umarova I., Moskaleva S., Fabrichnikov S., Zuev O., Pavlov N., Kruchko D., Berzin I., Goryachev D., Merkulov V., Shipulin G., Udin S., Trukhin V., Valenta R., Skvortsova V. Treatment of COVID-19 patients with a SARS-CoV-2-specific siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2023; 00: 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15663>

39. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khafizov K.F., Dubodelov D.V., Ugleva S.V., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Pshenichnaya N.Yu., Ezhlova E.B., Letyushev A.N., Demina Yu.V., Kutyrev V.V., Maksyutov R.A., Govorun V.M., Dyatlov I.A., Totolyan A.R., Kulichenko A.N., Balakhonov S.V., Rudakov N.V., Trochenko O.E., Noskov A.K., Zajceva N.N., Toporkov A.V., Lioznov D.A., Andreeva E.E., Mikailova O.M., Komarov A.G., Ananov V.Yu., Moldovanov V.V., Logunov D.Yu., Gushhin V.A., Dedkov V.G., Cherkashina A.S., Kuzin S.N., Tivanova E.V., Kondrasheva L.Yu., Saenko V.V., Selezov S.Yu., Gasanov G.A., Svanadze N.Kh., Glazov M.B., Ostroushko A.A., Mironov K.O., Esman A.S., Osina N.A., Bodnev S.A., Komissarov A.B., Danilenko D.M., Bogun A.G., Skryabin Yu.P., Lopatovskaya K.V., Shtrek S.V., Volynkina A.S., Gladkikh A.S., Kotova V.O., Vodopyanov A.S., Novikova N.A., Sveranskaya A.S., Samojlov A.E., Neverov A.D., Shpak I.M. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology [Zhurnal mikrobiologii, épidemiologii i immunobiologii]*. 2022; 99 (4): 381–96. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295> (in Russian)

40. Challenger J.D., Foo C.Y., Wu Y., Yan A.W.C., Marjaneh M.M., Liew F., Thwaites R.S., Okell L.C., Cunningham A.J. Modelling upper respiratory viral load dynamics of SARS-CoV-2. *BMC Med.* 2022; 20 (1): 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02220-0>

41. Al Bayat S., Mundodan J., Hasnain S., Sallam M., Khogali H., Ali D., Alateeg S., Osama M., Elberdiny A., Al-Romaihi H., Al-Thani M.H.J. Can the cycle threshold (Ct) value of RT-PCR test for SARS CoV2 predict infectivity among close contacts? *J Infect Public Health*. 2021; 14 (9): 1201–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.013>

42. Accorsi E.K., Britton A., Fleming-Dutra K.E., Smith Z.R., Shang N., Derado G., Miller J., Schrag S.J., Verani J.R. Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA*. 2022; 327 (7): 639–51. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0470>

## Сведения об авторах

**Хайтов Муса Рахимович** – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; зав. каф. иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: [mr.khaitov@nrcki.ru](mailto:mr.khaitov@nrcki.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

## Authors' information

**Musa R. Khaitov** – Corr. Member of RAS, MD, PhD, Prof., Director, NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia; Head of the Immunology Chair, MBF of N.I. Pirogov RNRMU of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: [mr.khaitov@nrcki.ru](mailto:mr.khaitov@nrcki.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

**Никонова Александра Александровна** – канд. биол. наук, зав. лаб. молекулярной биотехнологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова Минобрнауки России; мл. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: aa.nikonova@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9610-0935>

**Кофиади Илья Андреевич** – д-р биол. наук, зав. лаб. молекулярной иммуногенетики ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; проф. каф. иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: kofiadi@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0001-9280-8282>

**Шиловский Игорь Петрович** – д-р биол. наук, зам. директора по науке и инновациям ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

**Смирнов Валерий Валерьевич** – д-р фарм. наук, зав. лаб. клинической фармакологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; проф. каф. фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация  
E-mail: vall@mail.mipt.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

**Елисютина Ольга Гурьевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, зав. каф. иммунологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: el-olga@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

**Гудима Георгий Олегович** – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. физиологии иммунитета и аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; проф. каф. иммунопатологии и иммунодиагностики Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: goudima@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

**Маерле Артем Владимирович** – науч. сотр. отд. иммуногенетики ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: maerle@yandex.ru

**Aleksandra A. Nikonova** – PhD, Head of Molecular Biotechnology Lab. of I.I. Mechnikov RIVS of the MSHE of Russia; Junior Researcher of the Personalized Medicine and Molecular Immunology Lab., NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: aa.nikonova@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9610-0935>

**Ilya A. Kofiadi** – Dr.Sci., Head of Lab. of Molecular Immunogenetics of NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia; Prof. of the Immunology Chair, MBF of N.I. Pirogov RNRMU of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: kofiadi@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0001-9280-8282>

**Igor P. Shilovskiy** – Dr.Sci, PhD, Deputy Director on Science and Innovation, NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

**Valery V. Smirnov** – Dr.Sci., Head of Clinical Pharmacology Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia; Prof. of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry Chair n.a. A.P. Arzamastsev, Institute of Pharmacy n.a. A.P. Neliubin, I.M. Sechenov 1<sup>st</sup> MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation  
E-mail: vall@mail.mipt.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

**Olga G. Elisyutina** – MD, PhD, Leader Researcher of NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia; Head of the Immunology Chair, Medical Institute, RUDN University of the MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: el-olga@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

**Georgii O. Gudima** – Dr. Sci., Prof., Head of Physiology of Immunity and Allergy Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia; Prof. of Immunopathology and Immunodiagnosics Chair, Acad. of Postdiplomal Education, FRCC FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: goudima@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

**Artem V. Maerle** – Researcher of Immunogenetics Dept., NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: maerle@yandex.ru

**Шатилов Артем Андреевич** – мл. науч. сотр. лаб. пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: aa.shatilov@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4675-8074X>

**Шатилова Анастасия Витальевна** – мл. науч. сотр. лаб. пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: av.timofeeva@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3780-2878X>

**Андреев Сергей Михайлович** – канд. хим. наук, зав. лаб. пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: andsergej@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8297-579X>

**Сергеев Илья Викторович** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. иммуногенетики ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: i.sergeev@dna-technology.ru

**Трофимов Дмитрий Юрьевич** – член-корр. РАН, д-р биол. наук, зав. отд. иммуногенетики ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; директор Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: d\_trofimov@oparina4.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>

**Латышева Татьяна Васильевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. иммунопатологии взрослых и интенсивной терапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: tvlat@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>

**Ильина Наталья Ивановна** – д-р мед. наук, проф., зам. директора по клинической работе, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: instimmun@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3556-966X>

**Мартынов Александр Игоревич** – канд. мед. наук, первый зам. директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: immune48@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9761-8058>

**Рабдано Севастьян Олегович** – канд. физ.-мат. наук; рук. Центра исследований и разработки ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: sevastyan@rabdano.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0481-5488>

**Artem A. Shatilov** – Junior Researcher of the Peptide Immunogens Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: aa.shatilov@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4675-8074X>

**Anastasia V. Shatilova** – Junior Researcher of the Peptide Immunogens Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: av.timofeeva@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3780-2878X>

**Sergey M. Andreev** – PhD, Head of the Peptide Immunogens Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: andsergej@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8297-579X>

**Ilya V. Sergeev** – PhD, Senior Researcher of Immunogenetics Dept. of NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: i.sergeev@dna-technology.ru

**Dmitriy Yu. Trofimov** – Corresponding Member of RAS, Dr.Sci., Head of Immunogenetics Dept., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia; Director of the Institute of the Reproductive Genetics, V.I. Kulakov NMRC OGP, MOH of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: d\_trofimov@oparina4.ru  
[http://orcid.org/0000-0002-1569-8486](https://orcid.org/0000-0002-1569-8486)

**Tatiana V. Latysheva** – MD, PhD, Prof., Head of the Immunopathology and Intensive Care Depts, NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: tvlat@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>

**Natalia I. Iilina** – MD, PhD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: instimmun@yandex.ru  
[http://orcid.org/0000-0002-3556-966X](https://orcid.org/0000-0002-3556-966X)

**Alexandr I. Martynov** – PhD, First Deputy Director of NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: immune48@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9761-8058>

**Sevastyan O. Rabdano** – PhD, Head of Research and Development Center, SPbSRIVS, FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: sevastyan@rabdano.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0481-5488>



**Рузанова Элина Анатольевна** – канд. биол. наук, зам. директора по разработке новых лекарственных средств ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: e.a.ruzanova@niivs.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7965-663X>

**Савельев Никита Сергеевич** – нач. лаб. рекомбинантных биотехнологий Центра исследований и разработки ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: n.s.saveliev@niivs.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4883-1922>

**Плетюхина Юлия Владимировна** – зам. рук. Центра исследований и разработки ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: y.v.pletuhina@niivs.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3993-704X>

**Сафи Ариана Сергеевна** – молекулярный биолог Центра исследований и разработки ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: a.s.safi@niivs.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1484-4277>

**Ратников Вячеслав Альбертович** – д-р мед. наук, проф., мед. директор, ФГБУ «СЗО НКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: dr.ratnikov@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9645-8408>

**Горелов Виктор Павлович** – канд. мед. наук, глав. врач ФГБУ «СЗО НКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: oncouro@med122.com  
<https://orcid.org/0000-0003-4829-7029>

**Кашченко Виктор Анатольевич** – д-р мед. наук, зам. ген. директора по научной работе, ФГБУ «СЗО НКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: surg122@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4958-5850>

**Кучеренко Наталья Григорьевна** – канд. мед. наук, рук. Центра респираторной терапии и сомнологии ФГБУ «СЗО НКЦ им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: nataliadoc@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7152-0615>

**Умарова Ирина Арслановна** – канд. мед. наук, зав. отд. клинической реабилитации и профилактической медицины ФГБУ «СЗО НКЦ им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: infomed@med122.com

**Ellina A. Ruzanova** – PhD, Deputy Director for New Medicines Development, SPbSRIVS, FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: e.a.ruzanova@niivs.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7965-663X>

**Nikita S. Saveliev** – Head of the Lab. of Recombinant Biotechnologies of the Center for Research and Development, SPbSRIVS, FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: n.s.saveliev@niivs.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4883-1922>

**Iuliia V. Pletyukhina** – Deputy Head of the Research and Development Center, SPbSRIVS, FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: y.v.pletuhina@niivs.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3993-704X>

**Ariana S. Safi** – Molecular Biologist at the Center for Research and Development, SPbSRIVS, FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: a.s.safi@niivs.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1484-4277>

**Vyacheslav A. Ratnikov** – MD, PhD, Prof., Medical Director, «NWD SCC named after L.G. Sokolov», FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: dr.ratnikov@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9645-8408>

**Victor P. Gorelov** – PhD, Chief Physician of the «NWD SCC n.a. L.G. Sokolov», FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: oncouro@med122.com  
<https://orcid.org/0000-0003-4829-7029>

**Victor A. Kashchenko** – MD, PhD, Deputy General Director for Scientific Work of the «NWD SCC n. a. L.G. Sokolov», FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: surg122@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4958-5850>

**Natalia G. Kucherenko** – PhD, Head of the Center of Respiratory Therapy and Somnology, «NWD SCC n.a. L.G. Sokolov», FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: nataliadoc@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7152-0615>

**Irina A. Umarova** – PhD, Head of the Dept. of Clinical Rehabilitation and Preventive Medicine, «NWD SCC n.a. L.G. Sokolov», FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: infomed@med122.com



**Москалева Светлана Сергеевна** – зам. мед. директора по амбулаторно-поликлинической помощи, глав. врач Центральной поликлиники ФГБУ «СЗО НКЦ им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: infomed@med122.com

**Фабричников Сергей Владимирович** – врач клин. лаб. диагностики ФГБУ «СЗО НКЦ им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: infomed@med122.com

**Зуев Олег Викторович** – врач-уролог ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: jason48@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2680-4034>

**Павлов Николай Борисович** – канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, начальник обособленного подразделения «Поликлиника № 2» ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: bobvodolaz@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-0540-1095>

**Крючко Дарья Сергеевна** – д-р мед. наук, нач. управления трансляционной медицины и инновационных технологий ФМБА России; проф. каф. неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: fmba@fmba.gov.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9047-6050>

**Берзин Игорь Александрович** – д-р мед. наук, проф., начальник управления организации научных исследований ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: fmba@fmba.gov.ru

**Горячев Дмитрий Владимирович** – д-р мед. наук, директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: general@expmed.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

**Меркулов Вадим Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зам. ген. директора ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; проф. каф. фармакологии фармацевтического факультета Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация  
E-mail: merkulov@expmed.ru  
<http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

**Шипулин Герман Александрович** – канд. мед. наук, зам. генерального директора по научно-производственной деятельности ФГБУ «ЦСП» ФМБА России; директор Центра постгеномных технологий, Москва, Российская Федерация  
E-mail: info@cspfmba.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

**Svetlana S. Moskaleva** – Deputy Medical Director for Outpatient and Polyclinic Care, Chief Physician of Central Polyclinic, «NWD SCC n.a. L.G. Sokolov», FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: infomed@med122.com

**Sergey V. Fabrichnikov** – Physician of Clinical Laboratory Diagnostics, «NWD SCC named after L.G. Sokolov», FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: infomed@med122.com

**Oleg V. Zuev** – Physician Urologist, FCC HMT, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: jason48@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2680-4034>

**Nikolay B. Pavlov** – PhD, Physician Rheumatologist-Anesthesiologist, Head of Polyclinic no.2, FCC MT, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: bobvodolaz@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-0540-1095>

**Daria S. Kryuchko** – MD, PhD, Head of the Dept. of Translation Medicine and Innovation Technologies, FMBA of Russia; Prof. of Neonatology Chair, NMRC AGP n.a. acad. V.I. Kulakov of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: fmba@fmba.gov.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9047-6050>

**Igor A. Berzin** – MD, PhD, Prof., Head of the Dept. of Scientific Research Organization, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: fmba@fmba.gov.ru

**Dmitriy V. Goryachev** – MD, PhD, Director of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products, SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: general@expmed.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

**Vadim A. Merkulov** – MD, PhD, Prof., Deputy General Director, SCEEMP of the MOH of Russia; Prof. of Pharmacol. Chair of the Pharmacy Faculty, Institute of Pharmacy n.a. A.P. Neliubin, I.M. Sechenov 1<sup>st</sup> MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation  
E-mail: merkulov@expmed.ru  
<http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

**German A. Shipulin** – PhD, Deputy General Director on Scientific and Production, CSP of FMBA of Russia; Director of Postgenomic Technologies Center, Moscow, Russian Federation  
E-mail: info@cspfmba.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

**Юдин Сергей Михайлович** – д-р мед. наук, проф., генеральный директор ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: yudin@cspmz.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>

**Трухин Виктор Павлович** – канд. юр. наук, директор ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: v.p.truhin@niivs.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6635-363X>

**Валента Рудольф** – иностр. член РАН, проф. аллергологии Венского медицинского университета, зав. отд. иммунопатологии, патофизиологии и исследований аллергии Венского медицинского университета, Вена, Австрия; зав. лаб. молекулярной аллергологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; зам. зав. лаб. иммунопатологии ИММ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация  
E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at  
<https://orcid.org/0000-0001-5944-3365>

**Скворцова Вероника Игоревна** – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: Skvortsova@cspfmba.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2815-280X>

**Sergey M. Yudin** – MD, Prof., General Director, CSP of FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: yudin@cspmz.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>

**Viktor P. Truhin** – PhD, Director of the SPbSRIVS, FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: v.p.truhin@niivs.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6635-363X>

**Rudolf Valenta** – Foreign Member of RAS, MD, PhD, Prof. of Division of Immunopathology, Pathophysiology and Allergy Research, Med. University of Vienna, Vienna, Austria; Head of the Molecular Allergology Lab., NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; Deputy Head of the of Immunopathology Lab. of IMM, I.M. Sechenov First MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University); Moscow, Russian Federation  
E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at  
<https://orcid.org/0000-0001-5944-3365>

**Veronika I. Skvortsova** – Corr. Member of RAS, MD, PhD, Prof., Head of FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: Skvortsova@cspfmba.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2815-280X>