

Винцеровская Г.А., Притуло О.А., Шеренговская Ю.В., Бабанин В.А.,
Мараках Марван Якин Нажи

Мирамистин: от дерматовенерологии до профилактики коронавирусной инфекции. Обзор литературы

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. В 2019 г. мир столкнулся с серьёзной угрозой – новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), которая повлекла за собой большие социальные и экономические потери. В связи с массовым распространением COVID-19 в 2020 г. актуальным на сегодняшний день является изучение способов профилактики, используемых для предупреждения распространения заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Мы провели анализ научных публикаций, посвящённых изучению вопросов профилактики, в таких базах данных, как Scopus, Web of Science, CyberLeninka. Особый интерес вызвали антисептические препараты, поэтому в данной статье описаны неспецифические профилактические мероприятия с применением лекарственного препарата антисептического действия Мирамистин. Препарат имеет широкий антимикробный и противовирусный спектр действия; оказывает бактерицидный эффект на аэробные и анаэробные бактерии и их ассоциацию; действует на грибковую микрофлору; влияет на вирусы герпеса, иммунодефицита человека, гепатита, а также на возбудителей заболеваний, передаваемых половым путём, поэтому на протяжении многих лет активно используется в качестве средства профилактики. Существуют научные данные о том, что Мирамистин может также использоваться в качестве средства для инактивации коронавирусов. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат в концентрации 0,0001% снижает инфекционную активность коронавируса человека почти в 2 раза, а в концентрации 0,005% и выше полностью его нейтрализует. Доказано, что Мирамистин, оказывая иммуноадьювантное действие, приводит к усилению защитных реакций кожи и способствует усилению её регенерации за счёт активации клеточного и гуморального иммунного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Важным преимуществом препарата является его избирательное действие на патогенные микроорганизмы, не затрагивающее тканей организма.

Ключевые слова: профилактика; антисептическое средство; коронавирусная инфекция; обзор литературы.

Для цитирования: Винцеровская Г.А., Притуло О.А., Шеренговская Ю.В., Бабанин В.А., Мараках Марван Якин Нажи. Мирамистин: от дерматовенерологии до профилактики коронавирусной инфекции. Обзор литературы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2020;23(5):341–346. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv59976>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.11.2020

Принята к печати 09.12.2020

Vintserovskaya G.A., Pritulo O.A., Sherengovskaya Yu.V., Babanin V.A., Marakah M.Ya.N.

Miramistin: from dermatovenerology to prevention of coronavirus infection. Literature review

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky, Simferopol,
Republic of Crimea, Russian Federation

IMPORTANCE: In 2019, the world faced a serious threat – a new coronavirus infection (COVID-19) – which entailed severe social and economic losses. Considering the massive spread of COVID-19 in 2020, recently, studying the methods of prevention used to prevent the spread of the disease is considered relevant.

RESULTS: We have analyzed scientific publications devoted to the study of prevention in databases, such as Scopus, Web of Science, and CyberLeninka. Antiseptic drugs were of particular interest; thus, this article describes the nonspecific preventive measures with the use of miramistin antiseptic drug. This drug has a wide antimicrobial and antiviral spectrum of action. It has a bactericidal effect on aerobic and anaerobic bacteria, and their association on fungal microflora with significant influences on herpes viruses, human immunodeficiency, hepatitis, and sexually transmitted pathogens. Therefore, for many years, this drug is actively used as a means of prevention. Scientific evidence stating that miramistin can inactivate coronaviruses exists. The obtained data show that miramistin in 0.0001% concentration reduces the infectious activity of human coronavirus almost twice, and miramistin in 0.005% concentration and above completely neutralizes the infectious activity of human coronavirus. It has been proven that miramistin has an immunoadjuvant effect, which leads to increased protective reactions of the skin and enhances skin regeneration due to the activation of cellular and humoral immune responses.

CONCLUSION: *Miramistin preparation has the following important advantage: it has a selective effect on pathogens and does not have an adverse effect on body tissues.*

Key words: *prevention; antiseptic agent; coronavirus infection; review.*

For citation: Vinterskaya GA, Pritulo OA, Sherengovskaya YuV, Babanin VA, Marakah MYaN. Miramistin: from dermatovenerology to prevention of coronavirus infection. Literature review. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):341–346 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv59976>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 18 Nov 2020

Accepted 09 Dec 2020

Актуальность

Впервые вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 была зарегистрирована в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) в ноябре 2019 г. Новая коронавирусная инфекция характеризовалась высокой контагиозностью, тяжёлым острым респираторным синдромом. 11.03.2020 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в связи с глобальным распространением инфекции объявила COVID-19 пандемией [1]. Во многих странах был введён режим карантина. Согласно данным ВОЗ, на сентябрь 2020 г. в мире зарегистрировано 26,9 млн случаев заболевания COVID-19, число выздоровевших составило 17,9 млн человек, число летальных исходов – 880 тыс.

Семейство коронавирусов на сегодняшний день включает 40 видов РНК-содержащих вирусов, из них 7 поражают человека, вызывая зачастую поражение верхних дыхательных путей лёгкой и средней степени тяжести:

1. HCoV-229E – *Alphacoronavirus* (выявлен в середине 1960-х годов);
2. HCoV-NL63 – *Alphacoronavirus* (выявлен в Нидерландах в 2004 г.);
3. HCoV-OC43 – *Betacoronavirus A* (выявлен в 1967 г.);
4. HCoV-NKUI – *Betacoronavirus A* (выявлен в Гонконге в 2005 г.);
5. SARS-CoV – *Betacoronavirus B*, возбудитель тяжёлого острого респираторного синдрома (первый случай заболевания зарегистрирован в 2002 г., с 2004 г. новых случаев не отмечалось);

6. MERS-CoV – *Betacoronavirus C*, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (вспышка на Аравийском полуострове произошла в 2015 г., до настоящего времени эпизодически возникают новые случаи);

7. SARS-CoV-2 – *Betacoronavirus B* (выявлен во второй половине 2019 г.).

11.02.2020 ВОЗ присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). 11.02.2020 Международный комитет по таксономии вирусов присвоил собственное название возбудителю инфекции COVID-19 – SARS-CoV-2 [2, 3].

В настоящее время основной источник инфекции – инфицированный человек. Пути передачи – воздушно-капельный и контактно-бытовой. Инкубационный период составляет в среднем около 1 нед (от 2 до 14 дней). Симптомами COVID-19 являются кашель, одышка, чувство сдавленности в грудной клетке, повышение температуры, общая слабость, боль в мышцах, нарушения обоняния, диарея, тошнота. Симптомы могут проявляться одиночно или сочетаться друг с другом. Учёные выделяют несколько клинических вариантов заболевания: острая респираторная вирусная инфекция лёгкого течения; пневмония без дыхательной недостаточности и с острой дыхательной недостаточностью; острый респираторный дистресс-синдром; сепсис; инфекционно-токсический шок. Что касается диагностики, то наиболее достоверен специфический метод: выявление РНК SARS-CoV-2

Для корреспонденции:

Винцеская Галина Арнольдовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия. E-mail: bulovich31@mail.ru

For correspondence:

Galina A. Vinterskaya, MD, PhD, Docent, Department of Dermatology and Venereology and Cosmetology, Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation. E-mail: bulovich31@mail.ru

Information about the authors:

Vinterskaya G.A., <http://orcid.org/0000-0001-6758-1311>;
Sherengovskaya Yu.V., <http://orcid.org/0000-0002-9939-2387>;
Marakah M.Ya.N., <http://orcid.org/0000-0002-5579-4413>

Pritulo O.A., <http://orcid.org/0000-0001-6515-1924>
Babanin V.A., <http://orcid.org/0000-0003-4248-187X>

методом полимеразной цепной реакции. Лечение включает этиотропную и симптоматическую терапию. Профилактика – специфическая (вакцины) и неспецифическая, направленная на предотвращение распространения инфекции [3, 4].

Поскольку распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) приняло мировые масштабы и стало серьёзной проблемой как для здравоохранения, так и для экономики, вопросы профилактики и уменьшения темпов распространения инфекции становятся задачей номер один во всём мире.

Цель исследования – изучить данные литературы о возможности использования различных форм Мирамистина как средства профилактики, в частности коронавирусной инфекции.

В ходе нашей работы был проведён анализ научной литературы в следующих базах данных: Scopus, Web of Science, CyberLeninka.

Результаты

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) показала, что человечество недостаточно проинформировано о мерах профилактики и не готово соблюдать профилактические меры в повседневной жизни, т.е. система здравоохранения имеет недостатки в направлении профилактики, в связи с чем наблюдается ухудшение эпидемиологической обстановки в мире. Таким образом, возникает необходимость более детального изучения вопроса профилактики.

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком).

Стоит отметить, что один из методов профилактики – это ношение медицинской маски, поскольку основной путь передачи COVID-19 – воздушно-капельный. Весомая доля распространения инфекции реализуется за счёт контактно-бытового пути: через предметы, постоянно используемые в обиходе, которые могут быть контаминированы возбудителем. Именно поэтому не стоит пренебрегать гигиеной рук; важно соблюдать все правила профилактики инфекций и инфекционного контроля [3]. В сложившейся ситуации актуально использование кожных антисептиков, которые являются современными дезинфицирующими средствами, предназначенными для обработки рук, особенно востребованными в период пандемии коронавирусной инфекции [5–7].

Особый интерес в этой ситуации представляет Мирамистин – моночетвертичное аммониевое соединение миристамидопропилдиметилбензил аммония хлорид (Рег. № 91(146)1) с выраженным антимикробным и противовирусным действием. Для применения в медицинской практике в качестве антисептического средства индивидуальной профилактики венерических заболеваний разрешён Мирамистин 0,01% (Рег. № 91(146)2) [8]. Кроме этого, на нашей кафедре дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского проведены научные исследования, в ходе которых были изучены особенности применения Мирамистина в форме мази и клея для лечения и профилактики пиодермитов и микозов, а на основании полученных данных защищена диссертационная работа [9–11].

В 2004 г. профессорами Ю.С. Кривошеиным и А.П. Рудько было запатентовано новое средство для инактивации коронавирусов – миристамидопропилдиметилбензиламмоний хлорида, ранее известное как эффективный антисептик с противогрибковым, антимикробным действием, эффективное против сложноустроенных вирусов ВИЧ, гриппа и герпеса, имеющих суперкапсидную оболочку [12–14]. Изобретение позволило расширить список показаний для использования препарата, в частности для лечения и профилактики коронавирусных заболеваний дыхательных путей (к которым также относится SARS) и гастроэнтеритов. Учёные провели определение минимальных подавляющих концентраций Мирамистина в отношении коронавируса человека OC43 *in vivo* на мышках-сосунках. В ходе исследования было поставлено три серии опытов в четырёх концентрациях на 6 животных в каждой серии. Инфекционность вируса выражали в $IgLD^{50}$ для мышек-сосунков. Анализ полученных данных показал, что Мирамистин в концентрации 0,0001% снижает инфекционную активность коронавируса человека почти в 2 раза, а в концентрации 0,005% и выше полностью его нейтрализует.

Изучено также влияние Мирамистина на гемагглютинирующую активность коронавируса OC43, которую определяли путём постановки реакции гемагглютинации (РГА) с эритроцитами кур. К культуральной жидкости, содержащей коронавирус OC43 с гемагглютинирующим титром не ниже 1:512, добавляли раствор Мирамистина в концентрациях от 0,000001 до 0,001%. Смесь инкубировали 30 мин, добавляли 25% эмбриональной сыворотки коров для нейтрализации препарата, выдерживали 10–20 мин и затем ставили РГА с куриными эритроцитами. Всего проведено четыре серии опытов в четырёх концентрациях по три опыта на каждую. Результаты опытов

показывают, что Мирамистин начинает действовать на гемагглютинин коронавируса ОС43, обеспечивающий их адсорбцию на чувствительных клетках, в концентрациях более низких (0,000001%), чем на его инфекционные свойства (0,0001%).

Из приведённых примеров видно, что Мирамистин (миристамидопропилдиметилбензиламмоний хлорид) можно использовать в качестве средства инактивации коронавирусов.

Многочисленные исследования показывают, что ЛД50 Мирамистина оказалась в 2–3 раза выше, чем у катионных антисептиков из ряда бензалкония хлорида. При длительном (45 дней) накожном применении раствор препарата 0,05–2% не оказывал токсичного действия на организм животных, оно проявлялось только с повышением концентрации до 3–5%. В концентрациях до 0,5% включительно раствор препарата не оказывал раздражающего или аллергизирующего действия на кожу и слизистые оболочки [15].

Введение в мочевой пузырь, а также нанесение Мирамистина на кожу в виде 0,5% мази в течение 8–24 мес не привело ни у одного из животных к развитию опухолей, т.е. препарат не обладает канцерогенной активностью. В опытах также установлено отсутствие у него мутагенной активности.

В работах ряда авторов показано, что катионное поверхностно-активное соединение обладает выраженным трепонемотическим, гонококкотическим и трихомонадоцидным действием [16].

При анализе результатов многочисленных исследований установлено, что Мирамистин оказывает суббактериостатическое (1,56–12,5 мкг/мл), бактериостатическое (25–30 мкг/мл) и бактерицидное (≥ 100 мкг/мл) действие против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [15]. Суббактериостатические концентрации препарата незначительно увеличивают каталазную и пероксидазную активность кишечной палочки, в то же время бактериостатические – резко, скачкообразно стимулируют активность обоих ферментов системы. Каталазная активность возрастает в 7 раз, а пероксидазная – в 5 раз по сравнению с контрольной группой [10, 17].

Мирамистин оказывает антимикробное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии: его минимальная значимая концентрация в отношении тест-культуры стафилококков составляла 0,0005–0,0001%. У катмина антимикробные свойства в отношении стафилококков составили 0,00025–0,0009%. Тест-культуры стрептококков также оказались более высокочувствительными к Мирамистину (0,001–0,002%) по сравнению с катмином (0,0005–0,001%). Таким образом, Мирамистин обладает выраженными антимикробными свойствами против различных видов бактерий.

Изучение совместного влияния на микроорганизмы антибиотиков и Мирамистина показало, что последний оказывает синергидный эффект на различные группы антибиотиков, усиливая их антимикробное действие в 16–128 раз [18–20].

Лечебная эффективность мази с Мирамистином при экспериментальных микозах, вызванных *Candida albicans* и *Trichophyton*, оказалась достаточно высокой [21–24]. Наиболее активной является мазь на гидрофильной основе с 0,5% Мирамистина и 0,5% Трилона Б. К четвёртым суткам лечения в 2 раза уменьшилась площадь очага поражения; наблюдалось очищение центра очага от язв, эрозий, корок; обсеменённость тканей патогенными грибами с каждым последующим днём исследования уменьшалась на 1–2 порядка, и к 8-му дню лечения наступало клиническое выздоровление.

Перспективным направлением является изучение иммуноадаптивных свойств Мирамистина. Экспериментальные исследования выявили у препарата иммуномодулирующий эффект, заключающийся в стимуляции функциональной активности Т- и В-лимфоцитов [25].

Такой комплекс свойств выгодно отличает Мирамистин от всех остальных катионных антисептиков, применяемых в медицинской практике в нашей стране.

В период пандемии стало очевидно, что для всего мира экономически более выгодными являются профилактические мероприятия, чем разработка новых препаратов для лечения. Соблюдение правил профилактики позволит замедлить распространение инфекции, тем самым сократить количество случаев заболеваний [4, 26, 27].

Таким образом, в качестве антисептического средства с профилактической целью может быть использован Мирамистин, обладающий выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также возбудителей заболеваний, передающихся половым путём (гонококки, бледные трепонемы, трихомонады, хламидии). Препарат оказывает противомикозное действие на дерматофиты, аскомицеты, дрожжеподобные и другие патогенные грибы. Под действием антисептика устойчивость к антибиотикам бактерий и грибов снижается.

К Мирамистину высокочувствительны сложноустроенные вирусы, имеющие суперкапсидную оболочку, т.е. вирусы гриппа, герпеса, коронавирусы, ВИЧ.

Препарат обладает иммуноадаптивным действием, усиливает местные защитные реакции вследствие модуляции клеточного и местного гуморального иммунного ответа. Не оказывает местнораздражающего и аллергизирующего действия, не обладает канцерогенными и мутагенными свойствами [28, 29].

ЛИТЕРАТУРА

- Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Беляков Н.А., Боева Е.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Лечение и профилактика // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020;12(2):31-56. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-31-56.
- Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):87-93.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Любимова А.В., Асланов Б.И., Гончаров А.Е., Высоцкий В.С., Молчановская М.А., Иванова Т.Г., Васильев К.Д. Эпидемиология и профилактика инфекций, вызванных коронавирусами (научный обзор) // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020;(2):17-22.
- Mahe A., Birckel E., Krieger S., Merklen C., Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e246-7. doi: 10.1111/jdv.16471.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-3. doi: 10.1111/jdv.16387.
- Хусинова Ш.А., Аминов З.З. Мероприятия, проводимые в учреждениях первичной медико-санитарной помощи по профилактике распространения COVID-19 // *Медицинское образование сегодня*. 2020;(3):190-201.
- Каладзе Н.Н., Сухарева И.А., Ющенко А.Ю. Ю.С. Кривошеин (к 80-летию со дня рождения) // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2019;9(3):83-7.
- Милявский А.И., Логадырь Т.А., Винцерская Г.А., Кривошеин Ю.С. Эффективность мирамистина в дерматовенерологии // *Вестник дерматологии и венерологии*. 1996;(2):67-9.
- Винцерская Г.А. Функциональная активность неспецифических Т-хелперов и супрессоров у больных пиодермиями и ее коррекция мирамистином // *Дерматология и венерология*. 1997;(2):59-62.
- Кривошеин Ю.С., Рудько А.П., Свистов В.В. Мирамистин – антисептик с иммуномодулирующими и усиливающими регенерацию свойствами. В *сб. тезисов докладов VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 10-14 апреля 2000*. М.; 2000:509.
- Семенова Т.Б., Кривошеин Ю.С., Немтинова Э.Б. Лечение и профилактика осложнений герпетической инфекции с помощью различных форм мирамистина. В *сб. тезисов докладов VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 10-14 апреля 2000*. М.; 2000:306-7.
- Кривошеин Ю.С., Андроновская И.Б., Криворутченко Ю.Л., Шатров В.А. Эффект антисептика мирамистина на репликацию вируса иммунодефицита человека *in vitro* // *Труды КГМУ*. 2009;5(145):17-25.
- Дунаевский А.М., Кириченко И.М. Клиническое обоснование использования препарата мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы // *Поликлиника*. 2013;(5):6-12.
- Кривошеин Ю.С., Скуратович А.А., Рудько А.П., Тышкевич Л.В. Изучение действия поверхностно-активных веществ на возбудителей венерических болезней // *Вестник дерматологии и венерологии*. 1983;59(8):30-3.
- Кривошеин Ю.С., Шатров В.А. Иммуноадьювантное действие синтетических поверхностно-активных веществ // *Иммунология*. 1990;(2):38-40.
- Шейна А.Н., Лутошкина М.Г. Использование мирамистина в физиотерапевтической практике // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2012;(6):51-6.
- Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Кобзарева Е.В., Жилиева Л.В., Мишина Е.С. Морфологическое обоснование применения некоторых антисептиков в лечении ран // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(3):292-5.
- Жилина С.В., Миронов А.Ю., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Стрептококки в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009;(2):46-3.
- Халилов М.А. Вопросы оптимизации местного лечения гнойных ран // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009;(3):31-7.
- Блатун Л.А., Складан Г.Е., Терехова Р.П., Прудникова С.А., Крутиков М.Г., Андрейцева О.И. и др. Грибковая инфекция в хирургическом стационаре. Системная и местная противогрибковая терапия // *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(3-4):37-43.
- Bassetti M., Righi E., Costa A., Fasce R, Pia Molinari M., Rosso R., et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6:21.
- Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(9):3640-5.
- Мешков В.В., Богданов Н.Н., Кривошеин Ю.С., Чирков А.В. Электрофорез мирамистина в комплексном лечении, реабилитации и вторичной профилактике хронических бронхитов и сопутствующей или осложняющей их течение патологии: Методические рекомендации. Ялта: Крымский медицинститут; 1997.
- Шатров В.А., Кривошеин Ю.С. Иммуноадьювантные свойства синтетических поверхностно-активных веществ. *Актуальные проблемы иммунотерапии*. Киев; 1998.
- Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):13209.
- Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9.
- Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Антонова Е.А., Порядин Г.В. Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета // *Медицинский совет*. 2019;(8):76-82. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-76-82.
- Криворутченко Ю.Л. Юрий Семенович Кривошеин – ученый, учитель и человек // *Асклепий: историко-медицинский журнал*. 2010;(1):67-73.

REFERENCES

- Bagненко SF, Rassokhin VV, Belyakov NA, Boeva EV, Yastrebova EB. COVID-19 coronavirus infection. Treatment and prevention. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;12(2):31-56. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-31-56. (in Russian)
- Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYa, Yankovskaya YaD, Burova SV. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87-93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93. (in Russian)
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Lyubimova AV, Aslanov BI, Goncharov AE, Vysotskiy VS, Molchanovskaya MA, Ivanova TG, Vasilev KD. Epidemiology and prevention of coronavirus infection (review). *Preventive and clinical medicine. Russian Journal*. 2020;(2):17-22. (in Russian).
- Mahe A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e246-7. doi: 10.1111/jdv.16471.

6. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-3. doi: 10.1111/jdv.16387.
7. Khusinova ShA, Aminov ZZ. Activities carried out in primary health care institutions to prevent the spread of COVID-19. *Medical Education Today. Russian Journal*. 2020;(3):190-201. (in Russian)
8. Kaladze NN, Sukhareva IA, Yushchenko AYU, Krivoshein YuS (on the 80th birthday). *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. Russian Journal*. 2019;9(3):83-7. (in Russian)
9. Milyavskiy AI, Logadyr TA, Vintserskaya GA, Krivoshein YuS. Effectiveness of miramistin in dermatovenerology. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 1996;(2):67-9. (in Russian)
10. Vintserskaya GA. Functional activity of nonspecific T-helpers and suppressors in patients with pyodermic and its correction by miramistin. *Dermatology and Venerology. Ukrainian Journal*. 1997;(2):59-62. (in Russian)
11. Krivoshein YuS, Rudko AP, Svistov VV. Miramistin – an antiseptic with immunomodulating and regeneration properties. In: *Abstracts of VII Russian National Congress «Man and medicine», Moscow, April 10-14, 2000*. Moscow; 2000:509. (in Russian)
12. Semenova TB, Krivoshein YuS, Nemtinova EB. Treatment and prevention of complications of herpetic infection by various forms of miramistin. In: *Abstracts of VII Russian National Congress «Man and medicine», Moscow, April 10-14, 2000*. Moscow; 2000:306-7. (in Russian)
13. Krivoshein YuS, Andronovskaya IB, Krivorutchenko YuL, Shatrov VA. The effect of miramistin antiseptic on replication of human immunodeficiency virus in vitro. *Trudy KGMU*. 2009;5(145):17-25. (in Russian)
14. Dunaevskiy AM, Kirichenko IM. Clinical substantiation of Miramistin use in therapy of infectious and inflammatory diseases of respiratory system. *Poliklinik. Russian Journal*. 2013;(5):6-12. (in Russian)
15. Krivoshein YuS, Skuratovich AA, Rudko AP, Tyshkevich LV. Study of the action of surfactants on sexually transmitted disease agents. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 1983;59(8):30-3. (in Russian)
16. Krivoshein YuS, Shatrov VA. Immunoadjuvant effect of synthetic surfactants. *Immunology. Russian Journal*. 1990;(2):38-40. (in Russian)
17. Sheina AN, Lutoshkina MG. The use of Miramistin in physiotherapeutic practice. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2012;(6):51-6. (in Russian)
18. Grigoryan AYU, Bezhin AI, Pankrusheva TA, Kobzareva EV, Zhilyaeva LV, Mishina ES. Morphological justification of the use of some antiseptics in the treatment of wounds. *Medical News of the North Caucasus. Russian Journal*. 2015;10(3):292-5. (in Russian)
19. Zhilina SV, Mironov AYU, Polikarpova SV, Pivkina NV. Monitoring of Streptococcus isolated in pyoinflammatory diseases of the skin and soft tissue. *Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and his Health. Russian Journal*. 2009;(2):46-53. (in Russian)
20. Khalilov MA. Questions of optimization in local treatment of chronic wounds. *Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and his Health. Russian Journal*. 2009;(3):31-7. (in Russian)
21. Blatun LA, Skladan GE, Terekhova RP, Prudnikova SA, Krutikov MG, Andreytseva OI, et al. Fungi infection in surgical department. Systemic and local antifungal therapy. *Antibiotics and Chemotherapy. Russian Journal*. 2018;63(3-4):37-43. (in Russian)
22. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Pia Molinari M, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6:21.
23. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(9):3640-5.
24. Meshkov VV, Bogdanov NN, Krivoshein YuS, Chirkov AV. Miramistin electrophoresis in complex treatment, rehabilitation and secondary prevention of chronic bronchitis and accompanying or complicating pathology: Methodological recommendations. Yalta: Crimean medical Institute; 1997. (in Russian)
25. Shatrov VA, Krivoshein YuS. Immunoadjuvant properties of synthetic surfactants. In: *Actual Problems of Immunotherapy*. Kiev; 1998. (in Russian)
26. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):e13209.
27. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9.
28. Salmasi JM, Kazimirsky AN, Antonova EA, Poryadin GV. Evaluation of influence several drugs with local antimicrobial activity against local immunity cells. *Medical Council. Russian Journal*. 2019;(8):76-82. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-76-82. (in Russian)
29. Krivorutchenko YuL. Yuri Semyonovich Krivoshein – scientist, teacher and man. *Asklepiy: Russian Historical and Medical Journal*. 2010;(1):67-73. (in Russian)