

«ЕКЗОН» ЯК ЗАСІБ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ – КОРОТКИЙ ОГЛЯД

Мартинов А.В., Лук'яненко* Т.В.

Інститут мікробіології та імунології ім. І. І.

Мечникова НАМН України

*КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня м. Харкова»

В 2019 році з'явився пандемічний штамп коронавірусу SARS-2, який викликав світову пандемію. Ефективних ліків від цієї хвороби до цього часу так і не було розроблено, хоча створено багато профілактичних засобів – вакцин [1]. На базі розробленого в ДУ «ІМІ НАМН» ветеринарного засобу Альбувір [2] був розроблений унікальний за своїми властивостями антивірусний засіб Екзон у формі БАД (Висновок ДСЕС МОЗ України від 08.10.2019 № 12.2-18-2/22405, ТУУ10.8-2027700:2015) для застосування людиною. Його аналог для застосування в ветеринарній медицині Альбувір зареєстровано як ветеринарний лікарський засіб та проявив широкий спектр противірусної активності. На відміну від Альбувіру, Екзон виготовляється в формі капсул, не містить токсичного консерванту бензалконію хлориду та має більш широкий спектр фармакологічної активності та більшу загальну ефективність. Бензалконій не застосовується як консервант в медицині для пероральних засобів у зв'язку з тим, що викликає токсичні гепатити при пероральному застосуванні, холецистити, панкреатити [3].

Склад та механізм дії

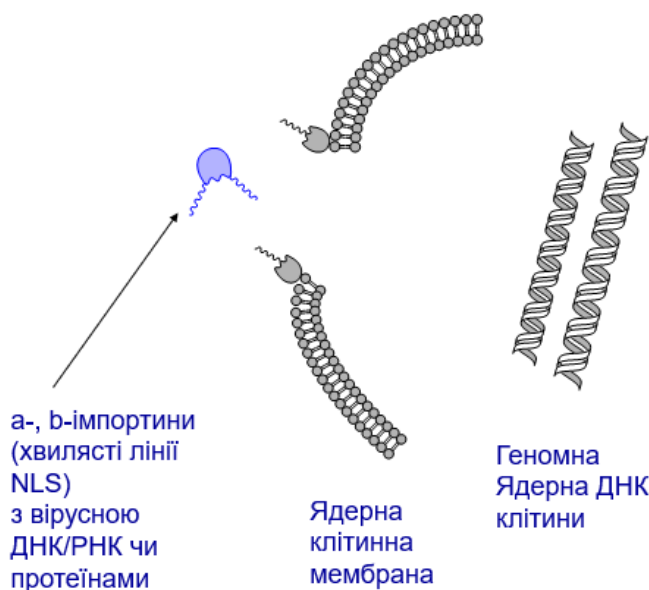


Рис.1. Механізм експлуатації вірусами клітинного ядра

Екзон являє собою композицію кислих пептидів, здатних до самоорганізації та самоадаптації в організмі, механізм яких базується на блокаді пептидів ядерного імпорту/експорту і не дозволяють імпортувати з вірусним геномом перетнути ядерну мембрану чи вийти з ядра фрагментам віріону [4]. Ефект від препарату спостерігається вже через 20 хвилин після застосування [5,6]. На рис.1. наведено механізм експлуатації клітинного ядра вірусами, а на рис.2. – механізм дії пептидів з Екзону. Як видно з рис.1 для пришвидшення репродукції вірусу в клітині або початку вірусної реплікації в ядрі клітини (ДНК-віруси, на кшталт, вірусів герпесу) вірусу необхідно швидко перенести в клітинне ядро свій геномний апарат або його частину [7]. Для цього він застосовує або власний «ключ» - сигнальні пептиди імпортинів NLS або клітинні NLS [8]. Це такий «ключ», який відчиняє браму клітинного ядра – ядерні пори, через які вірусні компоненти швидко потрапляють в клітинне ядро. Ці пептиди – високоосновні, збагачені залишками лізину, аргініну та гістидину олигопептиди в складі імпортинів. Як видно з рис.2., Екзон (червоний) селективно зв'язується з сигнальними пептидами імпортинів завдяки молекулярному розпізнаванню та не дозволяє ядерним порам розпізнати «троянського коня» з вірусними компонентами. Фактично 90% всіх вірусів в той чи іншій мірі використовують клітинне ядро задля підвищення швидкості власної реплікації [9]. РНК коронавірусу SARS-2 також має в своєму складі три сигнальні пептиди ядерного імпорту, хоча вірус і не реплікується у клітинному ядрі [10]. Призначення цих пептидів та що саме робить вірус в клітинному ядрі поки що не встановлено, але Екзон ефективно гальмує реплікацію і РНК-вірусів, таких як коронавіруси.

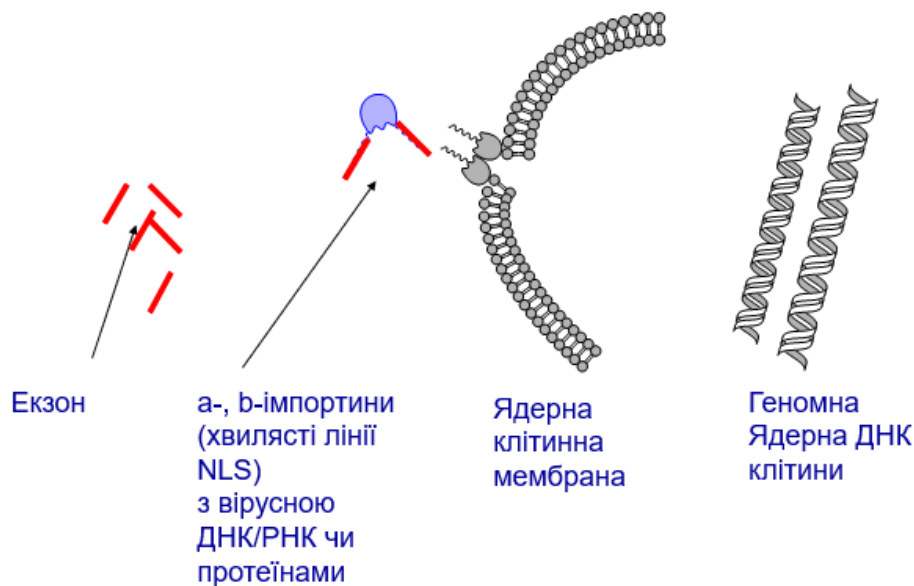


Рис. 2. Механізм гальмування потрапляння вірусних компонентів до ядра клітини через гальмування Екзоном системи імпоринів – сигналів NLS.

До препарату неможлива адаптація з боку вірусу і організму людини у зв'язку з тим, що він є квазіживою системою, здатною до самоорганізації і його композитний фармакофор самоадаптується для кожної людини та вірусу, на кшталт квазіживих інтерферонів та інсуліну [11, 12]. Особливо ефективний цей препарат при лікуванні захворювань, викликаних вірусами, що швидко розмножуються: вірус грипу, коронавірус, параміксовірус, ортоміксовірус і бірнавірус (хвороба Ньюкасла, інфекційний ларинготрахеїт, хвороба Марека та ін.). Препарат не має антимікробної та імуотропної властивостей [2].

Вивчення токсичності та протівірусної активності Екзону в доклінічних експериментах [13, 14]

Для визначення МПК використовували дводобові культури клітин із добре сформованим моношаром клітин. Екзон випробуваний на чотирьох видах перелічених вище клітин у 5 повтореннях. У кожному досвіді для дослідження використовували щонайменше 10 пробірок кожної з культур. Після видалення з пробірок ростового середовища вносили 0,2 мл випробуваного розчину і по 0,8 мл підтримуючого живильного середовища. Пробірки з клітинами інкубували при 37°C протягом 7-8 днів.

Як контроль використовували пробірки з культурами клітин, до яких не додавали препарат.

Облік результатів проводили за наявності або відсутності цитопатичної дії на клітини при перегляді їх під мікроскопом при малому збільшенні $\times 10$. Ступінь цитотоксичної дії визначали за змінами морфології

клітин (округлення та зморщування клітин, відторгнення від скла дегенерованих клітин) за чотириплюсовою системою від + до +++++.

Максимально переносиму концентрацію визначали за максимальною кількістю речовини, що не викликає цитопатичної дії на клітини. Для цього у різних розведеннях препарату в дозі 0,2 мл вносили у культуру клітин.

Для вивчення токсичності *in vivo* у різних дозах препарату в обсязі 0,2 мл вносили в алантоїсну порожнину 9-10 денних курячих ембріонів (по 5 ембріонів на розведення Екзону) за такою методикою: брали 10-11-денні ембріони, овоскопували, наносили олівцем мітку над повітряним мішком на боці, протилежній розташуванню ембріона, де менше кровоносних судин. Зазначене місце знезаражували спиртовим розчином йоду, потім тут же проколювали шкаралупу і вводили в отвір туберкуліновим шприцом матеріал в об'ємі 0,1 мл. Для попадання в алантоїсну порожнину голку шприца вводили на глибину 10-15 мм паралельно до поздовжньої осі яйця. Після зараження отвір знову дезінфікували спиртовим розчином йоду, запечатували парафіном і поміщали для інкубації термостат при температурі 35-37 °C на 72 години. Перед розкриттям ембріони поміщали на 18-20 годин у холодильник при температурі 40°C для максимального звуження судин. Після цього яйця поміщали на лоток тупим кінцем вгору, шкаралупу над повітряним мішком знезаражували спиртовим розчином йоду і 96% спиртом етиловим, потім розбивали і видаляли стерильним пінцетом. Також видаляли оболонку, що вистилає дно повітряного мішка, попередньо відділивши її від хоріон-

алантоїсної оболонки. Через 24 і 48 годин інкубування в термостаті при 37 °С враховували кількість живих і ембріонів, що нормально розвиваються. Розрахунок LD50 та МПД проводили за методом Кербера.

В результаті досліджень на різних культурах було встановлено, що Екзон нетоксичний для культур клітин у дозі понад 50 мг/мл. (Для підвищення концентрації препарат ліофілізували і потім розводили до 5% концентрації). В результаті досліджень було встановлено, що МПК для таких культур як Тг, Нер -2, Нела, ПТ перевищувала 50 мг/мл.

Вивчення антивірусної дії Екзону на вірус групи А (H3N2)

Водні розчини Екзону у різних дозах (десятиразові розведення) вводили 15 курячих ембріонів

Таблиця 3. Ефективна концентрація Екзона на моделі грипозної інфекції *in ovo*

Група	Концентрація Екзону (мг/мл)	Титр вірусу (lg ТЦД _{50/мл})		Мінімальна Ефективна концентрація (МЕК мг/мл)
		дослід	контроль	
Контрольна (вводили 0,9 % розчину натрію хлориду)	-	12	12	-
Дослідна	50±5	0	12	0,05
	5±1	0	12	
	0,5 ± 0,05	2	12	
	0,05±0,005	4	12	
	0,005±0,0005	6	12	5

Як видно з таблиці 3, мінімальна ефективна концентрація Екзону щодо вірусу грипу, яка повністю гальмує синтез вірусу, дорівнює 0,05 мг/мл. При збільшенні розведення препарату ефективність Екзону падає та має дозозалежний характер. Цей факт свідчить про наявність прямого протівірусного ефекту Екзону щодо вірусу грипу H3N2.

Дослідження антивірусної дії Екзону на цитопатичні віруси (вірус везикулярного стоматиту, коронавірус, вірус простого герпесу 1 типу)

Протівірусну активність щодо цієї групи вірусів визначали у культурі вищевказаних клітин. Постановку реакції здійснювали у такий спосіб: 0,2 мл

Таблиця 4. Вивчення протівірусної дії Екзону щодо вірусів: везикулярного стоматиту, коронавірусу, вірусу простого герпесу 1 типу)

Препарат	Вірус	МЕК, мг/мл	Максимальне падіння титру вірусу, lg ТЦД _{50/мл}
Екзон	BBC	0,05	3,9
	KB	0,05	2,9
	ВПГ1	0,05	4,9

в алантоїсну порожнину об'ємом 0,2 мл через 12 годин після внесення вірусу в робочій дозі (100 ТЦД_{50/0,2} мл).

Кожен досвід супроводжувався контролем тест-вірусу у робочій дозі. Заражені та незаражені (контроль) ембріони інкубували при 36°C протягом 48 годин. Потім проводили розтин ембріонів, з яких відсмоктували алантоїсну рідину. Титрування вірусу в алантоїсній рідині проводили за загальноприйнятою методикою з 1% еритроцитами 0(1) групи крові людини. Визначили коефіцієнт захисту (КЗ). Титр вірусу в дослідній та контрольній групах курячих ембріонів представлений у таблиці 3.

відповідного вірусу в робочій дозі (100 ТЦД_{50/0,2} мл) вносили в об'ємі 0,2 мл у 2-добову відміту культуру клітин. Додавали 0,8 мл підтримуючого середовища. При появі у культурі ЦПД вносили препарат Екзону у різних дозах. Як контроль виконували те саме з тест-вірусами без препарату. Клітини інкубували при 37°C у термостаті. Облік досвіду робили на 3,5,7 день. Зниження титру вірусу під впливом випробуваного засобу на 2 lg та більше порівняно з контролем оцінювали як прояв антивірусної активності.

Результати вивчення протівірусної активності Екзону представлені у таблиці 4

Як видно з таблиці 4, Екзон має антивірусну активність та здатність пригнічувати репродукцію всіх вивчених вірусів у концентрації 0,05 мг/мл при МПК = 50 мкг/мл. ХТІ препарату становить 1000. Крім того, Екзон був активний щодо всіх вивчених вірусів, тоді як не один препарат порівняння не проявляв такої активності. Отже, дія засобу не пов'язана з конкретними особливостями вірусу чи клітинної культури, а взагалі впливає на клітинні механізми.

Вивчення антивірусної дії Екзона *in vitro* на моделях вірусів сільськогосподарських тварин

Випробування проводили в 96-ти лункових пластикових панелях з вірусом трансмісивного гастроентериту свиней (ТГС) штам «Д-52» з вихідним титром 104,0 ТЦД₅₀/мл (тканинних цитопатичних доз) в культурі клітин тестикул порося рогатої худоби штам «Орегон» з вихідним титром 1070 ТЦД₅₀/мл в культурі клітин, що перевивається, нирки сайги (ПС).

При випробуванні вірусстатичної (інгібуючої) дії культури клітин інфікували вірусами в дозах 100 і 10 ТЦД₅₀/мл і інкубували в термостаті при 37° С. Екзон у різних дозах вносили в культури клітин (КК) через 1-1,5 години після зараження (після періоду адсорбції). На кожне розведення брали по 8 лунок. Після внесення Екзону культури клітин інкубували при 37° С протягом 72-144 годин до чіткого прояву ЦПД (цитопатогенної дії) у контролі вірусів.

Контролями служили культури клітин (КК), інфіковані вірусом, інші КК і КК, куди вносили лише різні концентрації Екзону. Вірусстатичну дію визначали за різницею титрів вірусів у досвіді та контролі.

При визначенні віруліцидної (інактивууючої) дії різні дози розчину сполуки змішували в рівних обсягах з матеріалом, що містить вірус, і інкубували в термостаті при 37° С протягом 24 годин. Контролем служив матеріал, що містить вірус, до якого замість розчину сполуки додавали плацебо (фізрозчин) і інші культури клітин. Суміші після контакту титрували паралельно з контролем. Результати враховували через 72-144 години після інкубування при 37°, після чіткого прояву ЦПД у контролі вірусів. Віруліцидну дію визначали за різницею титрів вірусів у досвіді та контролі та виражали в lg ТЦД₅₀.

В результаті проведених досліджень встановлено, що Екзон в концентрації 40 мкг/мл пригнічував репродукцію вірусу ТГС на 2,75 lg ТЦД₅₀/мл, при дозі, що заражає 100 ТЦД₅₀/мл і в тій же дозі на 3,75 lg ТЦД₅₀/мл, заражаючою дозою 10 ТЦД₅₀/мл. У дозі 40 мкг/мл Екзон інактивував вірус ТГС на 2,0 lg ТЦД₅₀/мл. Екзон в дозі 40 мкг/мл інактивував вірус діареї ВРХ на 3,5 lg ТЦД₅₀/мл.

Таким чином, Екзон має вірусстатичну (інгібуючу) та віруліцидну (інактивууючу) дію на віруси ТГС та діареї ВРХ, на її основі можливе створення хіміопрепаратів для лікування та профілактики інфекційних хвороб вірусної етіології.

Вивчення протівірусної активності Екзона в експерименті на тваринах (Герпесвірусний кератокон'юнктивіт/енцефаліт у кролів)

Особливості експериментальної системи та рівень її адекватності природному захворюванню людини безперечно відіграють вирішальну роль в оцінці впливу антивірусної речовини протягом інфекції. Герпетична експериментальна інфекція є найбільш цікавою у зв'язку з тим, що захворювання герпетичної природи широко поширені та надзвичайно варіабельні за клінічними проявами. Моделі експериментального герпесу на тваринах знаходять дедалі ширше застосування у вивченні нових протівірусних речовин.

Як відомо, однією з клінічних форм системного герпесу є герпетичний енцефаліт, який відтворюється у морських свинок, хом'яків, щурів, мишей, кроликів, собак, мавп.

Герпетичний кератокон'юнктивіт у кроликів середньої ваги 3,5 кг був отриманий шляхом нанесення інфекційного матеріалу (вірус герпесу типу 1, штам Л-2 – ВПГ1) на скарифіковану рогівку. Тварин фіксували, анестезію ока проводили лідокаїном (закопували в око). Розсували повіки очі, наносили кілька подряпин на рогівку за допомогою голки шприца. Потім вводили матеріал, що містить вірус, і, стуляючи повіки, круговими рухами втирали його в рогівку. Доза вірусу: 0,05мл. У досліді використовували 16 кролів, з них десять вводили Екзон (щодня з другого дня інфікування -14 днів у дозі 20 мг/кг, а шістьом - плацебо (0,9% натрію хлориду).

Після зараження кролів ВПГ1 щодня контролювали стан рогівки, наявність кератокон'юнктивіту, енцефальних порушень та наявність у лімфоцитах периферичної крові антигенів ВПГ1 методом РІФ до та після інфікування. До інфікування у всіх тварин у лімфоцитах не було специфічного світіння, що свідчило про відсутність у периферичній крові антигенів вірусу герпесу 1 типу. На 3-й день після інфікування у всіх тварин у крові визначався антиген ВПГ1, ІФ=70%. Крім того, у трьох кролів (двох – з дослідної групи до початку лікування та у однієї з контрольної групи) з'явилися енцефальні прояви – судомний синдром, відсутність апетиту. У всіх тварин розвинувся кератокон'юнктивіт. На 4 день після інфікування дослідній групі кролів ввели у вухну вену розчин Екзону у дозі 20 мг/кг ваги тіла, а контрольній групі ввели 0,9% розчин хлориду натрію. Щодня протягом двох тижнів повторювали цю процедуру раз на день. У дослідній групі всі тварини вижили, а антиген

ВПГ1 у крові не визначався на 13-14 день. Крім того, у дослідній групі енцефальні прояви зникли до 7 дня застосування препарату, тоді як у контролі загинуло 2 тварини. До 14 дня лікування в дослідній групі загинула одна тварина, тоді як у контролі – 6. Відповідно індекс ефективності дорівнював 83,3%, що свідчить про високу лікувальну ефективність Екзону на моделі герпетичного кератокон'юнктивіту/енцефаліту у кролів. Крім того, кролі в дослідній групі набрали у вазі і всі тварини не мали ознак кератокон'юнктивіту. Хіміотерапевтичний індекс для кролів за препаратом Екзон становив 1000, що свідчить про перспективність Екзону як високоефективного противірусного препарату з широким спектром дії та низькою токсичністю.

Екзон застосовується з 2020 року як засіб реабілітації хворих з коронавірусною пневмонією, викликаного SARS-2. Екзон приймали більше ніж 80 хворих на SARS-2. Комбіноване застосування Екзону поряд зі стандартною схемою лікування хворих на коронавірусну інфекцію приводило до зменшення термінів лікування до 7-10 днів у порівнянні з групою хворих, де Екзон не застосовувався, перебіг хвороби у яких затягувався до 25-45 днів. Також у пацієнтів, які застосовували Екзон, не спостерігалось синдрому імунного шторму та аутоімунних ускладнень хвороби. Як правило, у більшості хворих після початку застосування Екзону, коронавірусна РНК методом ПЛР не виявлялася вже через 3-4 дні, тоді як в контрольній групі тільки у 20% хворих через 2 тижня перебігу хвороби ПЛР-тест на РНК коронавірусу був негативним. Слід звернути увагу на швидку нормалізацію температури тіла у пацієнтів – через 3 дні застосування Екзону спостерігалась нормалізація температури тіла. (Пропоную цим абзацом завершити статтю)

Перші результати застосування Екзону у людини

Деєтична добавка «Екзон» застосовувалася у хворих на SARS-2 тільки після отримання позитивного результату ПЛР-тесту на цей збудник у комплексі зі стандартним протокольним лікуванням. Окрім того, застосування Екзона починалося, як правило, при наявності явно виражених клінічних проявів хвороби: гепертермії, яка важко контролювалася антипіретиками, при наявності слабкості та пневмонії. Більше половини хворих почала використовувати Екзон через 7-10 днів після появи перших ознак хвороби і на фоні перших ознак імунологічного шторму. Більшість хворих знаходилась вдома. Проліковано хворих - 80. З них у віковій категорії до 40 років – 11; 40-50 років -14; 50-60 років – 21; Цукровий діабет, ІХС 60+ -34. Цукровий діабет, ІХС

Кількість жінок- 45, чоловіків 35. Як контроль використовували 42 пацієнти (18 чоловіків та 24 жінок, такого віку 3 них у віковій категорії до 40 років – 6; 40-50 років -19; 50-60 років – 2, супутні хвороби ІХС,

цукровий діабет 2 типу) яких лікували за стандартним протоколом лікування COVID-19 в домашніх умовах [15]. Аналізи на початку захворювання: Антигенний експрес – тест, ПЛР тест для виявлення РНК COVID 19, Клінічний аналіз крові розгорнутий, коагулограма, СРБ. У деяких хворих, з нирковою недостатністю проводили моніторинг біохімічного аналізу крові, сечі. Перелік аналізів які робили хворим протягом та наприкінці прийому Екзону: ПЛР тест для виявлення РНК COVID-19, Клінічний аналіз крові розгорнутий, коагулограма, СРБ, Д-димер, ІІ-6, прокальцитонин. У 90% хворих проводилося СКТ обстеження ОГК, відсоток ураження коливався від 10-15% до 70% легенової тканини. Моніторинг сатурації, артеріального тиску, температури тіла. В стандартну схему симптоматичного лікування входили: Вітамін Д3, вазоніт ретард, клопидогрел або ксарелто, цинк, омез, квертин, вітамін С. Також інколи до терапії додавали антипіретики, деквадол, ацетилцистеїн, десаметазон, стімом. У разі потреби киснева підтримка проводилася за допомогою кисневих концентраторів (14 чоловік). Також проводили інгаляції за допомогою небулайзера декасана, гіалуронової кислоти. У разі приєднання бактеріальної інфекції до терапії додавалися антибактеріальні препарати згідно стандартного протоколу. На рисунку 3 приведена динаміка порівняння термінів зникнення РНК вірусу SARS-2 (COVID-19) з крові хворих в групі без застосування Екзону та в групі із застосуванням Екзону. Як видно з рисунку 3, спостерігалось значне скорочення терміну виділення вірусного антигену (РНК) з 18-45 діб для контрольної групи, яку лікували стандартною терапією, до 3-10 діб для групи, яку лікували з додаванням до схеми Екзону. При обробці результатів за методом парного критерію Стьюдента з $P < 0,01$ можна стверджувати, що дисперсії належать до різних сукупностей, тобто різниця є статистично значимою та Екзон значно пришвидшує швидкість одужання пацієнтів. У зв'язку з тим, що хворі починали лікування на різних стадія інфекційного процесу та інколи в фазі піку імунологічного шторму, співставити нормалізацію тих чи інших показників крові, в т.ч. згортання та клінічного аналізу один з одним було дуже важко. Тому другим за значенням критерієм ефективності Екзону було одужання від пневмонії за даними рентгенографії. У 70 хворого спостерігалась пневмонія з різним ступенем враження легенів в групі Екзону та у 11 пацієнтів контрольної групи. На рисунку 4 наведені дані термінів одужання від пневмонії за даними Rх- дослідження та/або томограми. Основним критерієм було зникнення «синдрому мутного скла», остаточні явища пневмонії у вигляді тяжів, затемнень та ін. інколи залишалися на 3-4 місяці.

Терміни зникнення РНК COVID-19 при лікуванні мінімум та максимум для кожної групи

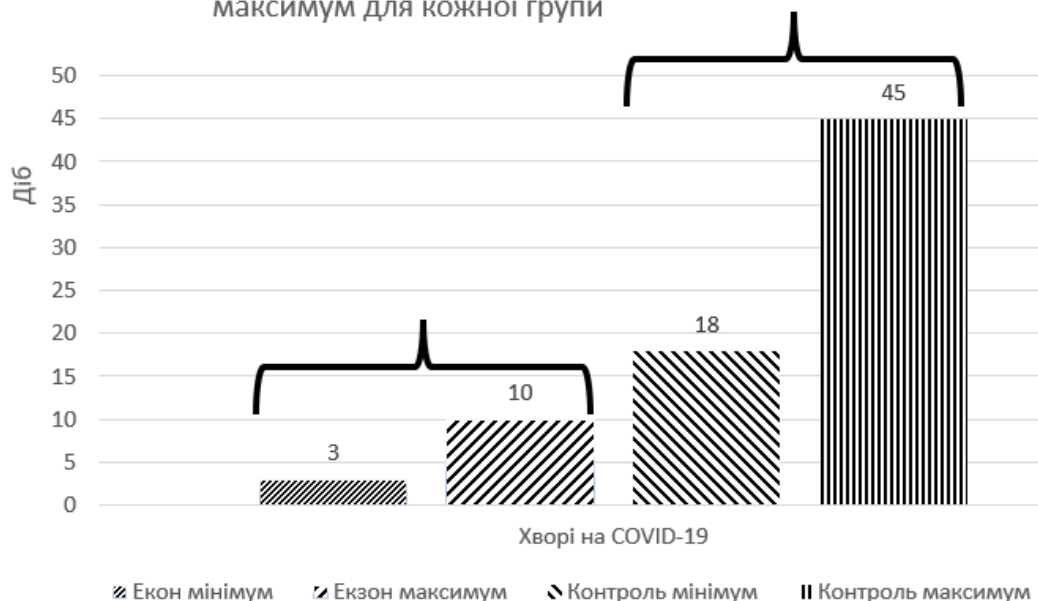


Рисунок 3. Терміни зникненні РНК COVID-19 при лікуванні мінімальний та максимальний для кожної групи: в групі, де застосовували Екзон було проліковано 80 хворих та термін ПЛР-негативного результату становив 3-10 діб, тоді як для контрольної групи (42 пацієнти), де Екзон не застосовували негативний ПЛР-тест становив 18-45 діб.

Терміни зникнення синдрому "мутного скла" на рентгенограмах пацієнтів з COVID-19 пневмонією

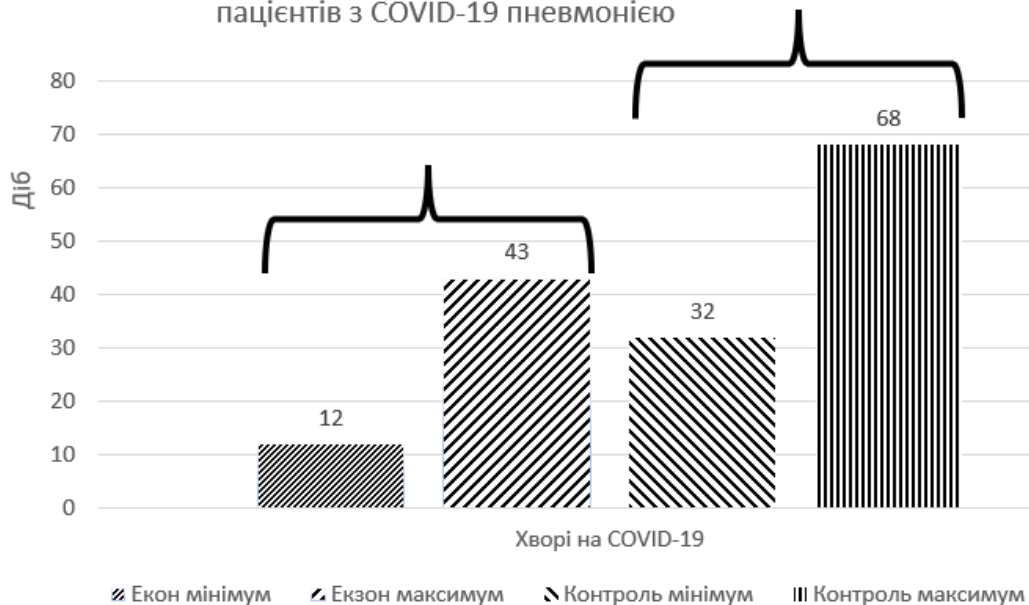


Рисунок 4. Терміни зникненні синдрому «мутного скла» на рентгенограмах хворих з пневмонією, викликаною SARS-2 COVID-19 при лікуванні мінімальний (від) та максимальний (до) для кожної групи: в групі, де застосовували Екзон було проліковано 70 хворих, в контролі з пневмонією було 11 хворих, які приймали стандартну терапію.

Як видно з рисунку 4, у хворих, які приймали додатково Екзон, терміни зникнення синдрому «мутного скла» на рентгенівських знімках становили 12-43 днів в залежності від початкової стадії початку прийому Екзону, тоді як в контрольній групі ці терміни становили 32-68 днів. При обробці результатів за методом парного критерію Стьюдента з $P < 0,01$ можна стверджувати, що дисперсії належать до різних сукупностей, тобто різниця є статистично значимою та Екзон пришвидшує швидкість одужання пацієнтів за критерієм реабілітації після пневмоній.

Висновки

Практичне використання дієтичної добавки Екзон в комплексному лікуванні ускладнень, викликаних вірусом SARS-2 статистично достовірно зменшує терміни одужання хворих за двома критеріями: терміном зникнення вірусного антигену/PHK та терміном нормалізації рентгенограми при наявності пневмоній.

"Exon" as an agent of rehabilitation for patients with viral infections - a brief review

Martynov A.V., Lukyanenko T.V.

Exon is a composition of acidic peptides capable of self-organization and self-adaptation in the body, the mechanism of which is based on the blockade the nuclear import/export peptides and prevent crossing the nuclear membrane with virion fragments. The Exon selectively binds to importin's signal peptides through molecular recognition and prevents the nuclear pore recognizing and opening for viral components. In fact, 90% of all viruses use the cell nucleus for increase the speed of their own replication. Adaptation to the drug is impossible on part of the virus and the human body due to the fact that it is a quasi-living system capable of self-organization and its composite pharmacophore adapts itself for each person and virus. The minimum effective concentration (MEC) of Exon against the influenza virus, which completely inhibits the synthesis of the virus, is 0.05 mg/mL. Effectiveness of Exon has a dose-dependent character. Also, Exon has a direct antiviral effect against the influenza virus (H3N2 and H1N1 strains) and coronavirus. Exon also has a virustatic (inhibiting) and virulicidal (inactivating) effect on TGS and bovine diarrhea viruses. On basis of Exon it is possible to create chemical preparations for the treatment and prevention of infectious diseases of viral etiology in human. The chemotherapeutic index for rabbits with keratoconjunctivitis/encephalitis caused by HSV1 when using Exon was 1000, which indicates the promise of Exon as a highly effective antiviral substance with a broad action spectrum and low toxicity in the complex of rehabilitation

measures for herpetic lesions. According to the results of the Exon use in the complex rehabilitation of patients with COVID-19, the patients recovery time is statistically significantly reduced according to two criteria: the time of disappearance of the viral antigen/RNA and the time of Rx - normalization in the presence of pneumonia.

Keywords: Exon, f rehabilitation, COVID-19, viral infections

References

1. Jain S, Batra H, Yadav P, Chand S. Covid-19 vaccines currently under preclinical and clinical studies, and associated antiviral immune response. *Vaccines*. 2020;8(4):1-16. doi:10.3390/vaccines8040649
2. Martynov AV, Babkina MM, Zheynova NM. Antiviral activity of albuvir in models of vesicular stomatitis virus and human herpes virus type 1 in vitro. *Scientific Bulletin of the Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after Gzhytsky*. 2011.13. N. 2(1): 181-184.
3. Merchel Piovesan Pereira B, Tagkopoulos I. Benzalkonium chlorides: uses, regulatory status, and microbial resistance. *Appl Environ Microbiol*. 2019;85(13):e00377-19.
4. Nosalskaya T, Martynov A, Bomko T. Ivermectin-molecular mechanisms of antiviral and antiparasitic effects. *Ann Mechnikovs Inst*. 2021;(1):15-24.
5. Martynov AV, Smelyanskaya MV, Peremot SD. New approach to design and synthesis of therapeutic and preventive drugs, taking into account interspecies polymorphism of receptors (method of precision partial modification). *Ann Mechnikovs Inst*. 2007. №. 4. C. 5-15.
6. Farber B, Martynov A, Kleyn I. Creation of new medical drugs based on TRIZ and computer mathematical modeling. *Ann Mechnikovs Inst*. 2018;(4):15-34.
7. Cai M, Chen D, Zeng Z, et al. Characterization of the nuclear import signal of herpes simplex virus 1 UL31. *Arch Virol*. 2016;161(9):2379-2385. doi:10.1007/s00705-016-2910-z
8. Tessier TM, Dodge MJ, Prusinkiewicz MA, Mymryk JS. Viral Appropriation: Laying Claim to Host Nuclear Transport Machinery. *Cells*. 2019;8(6):559. doi:10.3390/cells8060559
9. Lange A, Mills RE, Lange CJ, Stewart M, Devine SE, Corbett AH. Classical nuclear localization signals: Definition, function, and interaction with importin α . *J Biol Chem*. 2007;282(8):5101-5105. doi:10.1074/jbc.R600026200
10. Gussow AB, Auslander N, Faure G, Wolf YI, Zhang F, Koonin EV. Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(26):15193-15199. doi:10.1073/pnas.2008176117
11. Martynov A, Farber B, Farber S. Quasi-life self-organizing systems: based on ensembles of succinylated derivatives of interferon-gamma. *Curr Med Chem*. 2011;18(22):3431-3436.

12. Martynov AV, Bomko TV, Nosalskaya TN, Farber BS, Farber SB. Oral long-acting pharmaceutical form of insulin on the basis of self-organizing kvasi-living system of combinatorial peptides. *Ann Mechnikovs Inst.* 2012;(2):64-70.
13. Farber B. Combinatorial derivatives of oligopeptides having antiviral properties. US Patent 11,339,502, 2022:15.
14. Farber B, Martynov A, Kleyn I. Reproduction and apoptosis of EBV-latent infected cells under influence a TRIZ-created antiviral drugs. *Ann Mechnikovs Inst.* 2020;(3):58-67.
15. Organization WH. Home Care for Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 and Management of Their Contacts. Interim Guidance; 2020.; 2021.