

**І. В. Дзюблик, О. П. Трохименко, С. О. Соловйов, Г. Л. Гуменюк, О. Я. Дзюблик,
Н. І. Гуменюк, О. К. Яковенко**
**ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ
ПО ВІДНОШЕННЮ ДО КОРОНАВІРУСУ ІНФЕКЦІЙНОГО БРОНХІТУ В УМОВАХ *IN VITRO***

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»
КП «Волинська обласна клінічна лікарня»

**ПРОТИВОВІРУСНА АКТИВНІСТЬ АМІНОКАПРОНОВОЇ
КИСЛОТИ ПО ОТНОШЕННЮ К КОРОНАВІРУСУ
ІНФЕКЦІЙНОГО БРОНХІТУ В УМОВАХ *IN VITRO***

**І. В. Дзюблик, Е. П. Трохименко, С. А. Соловйов, Г. Л. Гуменюк,
А. Я. Дзюблик, Н. І. Гуменюк, О. К. Яковенко**

Резюме

Цель исследования — доклиническое изучение противовирусной активности аминкапроновой кислоты (АКК) по отношению к прототипному штамму семейства коронавирусов IBV (Infectious bronchitis virus) в условиях *in vitro*.

Материал и методы. При проведении исследований были применены современные методы определения цитотоксического действия исследуемого препарата на монослой клеточной культуры ВНК-21 в условиях *in vitro*; культивирование, накопление и определение инфекционного титра IBV по цитопатическому действию на монослой клеточных культур; оценка антивирусного действия препарата — установление ингибирующей концентрации и химиотерапевтического индекса (ХТИ) АКК в различных режимах внесения препарата: за 2 часа до инфицирования, одновременно с инфицированием и через 2 часа после инфицирования.

Результаты. При внесении АКК за 2 часа до инфицирования снижения инфекционного титра вируса IBV не было установлено. Противовирусная активность АКК была выявлена при внесении препарата в 2-х режимах: одновременно с вирусом и через 2 часа после инфицирования. Внесение АКК в среду для культивирования клеток в нетоксичных концентрациях 7,91–15,82 мг/мл приводило к снижению инфекционного титра вируса на 1,4–2,0 lg ТЦД₅₀/0,1 мл. ХТИ препарата АКК в указанных концентрациях и режимах был равен 6, что является показателем его перспективности для дальнейших исследований противовирусной активности *in vivo*, в том числе и в клиническом плане.

Выводы. Выявлено прямое противовирусное действие АКК в отношении прототипного штамма вируса «Н-120» из семейства Coronaviridae *in vitro*. Угнетение репродукции вируса при установленной низкой токсичности препарата, снижении инфекционного титра IBV на 1,4–2,0 lg ТЦД₅₀/0,1 мл и при ХТИ равном 6,0, указывают на перспективность дальнейшего изучения противовирусных свойств АКК в клинических исследованиях.

Ключевые слова: аминкапроновая кислота, коронавирус, противовирусная активность.

Укр. пульмонол. журнал. 2021;29(4).35–39.

Дзюблик Ірина Володимирівна

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Завідувачка кафедри вірусології

Доктор медичних наук, професор

Вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

Тел.+380503511406, idzyublyk@ukr.net

**ANTIVIRAL ACTIVITY OF AMINOCAPROIC
ACID AGAINST INFECTIOUS BRONCHITIS
CORONAVIRUS *IN VITRO***

**I. V. Dziublyk, O. P. Trokhimenko, S. O. Soloviov, G. L. Gumeniuk,
O. Ya. Dziublyk, N. I. Gumeniuk, O. K. Yakovenko**

Abstract

The aim of the study is a preclinical evaluation of the antiviral activity of aminocaproic acid (ACA) against the prototype strain IBV (Infectious bronchitis virus) of Coronavirus family *in vitro*.

Material and methods. During the research, modern methods were used to determine the cytotoxic effect of the evaluation on a monolayer of BHK-21 cell culture *in vitro*; cultivation, accumulation and determination of the infectious titer of IBV by cytopathic action on a monolayer of cell cultures; assessment of the antiviral effect of the drug — the establishment of the inhibitory concentration and the chemotherapeutic index (CTI) of ACA in various modes of drug administration: 2 hours before infection, simultaneously with infection and 2 hours after infection.

Results. With the introduction of ACA 2 hours before infection, a decrease in the infectious titer of the IBV virus was not established. The antiviral activity of ACA was detected when the drug was added in 2 modes: simultaneously and 2 hours after infection. The introduction of ACA into the medium for cell cultivation at non-toxic concentrations of 7.91–15.82 mg / ml led to a decrease in the infectious titer of the virus by 1.4–2.0 lg TCD₅₀ / 0.1 ml. The CTI of the ACA was 6 in the indicated concentrations and modes, which is an indicator of its promising potential for further studies of antiviral activity *in vivo*, including clinical studies.

Conclusions. The direct antiviral effect of ACA against the prototype H-120 virus strain from the Coronaviridae family *in vitro* was revealed. The suppression of viral reproduction with an established low toxicity of the drug, a decrease in the infectious titer of IBV by 1.4–2.0 lg TCD₅₀ / 0.1 ml and with a CTD equal to 6.0, indicate the prospects for further study of the antiviral properties of ACA in clinical trials.

Key words: aminocaproic acid, coronavirus, antiviral activity.

Ukr. Pulmonol. J. 2021;29(4):35–39.

Iryna V. Dziublyk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Head of virology department

Doctor of medicine, professor

9, Dorogozhytska str., 04112, Kyiv, Ukraine

Tel.+380503511406, idzyublyk@ukr.net

У новітній історії людства офіційно було зареєстровано п'ять пандемій, зумовлених різними респіраторними вірусами. Так, у 1918 році виникла потужна пандемія під назвою «Іспанка», спричинена вірусом грипу людини з антигенною формулою А/Н1Н1, яка забрала близько 50 млн людських життів. У 1957 році була зареєстрована пандемія азійського грипу А/Н2Н2, що позбавила життя 1,5 млн жителів планети. У 1968 році за третьої пандемії

був зареєстрований Гонконгський грип А/Н3Н2, що коштував людству 1 млн життів. У 2009–2010 роках поширення світом каліфорнійського грипу А/Н1Н1 призвело до 300 тис. летальних випадків серед осіб різних вікових груп. Новий бетакоронавірус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) викликав п'яту пандемію респіраторного захворювання, яке отримало назву COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Ця нова пандемія розпочалася наприкінці 2019 року в китайському місті Ухань і дуже швидко поширилась далеко за межі країни. Станом на 16 листопада 2021 року в світі від COVID-19 загинуло більше 5,11 мільйонів людей, а понад

254 мільйона осіб були інфіковані (звіт ВООЗ). Незважаючи на те, що пандемія COVID-19 триває вже практично два роки специфічна протівірусна терапія остаточно не розроблена і, хоча до госпіталізованих пацієнтів застосовуються різні схеми прийому протівірусних препаратів, жодне клінічне дослідження ще не засвідчило їх ефективності. Ініціативи, розпочаті Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), такі як дослідження SOLIDARITY, на часі спрямовані на вивчення протівірусної активності та режимів застосування вже добре відомих антипротівірусних препаратів, таких як ремдесивір, гідроксихлорохін, лопінавір/ритонавір, β-інтерферони та інші [1]. На жаль, хоча ремдесивір довів свою ефективність у деяких рандомізованих контрольованих дослідженнях, нещодавнє оновлення клінічного випробування ВООЗ не виявило жодного впливу на загальну смертність та тривалість перебування в лікарні [2-4]. Таким чином, виникає нагальна потреба не тільки у пошуку нових антипротівірусних препаратів, а і у дослідженні протівірусної дії по відношенню до респіраторних коронавірусів серед добре відомих препаратів та визначенні нових терапевтичних підходів для осіб з COVID-19, у яких захворювання має тяжкий перебіг.

В цьому відношенні, заслуговує на увагу амінокапронова кислота (АКК). І хоча в деяких країнах цей препарат зареєстрований у вигляді розчину для інфузій і застосовується тільки при хірургічних операціях як фібринолітичний засіб, проте, на часі, відомі наукові дослідження, в яких встановлена її протівірусна дія щодо вірусів грипу, РС-вірусу та аденовірусів [5-7]. Теоретично механізм протівірусної дії АКК може полягати в пригніченні ранньої стадії репродукції деяких респіраторних вірусів на етапі проникнення вірусу в чутливі клітини епітелію верхніх та нижніх дихальних шляхів людини [8, 13].

На сьогоднішній день дуже важливим є пошук нових і вдосконалення вже існуючих лікарських препаратів, які можуть мати протівірусну активність по відношенню до коронавірусів, особливо SARS-CoV-2. Проте, в Україні жодних досліджень протівірусної активності будь-яких лікарських засобів по відношенню до коронавірусів людини (SARS, MERS та SARS-CoV-2) не проводилось і не проводиться сьогодні тому що відсутні спеціалізовані лабораторії, де забезпечені належні умови для роботи зі збудниками вірусних інфекцій 1-2 груп патогенності.

Метою роботи було доклінічне вивчення протівірусної активності АКК по відношенню до прототипного штаму родини коронавірусів IBV в умовах *in vitro*.

Матеріали і методи

При проведенні дослідження були застосовані сучасні методи визначення цитотоксичної дії досліджуваного препарату на моношар клітинних культур в умовах *in vitro* [11]; культивування, накопичення та визначення інфекційного титру IBV за цитопатичною дією в культурі клітин [9]; оцінка протівірусної дії препарату — встановлення інгібуючої концентрації та хіміотерапевтичного індексу АКК [11].

Вірус. Як тест-вірус в роботі використовувався прототипний вакцинний штам родини коронавірусів IBV, «H-120» з інфекційним титром $6,0 \lg \text{TCID}_{50}/\text{ml}$.

Культура клітин. Експериментальні дослідження проводились в перещеплювальній культурі клітин нирки сирійського хом'ячка ВНК-21, одержаній із колекції клітинних культур Інституту експериментальної патології, онкології і радіології імені Р. Є. Кавецького НАН України у вигляді криоконсервованого зразку, що зберігався при -196°C . Перед проведенням дослідження культура клітин розморожувалась і адаптувалась до культивування в умовах *in vitro* впродовж кількох послідовних пасажів при температурі 37°C [9].

Досліджуваний препарат. Використовувалась АКК (ε-амінокапронова кислота) у формі порошку з визначеними фізико-хімічними властивостями (табл. 1).

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики АКК

Точка плавлення	117-124 °C
Молекулярна маса	181,66 г/моль
Кількість акцепторів водневого зв'язку	3
Кількість донорів водневого зв'язку	2
Топологічна полярна поверхня	52.3 Å ²
Загальні властивості	Речовина є сіллю слабкої основи та сильної кислоти, тому має дуже хорошу розчинність у воді (>10 г/л). Підтверджених експериментальних даних немає, однак є теоретично розраховані за допомогою комп'ютерних програм для основи (не для солі): 88345 мг/л. Для солі зазвичай розчинність більша. Можна припустити, що дана речовина буде не розчинною у більшості органічних розчинників (ацетон, ефір, гексан) і малорозчинною у спиртах (метиловому, етиловому).

Визначення цитотоксичної дії АКК за впливом на життєздатність клітин ВНК-21.

Готували водний розчин АКК з кінцевою концентрацією 500 мг/мл, який стерилізували фільтруванням через RES — мембранний фільтр з діаметром пор 0,22 мкм («Sartorius Stedim Biotech», кат. № 16541-K). Надалі готували робочі розчини АКК в концентраціях: 50; 20; 10; 5; 2,5 і 1,25 мг/мл в стерильному підтримуючому середовищі DMEM і RPMI-1640 в рівних співвідношеннях із додаванням антибіотиків: 100 мкг/мл стрептоміцину і 100 Од/мл пеніциліну. Дослідження проводились мікрометодом. Суспензію клітин ВНК-21 у ростовому середовищі в оптимальній посівній концентрації вносили по 100 мкл у лунки планшета і культивували при 37°C в атмосфері 5 % CO_2 впродовж 48 годин до формування клітинного моношару, якість якого контролювалась при дослідженні під інвертованим мікроскопом. Робочі розчини вносили по 100 мкл на сформовані попередньо відмиті від ростового середовища клітинні моношари культури ВНК-21. Для дослідження цитотоксичної дії АКК в кожній концентрації використовували по 4 моношари. Культури інкубували при 37°C в атмосфері 5 % CO_2 . Цитотоксичну дію АКК визначали через 24 і 48 годин інкубування за оптичною густиною (ОГ) розчину в лунках планшета у відповідності до інструкції по застосуван-

ню МТТ-тесту Cell Proliferation Kit I (МТТ), Roche. Вимірювання ОГ проводили на реєструючому спектрофотометрі Multiscan MR700 при довжині оптичної хвилі 550 нм, що відповідає максимуму поглинання розчину формагану [10].

В дослідженнях передбачалось визначення показника цитотоксичності CD_{50} (cytotoxic dose або цитотоксичної дози). Це загально прийнятий у сучасній експериментальній хіміотерапії показник, який визначає концентрацію препарату, в даному випадку АКК, що пригнічує життєздатність клітин в культурі на 50 %.

Дослідження інгібуючої протівірусної дії АКК на IBV у дослідах *in vitro*. Вакцинний штам вірусу адаптували до культивування в перещеплювальній культурі клітин ВНК-21. Інфекційний титр адаптованого вірусу визначали мікрометодом за цитопатичною дією та виражали в $Ig TCD_{50}/0,1$ мл.

Визначали показник інгібуючої дози (ID_{50}) АКК, тобто така її концентрація, яка зменшувала інфекційний титр вірусу на 50 % в порівнянні з контролем. При проведенні досліджень протівірусної дії АКК були застосовані три різні режими за часом внесення IBV та АКК.

1. Внесення зразків АКК за 2 години до інфікування з наступним відмиванням клітинних моношарів підтримуючим середовищем та інфікуванням IBV при інкубуванні впродовж 24 і 48 годин після інфікування.

2. Внесення зразків АКК одночасно з інфікуванням клітинних моношарів IBV на весь період репродукції вірусу при інкубуванні впродовж 24 і 48 годин.

3. Внесення зразків АКК через 2 години після інфікування IBV, після відмиванням вірусу, що не адсорбувався на поверхні клітин підтримуючим середовищем та інкубуванням з АКК впродовж 24 і 48 годин.

Основним критерієм прийняття рішення щодо перспективності подальших досліджень АКК при різних режимах застосування було значення її хіміотерапевтичного індексу (ХТІ). ХТІ визначався як відношення цито-

токсичної концентрації CD_{50} (максимально можливої) до інгібуючої концентрації ID_{50} (за якої спостерігалось 50 % зниження інфекційного титру IBV) для кожної з досліджуваних концентрацій АКК.

$$ХТІ = CD_{50}/ID_{50} \quad (1)$$

Дослідження проводились у відповідності до вимог ДЕК МОЗ України та затверджених методичних рекомендацій, за якими препарат має доведену протівірусну дію, якщо значення його ХТІ перевищує 4 [11].

Результати та обговорення

В результаті дослідження було визначено цитотоксичність різних концентрацій (50; 20; 10; 5; 2,5 і 1,25 мг/мл) АКК для культури клітин ВНК-21. Необхідно зазначити, що визначення CD_{50} АКК було проведено із застосуванням сучасних біохімічних методів, зокрема МТТ-тесту, що є стандартизованим, а результати — уніфікованими, одержаними із використанням атестованого і повіреного вимірювального обладнання. Це дозволило уникнути суб'єктивізму, який часто притаманний класичним мікроскопічним методам дослідження цитотоксичної дії препаратів.

Оскільки результати вимірювання ОГ були дискретними для різних концентрацій АКК, взаємозв'язок між визначеною спектрофотометрично ОГ розчину в лунках мікропланшета при забарвленні МТТ, та концентрацією АКК, визначали за калібрувальним графіком логістичної регресії [12]:

$$OD(T) = a - \frac{b \cdot c \cdot \exp(d \cdot T)}{b + c \cdot (\exp(d \cdot T) - 1)} \quad (1)$$

де $OD(T)$ — оптична густина розчину у лунках;

a, b, c, d — коефіцієнти логістичної моделі;

T — концентрація АКК.

У тому випадку, коли коефіцієнти логістичної регресії не могли бути розраховані, використовували альтернативний калібрувальний графік лінійної регресії наступного вигляду:

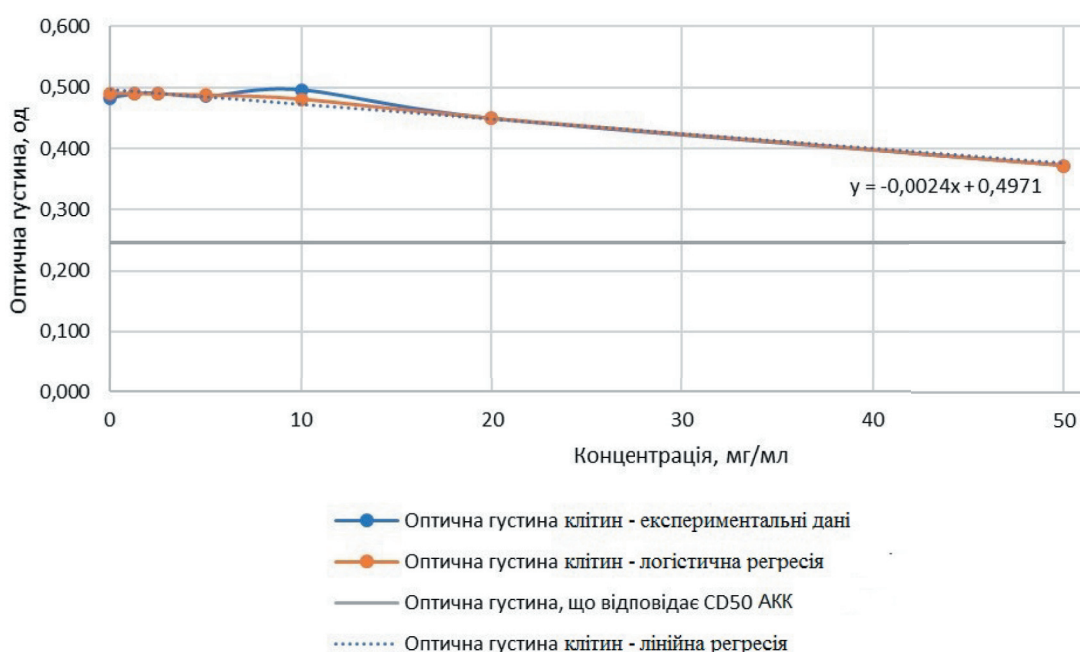


Рис. 1. Визначення CD_{50} АКК за калібрувальним графіком через 24 години

$$OD(T) = a \cdot T + b; (2)$$

де $OD(T)$ — оптична густина розчину у лунках;

a, b — коефіцієнти логістичної моделі;

T — концентрація АКК.

За результатами проведених експериментальних досліджень та побудованого калібрувального графіку (рис. 1) встановлено, що через 24 години після внесення на моношари клітин АКК розрахункове значення CD_{50} дорівнювало 104,98 мг/мл, тобто відповідало 50 % зниженню ОГ розчину у лунках.

Відмічено, що за побудованим калібрувальним графіком ОГ через 48 годин спостереження 50 % зниженню ОГ культуральної рідини вже відповідала нижча концентрація АКК — 54,34 мг/мл, що свідчить про поступове зростання токсичності АКК з часом (рис. 2).

Іншою складовою дослідження, крім визначення діапазону CD_{50} АКК, передбачалось вивчення потенційної противірусної дії препарату по відношенню до IBV, та розрахунок інгібуючої концентрації ID_{50} , що призводить до 50 % зниження інфекційного титру вірусу в порівнянні з контролем. Таке дослідження реалізувалось із застосуванням ряду визначених нетоксичних концентрацій АКК, нижчих за CD_{50} : від 7,91 до 15,82 мг/мл. Перевірялась гіпотеза про можливу активність АКК по відношенню до вірусів з родини Coronaviridae в різних режимах застосування. Такі режими, що відрізнялись за часом внесення вірусу та досліджуваних зразків АКК, дозволяли диференціювати вплив препарату на етапи репродукції вірусу.

Показано, що при внесенні АКК за 2 години до інфікування вірусом впродовж 24 годин спостереження не було виявлено зменшення інфекційного титру IBV в порівнянні з контролем.

Ефективність АКК проявлялась при одночасному внесенні та через 2 години після інфікування впродовж

спостереження за моношаром клітин через 24 та 48 годин. Визначено, що ID_{50} АКК знаходилось в діапазоні 7,91 — 15,82 мг/мл, а зменшення його інфекційного титру — від 1,4 до 2,0 \lg ТЦД₅₀/0,1мл в порівнянні з контролем. Подальшими розрахунками встановлено, що за визначеним ХТІ АКК має доведену противірусну дію, оскільки середнє значення ХТІ дорівнює 6 (табл. 2).

Таблиця 2

Визначення хімотерапевтичного індексу АКК в трьох режимах

	Внесення АКК за 2 години до інфікування		Внесення АКК одночасно з інфікуванням		Внесення АКК через 2 години після інфікування		Узагальнене значення	
	спостереження 24 години	спостереження 48 годин	спостереження 24 години	спостереження 48 годин	спостереження 24 години	спостереження 48 годин	спостереження 24 години	спостереження 48 годин
Хімотерапевтичний індекс	0	0	4	8	8	4	6	6

Таким чином, встановлено, що АКК внесена за 2 год до інфікування клітин, не проявляє захисної дії по відношенню до IBV. В той же час було показано противірусну активність АКК при одночасному інфікуванні та через 2 години після інфікування, що говорить про потенційний лікувальний ефект препарату.

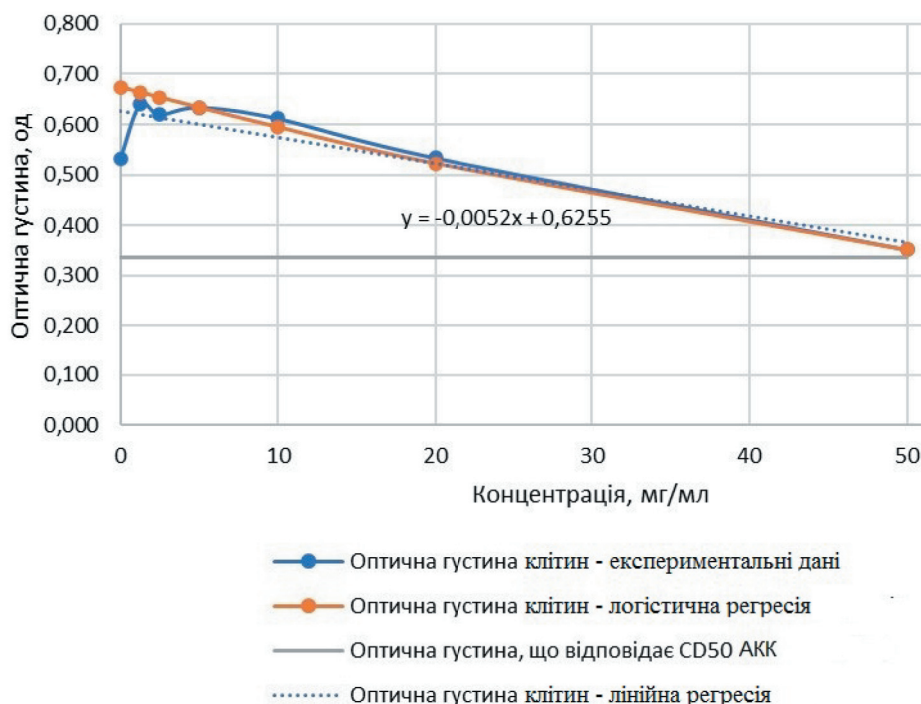


Рис. 2. Визначення CD_{50} АКК за калібрувальним графіком через 48 годин

Очевидно, що дослідження в культурі клітин *in vitro* із використанням прототипного штаму коронавірусу не можуть бути повністю надійними для прогнозування ефективності АКК в клінічній практиці по відношенню до коронавірусів. Тільки результати подальших досліджень *in vivo* та клінічних випробувань нададуть докази доцільності застосування АКК для лікування захворювань, спричинених респіраторними коронавірусами. Тим не менш, отримані результати дозволяють передбачити можливість належного використання АКК як противірусного препарату з альтернативним механізмом дії для лікування респіраторних коронавірусних інфекцій.

Висновок

Вперше було проведено дослідження цитотоксичності АКК та її можливої інгібуючої дії по відношенню до

вірусу IBV з родини Coronaviridae в культурі клітин ВНК-21. Показано, що АКК є перспективною молекулою з огляду на низьку цитотоксичність. Встановлено, що значення CD50 знижувалась з 104,98 мг/мл до 53,2 мг/мл при тривалому впливі на клітини впродовж 24 і 48 годин відповідно. Доведено, що АКК не впливала на інфекційний титр коронавірусу в діапазоні нетоксичних концентрацій, менших за CD50, при внесенні препарату за 2 години до інфікування. Противірусний ефект АКК виявлений при внесенні препарату одночасно та через 2 години після інфікування клітин вірусом, зокрема, було визначено інтервал інгібуючої дози АКК від 7,91 до 15,82 мг/мл та зменшення інфекційного титру IBV — в діапазоні від 1,4 до 2,0 lg ЦД50/0,1 мл в порівнянні з контролем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин МА, Ничик НА, Завиднюк НГ та ін. Лікування хворих з COVID-19 на сучасному етапі. Інфекційні хвороби. 2020;3:5–17.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813–1826.
3. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2327–2336.
4. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715–721.
5. Serkedjieva J, Nikolova E, Kirilov N. Synergistic inhibition of Influenza A virus replication by a plant polyphenol-rich extract and ϵ -aminocaproic acid in vitro and in vivo. *Acta Virologica*. 2010;54(2):137–145. doi: 10.4149/av_2010_02_137
6. Рибалко СЛ, Краснобаев ЄА, Жеребцова ЕН, та ін. Сучасний стан проблеми грипу А Н1N1 2009. Україна. Здоров'я нації. 2010;3(15):169–178.
7. Карпова АС, Кочкина ЮВ, Кедик СА. Изучение противовирусной активности комплексного препарата с аминокaproновой кислотой для профилактики гриппа и ОРВИ. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019;8(2):22–26.
8. Lozitsky VP. Anti-Infectious Actions of Proteolysis Inhibitor ϵ -Aminocaproic Acid (ϵ -ACA). National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH. Humana Press. 2008.
9. Дзюблик ІВ, Трохименко ОП, Соловйов СО. Культура клітин у медичній вірусології: навчально-методичний посібник. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля». 2005.
10. Головинская ОВ, Байкова МЛ, Алпатова НА, и др. Сравнительный анализ красителей, используемых при оценке специфической активности лекарственных средств на основе филграстима биологическим методом in vitro. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(3):193–201. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-193-201>
11. Щербінська АМ, Дяченко НС, Рибалко СЛ, и др. Вивчення антивірусної дії потенційних лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ. 2000.
12. Скарга-Бандурова ІС, Фейгіна ДІ. Застосування методу логістичної регресії в медичних дослідженнях. Сумський державний університет. 2014. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/39121/1/Skarga-Bandurova_logistic%20regression.pdf
13. Карпова АС, Кочкина ЮВ, Кедик СА. Изучение противовирусной активности комплексного препарата с аминокaproновой кислотой для профилактики гриппа и ОРВИ. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019;8(2):22–26. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-22-26>.

REFERENCES

1. Andreychyn MA, Nychyk NA, Zavidnyuk NH, et al. *Likuvannya khvorykh z COVID-19 na suchasnomu etapi. Infektsiyni khvoroby* (Treatment of patients with COVID-19 at the present stage). 2020;3:5–17.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813–1826.
3. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2327–2336.
4. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715–721.
5. Serkedjieva J, Nikolova E, Kirilov N. Synergistic inhibition of Influenza A virus replication by a plant polyphenol-rich extract and ϵ -aminocaproic acid in vitro and in vivo. *Acta Virologica*. 2010;54(2):137–145. doi: 10.4149/av_2010_02_137
6. Rybalko SL, Krasnobayev YeA, Zherebtsova EN, et al. *Suchasnyy stan problemy hrypu A N1N1 2009. Ukrainya*. (The current state of the problem of influenza A H1N1 2009. Ukraine). *Zdorovya natsiyi*. 2010;3(15):169–178.
7. Karpova AS, Kochkina YuV, Kedik SA. *Izucheniye protivovirusnoy aktivnosti kompleksnogo preparata s aminokaproinovoy kislotoy dlya profilaktiki grippa i ORVI* (Study of the antiviral activity of a complex preparation with aminocaproic acid for the prevention of influenza and ARVI). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2019;8(2):22–26.
8. Lozitsky VP. Anti-Infectious Actions of Proteolysis Inhibitor ϵ -Aminocaproic Acid (ϵ -ACA). National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH. Humana Press. 2008.
9. Dziublyk IV, Trokhimenko OP, Soloviov SO. *Kultura klityn u medychniy virusologiyi: navchalno-metodychny posibnyk* (Cell culture of medical virology: a textbook). Vinnitsya: «Merkyuri-Podillya». 2015
10. Golovinskaya OV, Baykova ML, Alpatova NA, et al. *Sravnitelnyy analiz krasiteley, ispolzuyemykh pri otsenke spetsificheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv na osnove filgrastima biologicheskim metodom in vitro* (Comparative analysis of dyes used to assess the specific activity of drugs based on filgrastim by the biological method in vitro). *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(3):193–201. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-193-201>
11. Shcherbinska AM, Dyachenko NS, Rybalko SL, et al. *Vyvchennya antyvirusnoy diyi potentsiynnykh likarskykh zasobiv* (Study of the antiviral action of potential drugs). *Metodychni rekomendatsiyi*. Kyiv. 2000.
12. Skarha-Bandurova IS, Feygina DI. *Zastosuvannya metodu logistychnoy rghresiyi v medychnykh doslidzhennyakh* (Application of logistic regression method in medical research). *Sumskyy derzhavnyy universytet*. 2014. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/39121/1/Skarga-Bandurova_logistic%20regression.pdf
13. Karpova AS, Kochkina YuV, Kedik SA. *Izucheniye protivovirusnoy aktivnosti kompleksnogo preparata s aminokaproinovoy kislotoy dlya profilaktiki grippa i ORVI* (Study of the antiviral activity of a complex preparation with aminocaproic acid for the prevention of influenza and ARVI). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2019;8(2):22–26. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-22-26>.