

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Голубева М.И.¹, Бидевкина М.В.², Бобринева И.А.¹, Федорова Э.А.¹

Гигиеническое нормирование индуктора интерферона амиксина в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе городских и сельских поселений

¹Акционерное общество «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», 142450, Старая Купавна Московской области, Российская Федерация;

²ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи Московской области, Российская Федерация

Введение. Амиксин (тилорон) – низкомолекулярный индуктор интерферона, противовирусное и иммуномодулирующее средство, используется для лечения и профилактики вирусных заболеваний, показана эффективность включения амиксина в схему комплексной терапии SARS-CoV-2-инфекции (COVID-19) лёгкой и средней степени тяжести.

Материал и методы. Экспериментальные исследования для определения параметров токсикометрии амиксина проведены с использованием мышей, крыс, кроликов и морских свинок. Вещество вводили в желудок, внутривентриально, в конъюнктивальный мешок глаза, на кожу, внутрикожно и ингаляционно.

Результаты. Показано, что амиксин относится к 3-му классу опасности (умеренно опасные вещества) при введении в желудок по ГОСТ 12.1.007-76: DL_{50} для мышей самцов – 500 мг/кг, для мышей самок – 760 мг/кг; малотоксичен при введении в брюшную полость, DL_{50} для мышей самцов – 150 мг/кг. Амиксин оказывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, не раздражает кожу, обладает кожно-резорбтивным действием и функциональной кумулятивной активностью. Порог острого ингаляционного воздействия амиксина установлен на уровне 16,2 мг/м³ по влиянию на функциональное состояние печени и почек.

Ограничения исследования. При разработке и обосновании гигиенических нормативов амиксина в воздушной среде изучены различные пути поступления вещества в организм нескольких видов животных в репрезентативных группах.

Заключение. Для аэрозоля амиксина утверждены гигиенические нормативы – ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) вещества в воздухе рабочей зоны 0,4 мг/м³ и ОБУВ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений – 0,01 мг/м³.

Ключевые слова: амиксин (тилорон); токсичность; опасность; печень; почки; мыши; крысы; гигиеническое нормирование

Соблюдение этических стандартов. Исследование соответствует правилам гуманного обращения с животными.

Для цитирования: Голубева М.И., Бидевкина М.В., Бобринева И.А., Федорова Э.А. Гигиеническое нормирование противовирусного препарата индуктора интерферона амиксина в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе городских и сельских поселений. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(2): 122-127. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-2-122-127>

Для корреспонденции: Голубева Маргарита Ивановна, заведующая лабораторией профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», 142450, г. Старая Купавна Московской обл., Российская Федерация. E-mail: golubevamargo@mail.ru

Участие авторов: Голубева М.И., Бидевкина М.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Бобринева И.А. – сбор и обработка материала, редактирование; Федорова Э.А. – обработка материала, статистический анализ, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках плановых работ АО «ВНЦ БАВ».

Поступила в редакцию: 01.07.2021 / Принята к печати: 21.03.2022 / Опубликовано: 30.04.2022

NEW INFORMATION ABOUT TOXICITY AND DANGER

© AUTHORS, 2022

Golubeva M.I.¹, Bidevkina M.V.², Bobrineva I.A.¹, Fedorova E.A.¹

Threshold limit values of the antiviral drug interferon inducer amixin in the air of the working area and in the atmospheric air of urban and rural settlements

¹Joint-Stock Company «All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Compounds» (JSC «VNC BAV»), 142450, Staraya Kupavna, Moscow region, Russian Federation;

²F.F. Erisman Federal Scientific Hygiene Center of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation

Introduction. Amiksin (tiloron) is a low molecular weight inducer of interferon, antiviral and immunomodulatory agent, used for the treatment and prevention of viral diseases, shown the effectiveness of including amixin in the complex therapy of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) mild and moderate severity.

Materials and methods. Experimental studies to determine the parameters of amixin toxicometry were carried out using mice, rats, rabbits and guinea pigs. The substance was administered into the stomach, intraperitoneally, into the conjunctival sac of the eye, on the skin, intradermal and inhalation.

Results. It is shown that amixin belongs to the 3rd hazard class (moderately hazardous substances) when injected into the stomach according to GOST 12.1.007-76: DL₅₀ for male mice – 500 mg/kg, for female mice – 760 mg/kg; low toxicity when injected into the abdominal cavity, DL₅₀ for male mice – 150 mg/kg. Amiksin has a weak irritant effect on the mucous membranes of the eyes, does not irritate the skin, has a skin-resorptive effect and functional cumulative activity. The threshold for acute inhalation exposure to amixin is set at 16,2 mg/m³ according to the effect on the functional state of the liver and kidneys.

Limitations. When developing and substantiating the hygienic standards for amixin in the air, various ways of the substance entering the body of several animal species in representative groups were studied.

Conclusion. For amixin aerosol, hygienic standards have been approved – 0,4 mg/m³ in the air of the working area and 0,01 mg/m³ in the atmospheric air.

Keywords: amiksin (tiloron); toxicity; danger; liver; kidneys; mice; rats; hygienic regulation

Compliance with ethical standards. The study complies with the rules of humane treatment of animals.

For citation: Golubeva M.I., Bidevkina M.V., Bobrineva I.A., Fedorova E.A. Threshold limit values of the antiviral drug interferon inducer amixin in the air of the working area and in the atmospheric air of urban and rural settlements. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(2): 122-127. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-2-122-127> (In Russian)

For correspondence: Margarita I. Golubeva, Head of the Laboratory of Preventive Toxicology and Hygiene JSC «VNC BAV», 142450, Staraya Kupavna, Moscow region, Russian Federation. E-mail: golubevamargo@mail.ru

Information about the authors:

Golubeva M.I., <https://orcid.org/0000-0002-0516-750X>

Bidevkina M.V., <https://orcid.org/0000-0003-4319-7192>

Author contribution: Golubeva M.I., Bidevkina M.V. – the concept and design of the study, writing a text, editing; Bobrineva I.A. – the collection and processing of the material, editing; Fedorova E.A. – processing of the material, statistical analysis. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

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

Acknowledgment. The study was carried out as part of the planned work of JSC «VNC BAV».

Received: July 01, 2021/ Accepted: March 21, 2022 / Published: April 30, 2022

Введение

Амиксин (тилорон) – перспективный низкомолекулярный индуктор интерферона, противовирусное и иммуномодулирующее средство. Индукторы интерферона стимулируют в организме человека продуцирование или высвобождение собственных интерферонов. Тилорон был запатентован в США в 1968 г. как индуктор интерферонов, в 1978 г. вещество было синтезировано в Одессе, в 1997 г. амиксин был зарегистрирован в СССР в качестве лекарственного препарата.

Амиксин индуцирует образование интерферонов (α -, β -, γ -, λ -), активирует стволовые клетки костного мозга, стимулирует гуморальный иммунитет, повышая продукцию IgM, IgA, IgG, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение амиксина являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты [1].

Механизм противовирусного действия амиксина связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, вследствие чего подавляется репликация вируса. Амиксин не подвергается биотрансформации и не накапливается в организме, выводится практически в неизменённом виде с калом (около 70%) и мочой (около 9%), $T_{1/2}$ составляет 48 ч. Препарат хорошо совместим с антибиотиками и антибактериальными средствами, назначается взрослым (125 мг) и детям старше 7 лет (60 мг) с различными схемами применения: ежедневно в первые 2 дня, в дальнейшем, в зависимости от показаний, через 1 день, или 1 раз в неделю. В качестве побочных эффектов в отдельных случаях возможны диспепсические явления, кратковременный озноб, аллергические реакции.

Препарат эффективен в отношении вирусов гриппа и вирусов, вызывающих ОРВИ, гепато- и герпесвирусов [2]. К настоящему времени накоп-

лен большой клинический опыт безопасного использования амиксина для лечения и профилактики вирусных заболеваний [3]. Показана эффективность включения амиксина в схему комплексной терапии SARS-CoV-2-инфекции (COVID-19) лёгкой и средней степени тяжести [4, 5]. При оценке активности 48 препаратов против SARS-CoV-2 амиксин вошёл в число 24 препаратов, которые показали потенциальную противовирусную активность. Амиксин оказался эффективнее лопинавира, хлорохина, фавипиравира и других средств [6].

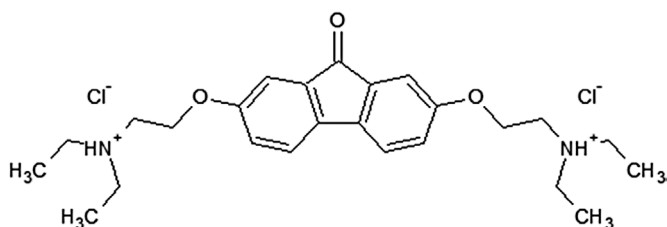
Цель исследования – разработка и обоснование гигиенических нормативов: ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) амиксина в воздухе рабочей зоны и ОБУВ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений.

Материал и методы

Международное непатентованное наименование (МНН) – тилорон. Синонимы: амиксин, лавомакс, тилаксин, тилорон гидрохлорид, тилорон дигидрохлорид. Химическое название по номенклатуре IUPAC (ИЮПАК): 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-9Н-флуорен-9-он дигидрохлорид (см. рисунок); относится к классу флуоренов. CAS: 27591-69-1. Брутто-формула: $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_3$. Молекулярная масса 483,47. Температура плавления 233–237 °С. Агрегатное состояние: мелкокристаллический порошок оранжевого цвета, без запаха, гигроскопичен. Умеренно растворим в воде, растворим в 96° этиловом спирте и в метиловом спирте.

Изучение токсичности и опасности амиксина проводили в соответствии с действующими нормативно-методическими документами (МУ 1.1.726-98, МУ № 4000-85, № 2196-80, МУ № 2102-79, МУ № 2166-80, МУ № 1.1.578-96). Исследование выполнено на 150 белых крысах линии Вистар, 100 белых беспородных мышах, 32 морских свинках и 6 кроликах породы «Советская шиншилла».

Средние смертельные дозы определяли при введении вещества в желудок в виде взвеси в 1% крахмальном геле и внутривенно (в виде водного раствора). При прогнозе CL_{50} амиксина (МУ 1.1.726-98, уравнения 5 и 6) получены величины 1257 мг/м³ и 1023 мг/м³. Раздражающее действие на слизистые оболочки определяли путём внесения 50 мг вещества в конъюнктивальный мешок глаза кроликов. Раздражающее действие на кожные покровы изучали на кроликах при однократной и 10-кратных аппликациях 500 мг изучаемого образца в виде 50% мази



Структурная формула амиксина.
Structural formula of amixin.

на вазелиновой основе. Мазь наносили на выстриженный участок кожи боковой поверхности тела животного ($7 \times 8 \text{ см}^2$) на 4 ч. Кожно-резорбтивное действие амиксина оценивали на мышцах самцах. Хвосты животных, помещённых в специальные домики, погружали на $2/3$ длины в 25% крахмальный гель изучаемого вещества на 2 ч в течение 4 нед (5 дней в 1 нед). Хвосты контрольных животных погружали в крахмальный гель. Во время эксперимента регистрировали общее состояние животных (внешний вид, поведение, пищевая активность, динамика массы тела). Данные показатели и возможная гибель подопытных животных являлись оценкой токсического действия вещества при поступлении в организм через неповреждённую кожу. Кумулятивные свойства амиксина изучали на мышцах самцах по методу Лима и соавт.

Исследование острого ингаляционного воздействия аэрозоля амиксина проводили на крысах самках в затравочных камерах объёмом 200 литров с динамической подачей вещества. Продолжительность ингаляционной затравки составляла 4 ч. Исследовали влияние амиксина на функцию нервной системы (СПП и поведенческие реакции), печени (в сыворотке крови – активность АЛАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего белка, альбумина, общего билирубина и глюкозы), почек (диурез, содержание в моче общего белка, мочевины, хлоридов и креатинина, содержание в сыворотке крови мочевины и креатинина), частоту дыхания.

В лейкограмме периферической крови подсчитывали общее количество лейкоцитов и относительное количество (%) лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов. О состоянии клеточного иммунитета животных после ингаляции амиксина судили по способности крыс к индукции реакции гиперчувствительности замедленного типа. Иммуномоделирующий эффект амиксина изучали по влиянию на гуморальный иммунный ответ крыс к эритроцитам барана – тимусзависимых антигенов.

Сенсибилизирующее действие изучали на морских свинках. Через 11 дней после однократного ингаляционного воздействия амиксина у животных оценивали показатели реакции специфического лизиса лейкоцитов и теста активной кожной анафилаксии.

Оценку достоверности различия данных подопытной и контрольной групп животных проводили по *t*-критерию Стьюдента, руководствуясь 5% уровнем значимости ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Проведённые исследования показали, что амиксин при введении в желудок относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76): DL_{50} для мышей самцов – 500 мг/кг, мышей самок – 760 мг/кг. При введении в брюшную полость DL_{50} для мышей составила 150 мг/кг (малотоксичное вещество, 4-й класс токсичности по классификации OECD*). Клиническая картина острого отравления характеризовалась снижением двигательной активности, затруднённым прерывистым дыханием. Гибель наступала в первые сутки после введения. При вскрытии выживших животных через 14 дней после введения, макроскопическая картина внутренних органов не отличалась от контроля.

Амиксин оказывал умеренное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, не вызывал раздражения кожи кроликов через 1 и 16 ч после однократного нанесения и при повторных аппликациях. При оценке кожно-резорбтивного эффекта в «пробирочном» тесте на мышцах после 1-й аппликации у подопытных животных не было отмечено клинических признаков интоксикации, после 7–8 аппликаций наблюдали снижение двигательной активности, неопрятный шерстный покров, нарастающее снижение массы тела по сравнению с контролем и случаи единичной гибели животных. После 10 аппликаций амиксина среднее значение массы тела составило $14,6 \pm 2,8 \text{ г}$ в опыте, при $21,5 \pm 0,3 \text{ г}$ в контроле, $p < 0,05$. Полученные данные свидетельствуют о способности амиксина проникать через неповреждённые кожные покровы и оказывать системное токсическое действие на организм.

При оценке кумулятивных свойств после 4 введений амиксина у подопытных мышей наблюдали прогрессирующие признаки интоксикации (адинамия, неопрятный шерстный покров) и нарастающее снижение массы тела по сравнению с контролем. После 20 введений амиксина среднее значение массы тела составило $24,0 \pm 0,6 \text{ г}$ в опыте, при $29,5 \pm 0,6$ – в контроле, $p < 0,05$. Полученные данные свидетельствуют о функциональной кумулятивной активности амиксина.

Для определения Lim_{ac} амиксина были испытаны концентрации $46,7 \pm 3,4$; $16,2 \pm 2,7$ и $6,3 \pm 0,6 \text{ мг/м}^3$. Аэрозоль амиксина в максимальной из испытанных концентраций ($46,7 \text{ мг/м}^3$) оказывал умеренно выраженное токсическое

* Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) – Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР).

Показатели функционального состояния печени крыс после однократного ингаляционного воздействия аэрозоля амиксина в различных концентрациях
Indicators of the functional state of the rat liver after a single inhalation exposure to amixin aerosol at various concentrations

Показатель	Группа	Концентрация, мг/м ³		
		46,7 ± 3,4	16,2 ± 2,7	6,3 ± 0,59
АлАТ, нмоль/с.л	Опыт	833,1 ± 24,8**	654,3 ± 28,7*	386,9 ± 31,9
	Контроль	420,6 ± 36,8	486,8 ± 37,2	374,5 ± 38,6
АсАТ, нмоль/с.л	Опыт	713,0 ± 31,1**	580,7 ± 26,9*	420,6 ± 28,4
	Контроль	545,2 ± 15,0	445,3 ± 18,6	437,8 ± 26,1
ЩФ, ЕД/л	Опыт	84,2 ± 4,9	78,3 ± 5,5	81,7 ± 6,2
	Контроль	86,0 ± 6,7	74,9 ± 5,4	77,4 ± 5,6
Общий билирубин, мкмоль/л	Опыт	15,4 ± 0,4*	12,6 ± 0,5	13,9 ± 0,6
	Контроль	12,2 ± 0,6	13,4 ± 0,4	12,3 ± 0,4

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

действие на организм подопытных крыс, вызывая нарушения функционального состояния печени, почек, нервной системы. В сыворотке крови крыс зарегистрировано значительное повышение активности АлАТ и АсАТ и содержания общего билирубина, что свидетельствует о диффузном поражении печени с развитием острого цитолитического синдрома (см. таблицу). Нарушение мочевого выделительной функции почек характеризовалось повышением в моче содержания хлоридов (опыт $128,4 \pm 10,8$; контроль $88,5 \pm 12,0$ мМ/л; $p < 0,05$) на фоне статистически недостоверного повышения их экскреции, а также снижением выведения креатинина (опыт – $40,2 \pm 4,08$; контроль – $52,4 \pm 3,16$ мкмоль/сут; $p < 0,05$). Влияние аэрозоля амиксина на функциональное состояние нервной системы проявилось изменением одного показателя – количества заглядываний в норки-отверстия, который характеризует исследовательский рефлекс крыс (опыт – $2,5 \pm 0,73$; контроль – $5,75 \pm 1,28$; $p < 0,05$). Оценивая показатели периферической крови на 2-е сутки после воздействия аэрозоля амиксина в максимальной концентрации, следует отметить изменения в лейкоцитарной формуле: снижение относительного количества лимфоцитов (опыт – $64,6 \pm 2,39$; контроль – $73,3 \pm 0,82\%$; $p < 0,05$) при увеличении количества нейтрофилов как сегментоядерных (опыт – $26,9 \pm 1,66$; контроль – $20,9 \pm 0,52\%$; $p < 0,05$), так и палочкоядерных (опыт – $5,0 \pm 0,71$; контроль – $1,88 \pm 0,13\%$; $p < 0,05$).

Аэрозоль амиксина в концентрации $16,2$ мг/м³ оказывал влияние на функциональное состояние печени и, в меньшей степени, почек подопытных

животных. В сыворотке крови крыс отмечалось увеличение активности АлАТ и АсАТ (см. таблицу). Об изменении функциональной активности почек опытных крыс свидетельствует увеличение содержания хлоридов в моче (опыт – $105,4 \pm 11,7$; контроль – $63,8 \pm 9,43$ мМ/л; $p < 0,05$).

Частота дыхания крыс во всех испытанных концентрациях не отличалась от контроля.

Аэрозоль амиксина в концентрации $6,3$ мг/м³ не вызывал каких-либо изменений регистрируемых показателей.

Иммуностимулирующего или иммуносупрессивного, а также сенсibiliзирующего действия амиксина в концентрациях $16,2$ мг/м³ и $46,7$ мг/м³ не выявлено.

Таким образом, Lim_{ac} аэрозоля амиксина установлен на уровне $16,2$ мг/м³ по влиянию на функциональное состояние печени и почек.

Заключение

Прогноз гигиенических нормативов амиксина проводили по уравнениям МУ 1.1.726-98 с использованием установленных параметров токсикометрии: DL_{50} при введении в желудок и в брюшную полость, Lim_{ac} , а также суточной терапевтической дозы (СТД – 125 мг). При прогнозировании ОБУВ амиксина в атмосферном воздухе городских и сельских поселений использовали СТД для детей (60 мг) как для наиболее уязвимого контингента населения.

Прогнозируемые величины ОБУВ амиксина в воздухе рабочей зоны находятся в интервале значений от $0,25$ до $0,46$ мг/м³. Средняя геометриче-

ская величина составила 0,37 мг/м³. Принимая во внимание полученные параметры токсикометрии и ингаляционной опасности, а также данные прогноза безопасного уровня по СТД, рекомендован и утверждён ОБУВ аэрозоля амиксина в воздухе рабочей зоны 0,4 мг/м³ [7]. С учётом возможного максимального поглощения амиксина в период рабочей смены в организм работающего может попасть 4 мг (более, чем в 30 раз меньше СТД), что обеспечивает безопасные условия труда для работающих. Метод определения амиксина в воздухе рабочей зоны – спектрофотомет-

рический. Диапазон измеряемых концентраций 0,2–1,2 мг/м³ при длине волны 271 нм.

Прогнозируемые величины ОБУВ амиксина в атмосферном воздухе городских и сельских поселений с учётом установленных параметров токсикометрии, ОБУВ в воздухе рабочей зоны и СТД для детей находятся в интервале значений от 0,006 до 0,013 мг/м³. Средняя геометрическая величина составила 0,009 мг/м³. На основании этого предложен и утверждён ОБУВ амиксина в атмосферном воздухе городских и сельских поселений 0,01 мг/м³ [7].

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2, 6 см. в References)

1. Григорян С.С., Исаева Е.И., Бакалов В.В., Осипова Е.А., Бевз А.Ю., Простяков И.В., Надоров С.А. Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови и лёгочной ткани. *РМЖ*. 2015; 23(2): 93-9.
2. Калужин О. В. Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*. 2013; 10: 43-8.
3. Глуховской Д.В., Емельянова К.Е. Применение тилорона в составе комплексной терапии у больных лёгкой формой COVID-19. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия. Доступно: <https://tiloron-sz.ru/primenenie-tilorona-sz-v-sostave-kompleksnoj-terapii-u-bolnyh-legkoj-formoj-covid-19>
4. Пермякова О.В., Попова А.Ю., Овчинников Р.И. Апробация результатов применения препарата Тилорон-С3 125 мг при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава ГБУЗ «КДП № 121 ДЗМ». Доступно: <https://www.vidal.ru/vracham/vracham-obschei-praktiki/klinicheskie-issledovaniya/aprobatsiya-rezultatov-primeneniya-preparata-tiloron-s3-125-mg-pri-infektsii-vyzvannoy-virusom-sars-cov-2>
5. СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Москва, 2021.

REFERENCES

1. Grigoryan S.S., Isaeva E.I., Bakalov V.V., Osipova E.A., Bevz A.Yu., Prostyakov I.V., Nadorov S.A. Amixin – induction of interferons alpha, beta, gamma and lambda in blood serum and lung tissue. *RMZH*. 2015; 23(2): 93-9. (in Russian)
2. Krueger R.F., Mayer G.D. Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent. *Science*. 1970; 169: 1213-4.
3. Kalyuzhin O.V. Tilorone as a chosen preparation for prevention and treatment of acute respiratory viral infections. *Lechashchiy vrach*. 2013; 10: 43-8. (in Russian)
4. Gluhovskoj D.V., Emelyanova K.E. The use of Tiloron as part of complex therapy in patients with a mild form of COVID-19. FGBVOU VO [Primenenie Tilorona v sostave kompleksnoj terapii u bolnyh legkoj formoj COVID-19]. FGBVOU VO «Voennomedicinskaya akademiya imeni S.M. Kirova» MO RF g. Sankt Peterburg. Rossiya. Available at: <https://tiloron-sz.ru/primenenie-tilorona-sz-v-sostave-kompleksnoj-terapii-u-bolnyh-legkoj-formoj-covid-19> (in Russian)
5. Permyakova O.V., Popova A.Yu., Ovchinnikov R.I. Approbation of the results of the use of the drug Tiloron-C3 125 mg in infection caused by the SARS-CoV-2 virus in a new coronavirus infection (COVID-19) [Aprobatsiya rezul'tatov primeneniya preparata Tiloron-S3 125 mg pri infekcii, vyzvannoy virusom SARS-CoV-2 pri novoj koronavirusnoj infekcii (SOVID-19)]. FGBU «Nacionalnyj medicinskij issledovatel'skij centr akusherstva ginekologii i perinatologii im akad V.I. Kulakova» Minzdrava GBUZ «KDP No. 121 DZM». Available at: <https://www.vidal.ru/vracham/vracham-obschei-praktiki/klinicheskie-issledovaniya/aprobatsiya-rezultatov-primeneniya-preparata-tiloron-s3-125-mg-pri-infektsii-vyzvannoy-virusom-sars-cov-2> (in Russian)
6. Sangeun Jeon, Meehyun Ko, Jihye Lee, Inhee Choi, Soo Young Byun, Soonju Park et al. Identification of Antiviral Drug Candidates against SARS-CoV-2 from FDA-Approved Drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; July 2020, 64 (Issue 7), p 1-9.
7. SanPiN 1.2.3685-21 "Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans". Moscow; 2021. (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Голубева Маргарита Ивановна (Golubeva Margarita Ivanovna), кандидат биологических наук, заведующая лабораторией профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», г. Старая Купавна Московской обл., golubevatargo@mail.ru

Бидевкина Марина Васильевна (Bidevkina Marina Vasilevna), доктор медицинских наук, заведующая отделом токсикологии Института дезинфектологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, г. Москва, tbidevkina@mail.ru

Бобринева Ирина Алексеевна (Bobrineva Irina Alekseevna), ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», г. Старая Купавна Московской обл., ural955@mail.ru

Федорова Эмма Алексеевна (Fedorova Emma Alekseevna), старший научный сотрудник лаборатории профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», г. Старая Купавна Московской обл., emfed@mail.ru

