

# Современные возможности применения тилорона в клинической практике

А.К. Дуда, Н.В. Окружнов, В.А. Бойко, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Ралец

Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Тилорон оказывает стимулирующее действие на первичный и вторичный гуморальный ответ, повышая продукцию иммуноглобулинов разных классов – М, G, А. Одним из основных механизмов противовирусной эффективности препарата считают способность индуцировать выработку эндогенного интерферона. В многочисленных исследованиях установлено, что тилорон эффективно предупреждает заболевания респираторного тракта, вызываемые различными вирусами: респираторно-синцитиальными, парагриппозными 1,2,3-го типов, коронавирусами, аденовирусами и др.

**Ключевые слова:** тилорон (Лавомакс), индуктор эндогенного интерферона, лечение ОРВИ.

## Интерферониндуцирующая активность

Тилорон признан первым синтетическим низкомолекулярным индуктором интерферона (IF), эффективным при пероральном применении.

Обнаружили и впервые описали индукцию синтеза IF под действием тилорона G.D. Mayer и R.F. Krueger на опытах с сывороткой мышей. В дальнейшем досконально были изучены особенности его влияния на синтез IF как *in vivo*, так и *in vitro* [2; 7–11].

Было установлено, что однократная доза тилорона вызывает образование у животных IF 1-го типа, титры которого в определенных пределах пропорциональны концентрации тилорона [7]. В работах З.В. Ермольевой была описана связь индукции IF со способом введения. Так, при пероральном поступлении тилорона уже через 3 ч появляется IF в тонком кишечнике, а максимальные титры IF наблюдаются через 18–24 ч и достигают 5000 ЕД/мл [11]. При этом в сыворотке уровень IF составляет только 320–640 ЕД/мл. После внутривенного введения тилорона максимальные концентрации IF (~5000 ЕД/мл) обнаруживаются в структурах центральной нервной системы. IF образуется также в лимфоидных органах, в частности, в селезенке и лимфоузлах. После однократного введения тилорона IF определяют в сыворотке крови в течение 48–72 ч, в связи с чем тилорон относят к индукторам «позднего» IF [12], и что обуславливает его длительное терапевтическое последствие.

Тилорон также индуцирует синтез IF-γ Т-лимфоцитами и NK-клетками. В культуре лимфоцитов периферической крови человека тилорон активирует синтез IF-α и IF-γ в соотношении 3:1.

Исследования, проведенные на группе здоровых добровольцев, показали, что уже через сутки после первого приема тилорона уровень IF в сыворотке крови возрастает более чем втрое.

Тилорон – синтетическое низкомолекулярное соединение ароматического ряда, обладающее противовирусными свойствами и способностью индуцировать интерферон при пероральном введении. Несмотря на достаточно длительную историю применения и в XXI веке данный препарат сохраняет свою актуальность и перспективность, и поэтому, безусловно, заслуживает пристального внимания.

Химическое название тилорона – 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-он. Химическая формула тилорона – C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, химическая структура представлена на рисунке.

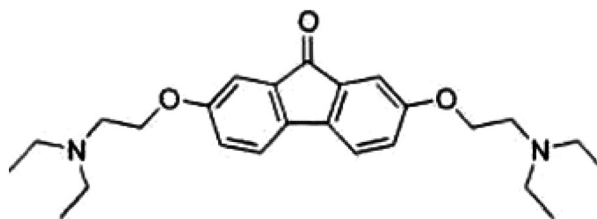


Рис. 1. Химическая структура тилорона

Первые сведения о 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-оне появились в заявке на патент США № 788,038 от 30 декабря 1968 года (R.W. Fleming, D.L. Wenstrup, E.R. Andrews, оформлен патент США № 3592819), где описывается получение и противовирусные свойства этого вещества.

Первые исследования тилорона на человеке (где определялись его безопасность и способность стимулировать выработку интерферона) были проведены Kaufman H.E., Centifanto Y.M., Ellison E.D., Brown D.C. в 1971 г. [8].

В СССР первые сведения о тилороне и его интерферонных свойствах появились в статье З.В. Ермольевой и соавторов в журнале «Антибиотики» в 1973 г. [11].

Данная публикация вызвала интерес советских ученых к тилорону, и в 1975 г. в Физико-химическом институте АН УССР (Одесса) Л.А. Литвинова с сотрудниками впервые в СССР синтезировала данное соединение [10].

Кроме способности индуцировать образование эндогенного интерферона и оказывать иммуномодулирующее действие, проведенные исследования обнаружили широкий спектр фармакологической активности тилорона.

В 1977 г. P. Chandra, G.J. Wright выявили противоопухолевую и антивирусную активность данного соединения, а дальнейшие исследования определили еще более широкий спектр его активности.

Тилорон оказывает стимулирующее действие на первичный и вторичный гуморальный ответ, повышая продукцию иммуноглобулинов разных классов (M, G, A), даже после однократного введения накануне или одновременно с иммунизацией [2, 3].

Важно, что при иммунодепрессивных состояниях различного генеза (вызванных введением иммунодепрессантов и канцерогенов, стрессами, облучением, оперативным вмешательством, чрезмерными физическими нагрузками и т.п.) иммуномодулирующая активность тилорона наиболее выражена [19, 20]. При этом тилорон подавляет реакции клеточного иммунитета туберкулинового типа, то есть имеет избирательное влияние на гуморальный и клеточный иммунный ответ [21].

Кроме того, тилорон оказывает стимулирующее действие на неспецифические иммунные реакции, в частности, повышает синтез фактора, подавляющего миграцию макрофагов, а также активирует сами макрофаги. При этом увеличи-

чивается не только их поглотительная способность, но и выработка активных форм кислорода, оказывающих бактерицидный эффект [13, 20].

### Противовирусная активность

Одним из основных механизмов противовирусной эффективности тилорона считают способность индуцировать выработку эндогенного интерферона, поскольку во многих случаях вирусостатическое действие данного вещества коррелирует с титрами интерферона в сыворотке. Однако такую зависимость наблюдают не всегда.

Уже в ранних исследованиях была обнаружена способность низких доз тилорона, не обеспечивавших появления интерферона в сыворотке крови, защищать мышей, зараженных ММ-вирусом [16], а также его прямое инактивирующее действие в отношении вируса герпеса при местном нанесении препарата на поврежденную кожу и конъюнктиву [2, 17].

В исследованиях Л.А. Литвиновой и соавторов тилорон при пероральном введении мышам в дозах 50 мг/кг и 125 мг/кг обеспечивал 80–90-процентную защиту животных от 10–100 LD<sub>50</sub> вируса лихорадки долины Рифт при 100% смертности животных в контроле; титры индуцируемого интерферона при этом были сопоставимы с титрами интерферона при внутримышечном введении. При внутримышечном введении выживаемость животных составляла всего 20% [15].

Эти закономерности в индукции интерферона и уровнях противовирусной защиты указывают на наличие нескольких не связанных между собой механизмов реализации противовирусного действия тилорона [14, 15]. В частности, противовирусное действие тилорона обеспечивается прямым подавлением трансляции вирусспецифических белков в инфицированной клетке, вследствие чего угнетается репродукция вирусов (Green, 1975; Katz, 1976; Chandra, 1976).

Перспективным препаратом, который в последнее время находит широкое применение в практике здравоохранения, является препарат Лавомакс производства компании «Нижфарм», РФ. Основное действующее вещество Лавомакса – тилорон.

Лавомакс – это современный индуктор интерферона, оказывающий иммуномодулирующий эффект и обладающий широким спектром противовирусного действия. Лавомакс выпускается в виде таблеток по 0,125 г, покрытых оболочкой.

Лавомакс стимулирует образование в организме альфа-, бета- и гамма-интерферонов. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение Лавомакса являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы. После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности: кишечник – печень – кровь через 4–24 ч. Препарат обладает иммуномодулирующим, противовирусным действием.

Иммуномодулирующее действие осуществляется посредством восстановления адекватного соотношения иммунокомпетентных клеток (Th2/Th1) и нормализации синтеза антител в организме.

Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов.

Противовирусные эффекты Лавомакса коррелируют с титрами интерферона в сыворотке, что позволяет рассматривать способность продуцировать эндогенный интерферон как основной механизм антивирусной активности [19, 25].

Лавомакс эффективен в отношении широкого круга ДНК- и РНК-содержащих вирусов [17, 26].

При приеме внутрь Лавомакс хорошо всасывается и активизирует работу иммунокомпетентных клеток, усиливая

образование антител, постепенно уменьшает степень иммунодепрессии, нормализует гуморальный иммунитет и соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. В течение 4–24 ч после приема Лавомакса достигается максимум продукции интерферона. Противовирусный эффект Лавомакса отмечают в отношении вирусов гриппа, других ОРВИ, а также вирусов герпеса.

В клинике препарат успешно применяют против различных вирусных инфекций, в том числе вызванных вирусами гриппа, другими респираторными вирусами, вирусами гепатита и вирусами герпеса.

Лавомакс эффективен на всех стадиях развития вирусной инфекции и может применяться не только для лечения, но и как эффективное профилактическое средство. Для профилактики Лавомакс принимают по 1 таблетке каждые 7 дней в течение 6 нед.

У взрослых для лечения гриппа и различных ОРВИ Лавомакс применяют по 125 мг 1 раз в первые 2 дня, затем по 125 мг через 48 ч, на курс – 6 таблеток.

### Обзор клинических исследований эффективности и безопасности тилорона

Первые тилорон в виде лекарственного препарата для профилактики ОРВИ был протестирован у военнослужащих срочной службы МО РФ в декабре 1997 г. – марте 1998 г. Заболеваемость гриппом и другими респираторными инфекциями среди военнослужащих, получивших тилорон, оказалась в 2,1 раза ниже по сравнению с контрольной группой.

Наибольший защитный эффект тилорона отмечен среди военнослужащих первых трех месяцев службы, которые обычно в большей степени подвержены респираторным вирусным инфекциям [20].

В другом крупном открытом сравнительном исследовании, проведенном в период сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями в Москве с 1997 по 1999 г. на большом контингенте – всего 31 677 пациентов прошли полный профилактический курс тилорона, установлена высокая профилактическая эффективность препарата в отношении ОРВИ.

Установлено снижение заболеваемости респираторными инфекциями в 3,4 раза в основной группе, получившей тилорон (7,1±0,9%), по сравнению с контрольной группой (24,1±2,3%; p<0,01). В группе лиц, получивших полный курс тилорона, заболеваемость была достоверно ниже (6,6±1,1%) данного показателя в группе с неполным курсом приема препарата (15,2±2,7%; p<0,05) [21, 23].

Показательно и другое сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения тилорона для профилактики гриппа и ОРВИ, в котором участвовали 200 студентов-добровольцев Одесского государственного медицинского университета (ОГМУ) и учащихся Одесской государственной морской академии (ОГМА) на базе Одесской городской клинической больницы.

Результаты оценивали по количеству заболевших в основной и контрольной группах и по тяжести возникшего заболевания. Назначение тилорона в дозе 125 мг один раз в неделю на протяжении всей эпидемии гриппа:

- у 84% – позволило избежать возникновения заболевания;
- у 13% – болезнь протекала в легкой форме и кратковременно;
- у 3% – зарегистрировано заболевание средней степени тяжести.

Среди студентов, принимавших плацебо, клиника гриппа развилась у 68% наблюдаемых, причем болезнь протекала тяжело в 3% случаев и со средней степенью тяжести – в 39% [17].

Благодаря широкому спектру действия, тилорон эффективен не только в качестве профилактики, но и для лечения гриппа и других ОРВИ.

В ходе открытого сравнительного исследования (Москва, 1997–1999 гг.) установлено, что в группе пациентов с гриппом, получавших тилорон (основная группа), лихорадочный период сократился на 35%. Были выявлены достоверные различия в длительности и интенсивности интоксикационного синдрома:

- головная боль купировалась в основной группе в 1,7 раза быстрее по сравнению с контрольной группой (в основной – 2,8, в контрольной – 4,9 сут);
- длительность ломоты была короче в 1,2 раза у лиц, получавших тилорон, и длилась в среднем 1,6 сут (в контрольной – 1,8 сут);
- катаральных явлений – в 2,1 раза (3,2 и 6,2 сут соответственно);
- ринита – в 2,9 раза (2,4 и 5,2 сут соответственно).

В группе пациентов с ОРВИ также выявлено положительное влияние тилорона на клиническую картину заболевания:

- лихорадочный период сократился в 1,2 раза,
- длительность головной боли – в 1,3 раза,
- период ломоты – в 1,1 раза,
- катаральные явления стихали к 3–4-м суткам болезни, что в 2 раза быстрее, чем в контрольной группе.

В процессе применения тилорона с лечебными целями в указанных дозах была выявлена его хорошая переносимость, не было зарегистрировано аллергических или других токсических эффектов, отмечена быстрая элиминация препарата из организма, совместимость с антибиотиками и средствами традиционного лечения вирусных и бактериальных инфекций [22].

Под руководством профессора Е.В. Никитина из ОГМУ в 2001 г. была изучена эффективность применения тилорона для лечения гриппа типа А на 100 пациентах. Пятьдесят человек (опытная группа) получали препарат по стандартной схеме, остальные 50 человек получали плацебо по такой же схеме и дезинтоксикационную терапию.

В результате проведенных наблюдений установлено, что у пациентов опытной группы течение болезни улучшалось уже на 2–3-й день после начала приема тилорона, в то время как у значительной части пациентов группы плацебо клиническая симптоматика гриппа либо нарастала с переходом в тяжелое течение, либо оставалась неизменной.

Почти у половины больных основной группы уже на вторые сутки от начала лечения наблюдали некоторое снижение температуры тела, а на 3-й день температура тела снизилась у 64% наблюдаемых. Среди пациентов, получавших дезинтоксикационную терапию и плацебо, у 43% обследованных ко второму дню от начала лечения отмечали значительное повышение температуры тела, и только к третьим суткам пребывания в стационаре у 24% наблюдаемых появилась тенденция к снижению лихорадки, а к четвертому дню гипертермия сохранялась у 86% исследуемых.

В группе больных, получавших препарат, головная боль и озноб исчезали на третий день, в то время как в контрольной группе у 80% наблюдаемых головная боль и озноб сохранялись и на четвертые сутки лечения.

Такие признаки, как кашель, насморк, у больных опытной группы полностью проходили к седьмому дню лечения, а у лиц, получавших плацебо, вышеуказанные проявления заболевания сохранялись в 63% и в 66% соответственно.

В основной группе больных значительно сокращались сроки адинамии и психоастенизации. Уже к четвертому дню лечения исчезала боль в глазах яблоках, в то время как у принимавших плацебо этот признак в 86% случаев сохранялся. Гиперемии слизистой оболочки носоглотки к седьмому дню лечения наблюдали только у 11% лиц, получавших препарат, тогда как у получавших плацебо она сохранялась в 57% случаев.

Такие осложнения гриппа, как отиты, синуситы в основной группе наблюдали в 4% случаев, в то время как в группе

контроля отмечены острый катаральный отит в 14%, поражение придаточных пазух носа – в 6% и пневмония – в 4% случаев (то есть в целом встречались в 8 раз чаще) [23].

На базе ФГУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора» проведено клинико-эпидемиологическое плацебо-контролируемое исследование по изучению профилактической эффективности препарата Лавомакс в отношении гриппа и ОРВИ. В исследовании участвовали взрослые, относящиеся к группе повышенного риска по заболеваемости гриппом и ОРВИ.

Методом случайной выборки были сформированы две равноценные группы по 100 человек – основная и контрольная. Лица основной группы принимали препарат Лавомакс по схеме, разработанной для профилактики заболеваемости гриппом и ОРВИ: по одной таблетке 0,125 г 1 раз в неделю (фиксированные дни) в течение 6 нед.

Лицам контрольной группы специфическую и неспецифическую профилактику гриппа не проводили. Данные лабораторной диагностики свидетельствовали о преимущественной циркуляции среди наблюдаемых лиц вирусов парагриппа 2-го типа и аденовирусов.

Результаты исследования показали, что применение препарата Лавомакс для профилактики ОРВИ по стандартной схеме в течение 6 нед привело к выраженному снижению заболеваемости ОРВИ в основной группе по сравнению с контрольной группой в течение всего периода приема препарата и двух недель дополнительного наблюдения (всего 8 нед).

Индекс эффективности составил 4,0 при соответствующем показателе защищенности 75%, что свидетельствует о высокой профилактической активности.

Средняя продолжительность случая ОРВИ в основной группе (на фоне профилактического использования препарата Лавомакс) составила  $2,0 \pm 1,00$  сут, в группе контроля –  $10,08 \pm 5,23$  сут, то есть использование препарата Лавомакс для профилактики ОРВИ привело к сокращению средней продолжительности случая ОРВИ в опытной группе по сравнению с контрольной группой в 5,4 раза [20].

Индуктор эндогенного интерферона Лавомакс, обладающий противовирусным, иммуномодулирующим действием, эффективен при профилактике гриппа и ОРВИ, является хорошей альтернативой для защиты от гриппа и ОРВИ в эпидемический и межэпидемический период.

Следует отметить, что несмотря на многочисленность препаратов для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ, успех зависит от их правильного и своевременного применения. В предэпидемический период, в осенние месяцы, необходимо проводить сезонную профилактику средствами неспецифической защиты (иммуномодуляторы, адаптогены растительного происхождения, поливитамины). В период эпидемического подъема заболеваемости гриппа и ОРВИ необходимо использовать средства экстренной профилактики, обладающие прямым действием и ингибирующие репродукцию вирусов (химиопрепараты, интерфероны и быстродействующие индукторы интерферона).

В случае начала гриппа и ОРВИ, в первые часы после появления типичных симптомов заболевания, необходимо использовать средства, предназначенные для интенсивной этиотропной терапии наряду с симптоматической терапией.

## ВЫВОД

Лавомакс является перспективным препаратом для широкого применения в клинической практике для лечения и профилактики гриппа и различных ОРВИ. На фоне применения Лавомакса сокращаются сроки клинического выздоровления и снижается частота возникновения осложнений. Лавомакс хорошо переносится больными, совместим с антибиотиками и другими средствами для лечения вирусных и бактериальных инфекций.

**Сучасні можливості застосування тилорону в клінічній практиці**

**О.К. Дуда, Н.В. Окружнов, В.А. Бойко, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Ралець**

Тилорон має стимулювальну дію на первинну і вторинну гуморальну відповідь, підвищуючи продукцію імуноглобулінів різних класів – М, G, А. Одним з основних механізмів протівірусної ефективності препарату вважають здатність індукувати вироблення ендogenous інтерферону. У численних дослідженнях встановлено, що тилорон ефективно запобігає захворюванням респіраторного тракту, що спричинюються різними вірусами: респіраторно-синцитіальними, парагрипу 1,2,3-го типів, коронавірусами, аденовірусами та ін.

**Ключові слова:** тилорон (Лавомакс), індуктор ендogenous інтерферону, лікування ГРВІ.

**Modern possibilities of application in clinical practice Tiloron**

**A.K. Duda, N.V. Okruzhnov, V.A. Boyko, L.P. Kotsyubaylo, N.V. Ralets**

Tilorone has a stimulating effect on the primary and secondary antibody response, increasing the production of different classes of immunoglobulins – M, G, A. One of the main mechanisms of antiviral efficacy is the ability to induce endogenous interferon. Numerous studies have shown that Tilorone effectively prevents the diseases of the respiratory tract caused by different viruses: respiratory syncytial, paragrip within 1,2,3-types, coronavirus, adenovirus etc.

**Key words:** tilorone (Lavomax) inducer of endogenous interferon.

**Сведения об авторах**

**Дуда Александр Константинович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Duda-doc@yandex.ru.

**Окружнов Николай Васильевич** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Бойко Валентина Александровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Коцюбайло Любовь Петровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Ралець Наталия Васильевна** – Киевская городская клиническая больница № 9, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 1; тел.: (050) 442-46-37.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Kaufman H.E., Centifanto Y.M., Ellison E.D., Brown D.C. (1971) «Tilorone hydrochloride: human toxicity and interferon stimulation» // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 137 (1): 357–60. PMID 5581674.
- Adamson R.H. (1971). «Antitumor activity of two antiviral drugs – rifampicin and tilorone» // Lancet 297 (7695): 398. PMID 4100234
- Chandra P., Wright G.J. Tilorone hydrochloride: the drug profile // Top. Curr. Chem. – 1977. – Vol. 72, N 1. – P. 125–148.
- Gallowitsch-Puerta M, Pavlov V.A. (May 2007). «Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway» // Life Sci 80 (24–25): 2325 DOI:10.1016/j.lfs.2007.01.002. PMID 17289087.
- Giron D.J., Schmidt J.P., Pindak F.F. (January 1972). «Tilorone hydrochloride: lack of correlation between interferon induction and viral protection» // Antimicrob. Agents Chemother. 1 (1): 78–9. PMID 4670433.
- Katz E., Margalith E., Winer B. Inhibition of herpes virus deoxyribonucleic acid and protein synthesis by tilorone hydrochloride // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1976. – Vol. 9, N 1. – P. 189–195.
- Katz E., Margalith E., Winer B. The effect of tilorone hydrochloride on the growth of several animal viruses in tissue cultures // J. Gen. Virol. – 1976. – Vol. 31, N 1. – P. 125–129.
- Krueger R.F., Mayer G.D. (Sep 1970). «Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent» // Science 169(951): 1213–4. PMID 4317923.
- Litvinova L.A., Lyakhov S.A., Andronati S.A., Berezina L.K., Nosik N.N. (2000). «Biological Activity of the Liposomal Form of Amixin» // Pharmaceutical Chemistry Journal 34 (12): 663–665.
- Mayer G.D., Krueger R.F. (Sep 1970). «Tilorone hydrochloride: mode of action» // Science 169 (951): 1214–5. PMID 4317924.
- Pindak F.F., Schmidt J.P., Giron D.J., Allen P.T. Interferon levels and resistance to viral infections associated with selected interferon inducers // Proc. Soc. Exp. Biol. md Med. – 1971. – Vol. 138, N 1. – P. 317–321.
- Raychaudhuri A., Megel H. The effect of tilorone on immunoglobulin-bearing lymphocytes (B cells) in peripheral blood and spleens of mice // J. Reticuloendothel. Soc. 1976. – Vol. 20, N 2. – P. 127–134.
- Veckenstedt A., Guttner J., Beladi I. Failure of high doses of potentially antiviral agents to prevent death in virus-infected mice // Acta Virol. – 1985. – Vol. 29, N 3. – P. 216–224.
- Zschiesche W. Reticuloendothelial cells as the site of production of MIF induced by tilorone hydrochloride // J. Reticuloendothel. Soc. – 1979. – Vol. 25, N 3. – P. 293–297.
- Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона амиксин и его аналоги // Журн. АМН України. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 53–66.
- Гариб Ф.Ю. Повышение противовирусной активности при сочетании использовании индукторов интерферона / Ф.Ю. Гариб, А.П. Ризопулу // Тез. докл. Росс. науч.-практ. конф., посв. 110-летию каф. инф. болезней ВМедА им. С.М Кирова «Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины». – СПб, 2006. – С. 74.
- Деева Э.Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа: сб. ст. / Под ред. В.И. Покровского. – СПб: Изд. «Росток», 2005. – С. 131–162.
- Ермольева З.В., Корнеева Л.Е., Балезина Т.И. и др. Тилорон как индуктор интерферона // Антибиотики. – 1973. – Т. 18, № 6. – С. 517–520.
- Киселева Н.М. Противовирусные препараты в общей практике / Н.М. Киселева, Л.Г. Кузьменко // Лечащий врач. – 2007. – № 9. – С. 61–64.
- Лавомакс в клинической практике: сб. ст. – М.: МДВ, 2007. – 176 с.
- Литвинова Л.А., Богатский А.В., Грень А.М., Лемпарт Г.В. (1976). «О синтезе 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этоксифлуоренона-9]» // Доклады АН УССР (7): 610–2.
- Лыткина И.Н. Профилактическая эффективность препарата Лавомакс при гриппе и ОРВИ / И.Н. Лыткина, Т.А. Гренкова // Врач. – 2010. – № 4. – С. 64–67.
- Селькова Е.П. Современные подходы к профилактике и лечению острых респираторных вирусных инфекций // Русск. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 21.
- Тазулахова Е.Б., Амитина Н.Н., Ершов Ф.И. Интерферониндуцирующая активность тилорона гидрохлорида // Антибиот. мед. биотехнол. – 1985. – Т. 30, № 9. – С. 668–671.
- Филиппова Т.О., Головенко Н.Я. Тилорон: профиль биологической активности. Фармакологические свойства // Интерактивная антропология. – 2006. – № 1 (7). – С. 18–23; № 2 (8). – С. 36–40.

Статья поступила в редакцию 12.09.2013