

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Филин К.Н.¹, Быков В.Н.¹, Гладких В.Д.¹, Луговик И.А.², Гребенюк А.Н.^{3,4}

Оценка токсичности и эффективности противомаларийного препарата мефлохин в отношении SARS-CoV-2 в экспериментах на животных

¹ФГУП «Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства, 141402, г. Химки, Московская область, Россия;

²АО «Научно-производственное объединение «Дом Фармации», 188663, Ленинградская область, г.п. Кузьмоловский, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Уточнение токсичности мефлохина и оценка эффективности его применения при заражении сирийских золотистых хомяков SARS-CoV-2.

Материал и методы. Эксперимент проводили на 96 сирийских золотистых хомяках. Определяли токсичность при однократном введении, а также при курсовом введении в дозах, сопоставимых с терапевтическими для человека. Для изучения эффективности при заражении SARS-CoV-2 использовали комплексный показатель состояния лёгочной ткани и сравнение динамики вирусной нагрузки.

Результаты. Среднелетальная доза мефлохина при однократном пероральном введении составляет 817 мг/кг, максимально переносимая доза – 600 мг/кг. При введении курсом 7 дней в кумулятивной дозе 900 мг/кг гибели животных не отмечалось. Введение мефлохина животным на фоне заражения SARS-CoV-2 сопровождалось уменьшением тяжести поражения лёгких и более быстрым снижением титра вируса в лёгочной ткани.

Ключевые слова: мефлохин; токсичность; SARS-CoV-2; противовирусная активность

Для цитирования: Филин К.Н., Быков В.Н., Гладких В.Д., Луговик И.А., Гребенюк А.Н. Оценка токсичности и эффективности противомаларийного препарата мефлохин в отношении SARS-CoV-2 в экспериментах на животных. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 44-49. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-44-49>

Для корреспонденции: Быков Владимир Николаевич, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по развитию и перспективным разработкам ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, 141402, г. Химки, Московская область. E-mail: bykov_imm@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 09 июня 2020 / Принята в печать 22.05.2021

Filin K.N.¹, Bykov V.N.¹, Gladkikh V.D.¹, Lugovik I.A.², Grebenyuk A.N.^{3,4}

Evaluation of toxicity and effectiveness of the anti-malaria preparation mefloquine with respect to SARS-CoV-2 in experiments on animals

¹Federal State Unitary Enterprise Research & Production Center "Pharmaceutical Protection" of the Federal Medical Biological Agency, 141402, Khimki, Moscow region, Russian Federation

²RMC "Home of pharmacy" JSC, 188663, Kuzmolovsky, Leningrad region, Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation

The aim of the study was to clarify the toxicity of mefloquine and to evaluate the effectiveness of its use for Syrian hamsters infected with SARS-Cov-2.

Material and methods. The experiments were performed on 96 Syrian hamsters. The toxicity of mefloquine was determined with a single administration, as well as with a course of administration at doses comparable to therapeutic for humans. To study the effectiveness of the drug against SARS-CoV-2 infection, a comprehensive indicator of the state of lung tissue and a comparison of the dynamics of viral load in the lungs were used.

Results. The LD₅₀ of mefloquine with a single oral administration is 817 mg/kg, the maximum tolerated dose is 600 mg/kg. When administered for 7 days at a cumulative dose of 900 mg/kg, no death was observed. Administration of mefloquine to animals infected with SARS-CoV-2 was accompanied by a decrease in the severity of lung damage and a faster decrease of viral load in the lung tissue.

Keywords: mefloquine; toxicity; SARS-CoV-2; antiviral activity.

For citation: Filin K.N., Bykov V.N., Gladkikh V.D., Lugovik I.A., Grebenyuk A.N. Evaluation of toxicity and effectiveness of the anti-malaria preparation mefloquine with respect to Sars-Cov-2 in experiments on animals. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 44-49. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-44-49> (In Russian)

For correspondence: Vladimir N. Bykov, Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Director for Research and Development of the Federal State Unitary Enterprise Research & Production Center "Pharmaceutical Protection" of the Federal Medical Biological Agency, 141402, Khimki, Moscow region, Russian Federation. E-mail: bykov_imm@mail.ru

Information about the authors:

Grebenyuk A.N., <https://orcid.org/0000-0002-9381-194X>; Scopus Author ID: 7003916780, ResearcherID: R-8689-2016
<https://orcid.org/0000-0001-5755-4045>; Scopus Author ID: 53263191300

Bykov V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9381-194X>; SPIN-код: 6021-1970; Author ID: 250265; ID: 7003916780;
Researcher ID: R-8689-2016

Gladkikh V.D., SPIN-код: 9272-6130; Author ID: 601432;

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: June 09, 2020 / Accepted: May 22, 2021

Введение

Применение противомаларийных препаратов получило широкое распространение в начале пандемии COVID-19, в том числе в Российской Федерации, и в рекомендации по лечению пациентов был включён гидроксихлорохин [1]. Установлено, что препарат снижает частоту прогрессирования заболевания и ускоряет регресс клинической симптоматики [2], но не влияет на скорость конверсии ПЦР на SARS-CoV-2 [3], сроки госпитализации, смертность и перевод на ИВЛ [4]. Результаты доклинической оценки эффективности гидроксихлорохина в отношении SARS-CoV-2 ограничены исследованиями *in vitro*. Определена среднеэффективная концентрация (EC₅₀) препарата, которая при его внесении в культуру клеток до заражения составляет 4,51–12,96 мкМ (1,5–4,3 мкг/мл) [5, 6], а при внесении после заражения 0,72–6,14 мкМ до (0,3–2,1 мкг/мл) [7]. Мета-анализ клинических исследований показал [8], что применение гидроксихлорохина сопровождается повышенной смертностью пациентов с COVID-19, хотя дозы препарата зачастую превышают безопасные значения [9].

К другим противомаларийным препаратам, которые могут применяться при COVID-19, относится мефлохин [10]. В эксперименте установлена активность мефлохина в отношении ряда вирусных заболеваний [11, 12]. В исследованиях на культурах клеток показано, что мефлохин блокирует цитопатический эффект вируса SARS-CoV-2 в концентрациях ≤10 мкМ (4 мкг/л) [13]. Токсичность мефлохина для клеток Vero C1008 составила 4,5 мкг/мл, а максимально переносимая концентрация – 2,25 мкг/мл. Минимальная подавляющая концентрация для SARS-CoV-2 составила 0,5 мкг/мл, а в концентрации 2 мкг/мл мефлохин полностью блокировал действие вируса [14].

Токсичность мефлохина (ЛД₅₀) снижается в ряду: мышь (880 мг/кг, собственные неопубликованные данные) – крыса (~770 мг/кг) [15] – собака (>420 мг/кг) [16]. Расчетная ЛД₅₀ мефлохина для человека составляет: 5,2 г/кг (пересчет с мыши); 9,1 г/кг (пересчет с крысы); >16 г/кг (пересчет с собаки). Доза без наблюдаемого отрицательного эффекта для крыс и собак составляет 30–125 мг/кг [16, 17] при введении препарата >90 дней. Вместе с тем, рекомендованный курс введения мефлохи-

на при COVID-19 составляет всего 7 дней [10]. Учитывая, что период полувыведения препарата у человека составляет 10,5–19 сут [18], длительность введения может оказывать значительное влияние на его токсичность. Однако данных о токсичности мефлохина при введении короткими курсами, как и результатов оценки на животных, используемых для моделирования COVID-19, найти не удалось.

Цель исследования – уточнение токсичности мефлохина и оценка эффективности его применения при заражении сирийских золотистых хомяков SARS-CoV-2.

Материал и методы

Экспериментальные животные. Исследование проводили на самцах сирийских золотистых хомяков массой 70–100 г. Протокол одобрен Комиссией по биоэтике АО НПО «Дом Фармации». Все процедуры с животными проводились в соответствии с Директивой 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г.

Лекарственные препараты и химические вещества. В исследовании использовали субстанцию и таблетки мефлохина 250 мг (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Россия), которые растворяли в 1 % растворе крахмала и вводили перорально в объеме 100 мкл. Препарат сравнения рибавирин (Dragon Hwa ChemPharm Co. Ltd, Китай) вводили внутримышечно.

Оценка токсичности. Для оценки острой токсичности мефлохин вводили перорально в дозах 500; 600; 700; 800; 900; 1000 мг/кг (6 особей в группе), наблюдение продолжали 14 дней. Рассчитывали среднелетальную, абсолютно летальную и максимальную переносимую дозы (ЛД₅₀, ЛД₉₉, МПД). Для оценки токсичности при курсовом введении препарат вводили в разовых дозах 3,5; 3,75; 7,5; 8,8; 15; 30; 90 мг/кг (6 особей в группе) по схеме, аналогичной применяемой у человека при лечении COVID-19 [10]: 1-й день – 3 введения с интервалом 4–5 ч; 2-й день – 2 введения с интервалом 4–5 ч; 3–7-й дни – 1 введение в день. Наблюдение продолжали 28 дней. Для межвидового переноса доз применяли рекомендованные коэффициенты пересчета [19].

Оценка эффективности мефлохина при заражении хомяков SARS-CoV-2. В работе использовали вирус SARS-CoV-2, вариант В (коллекция ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ).

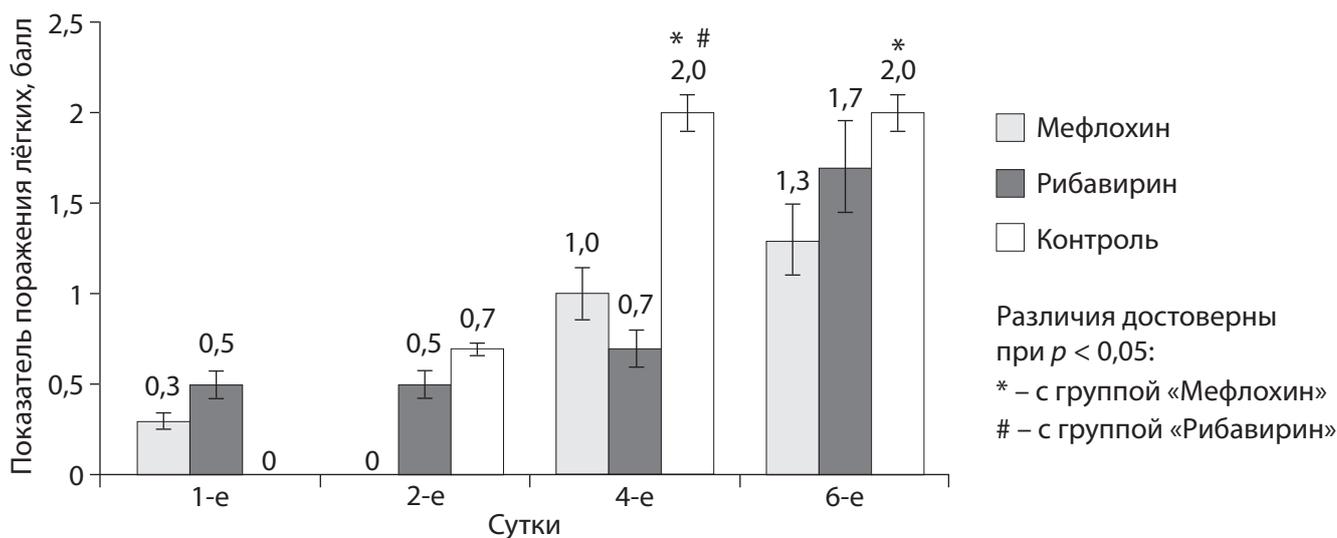
Инфицирующий препарат готовили на культуре клеток Vero C1008, множественность инфицирования составила 1 БОЕ (бляшкообразующая единица) на клетку. Активность рабочей культуры вируса (метод негативных колоний) – 7,4 lg БОЕ/мл, цитопатическое действие (ЦПД) – 6,5 ЦПД₅₀/мл. Животных инфицировали перорально в дозе 3·10⁵ БОЕ, наблюдение продолжали 7 сут. Контролировали накопление возбудителя в лёгких в начальном периоде – 1-е сутки, на пике инфекции – 2-, 4-е сутки и на 6-е сутки после заражения. Критерии оценки эффективности: снижение уровня вирусной нагрузки в лёгких ≥1,25 lg и купирование изменений в лёгких. Мефлохин вводили перорально по схеме: 1-й и 2-й дни – 8,8 мг/кг; 3–6-й дни – 3,3 мг/кг. Рибавирин вводили внутримышечно в дозе 14,3 мг/кг один раз в день в течение 6 дней.

Статистический анализ. Для анализа применяли программное обеспечение Statistica 10 (StatSoft). Данные проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения групп использовали критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) или критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рассчитывали показатели токсичности мефлохина: ЛД₅₀ – 817 (783–867) мг/кг, ЛД₉₉ – 998 (972–1014) мг/кг, МПД 600 мг/кг, гибель отмечена после введения в дозах ≥700 мг/кг преимущественно в течение 5 дней. Расчетная ЛД₅₀ для человека при пересчете с хомяков составила ~7,6 г/кг. Типичные проявления интоксикации: угнетение поведения, гиперсаливация, атаксия, нарушение координации движений, вынужденное боковое положение; в ряде случаев – тремор и признаки абдоминальной боли (корчи).

Схема курсового введения мефлохина была сопоставима со схемой, применяемой для лечения COVID-19 у человека. Разовая доза для человека составляет 250 мг, что после межвидового переноса соответствует ~30 мг/кг для хомяков. До изучения противовирусной активности проводили предварительную оценку токсичности мефлохина.



Результаты оценки степени поражения лёгких у сирийских золотистых хомяков после заражения SARS-CoV-2.

Препарат не оказывал токсического действия при введении в разовой дозе 3,5 мг/кг. При введении в дозе 8,8 мг/кг на 4-е сутки погибло одно животное в группе. В дальнейшем после введения препарата в дозах 7,5 мг/кг и 15 мг/кг также погибало одно животное в группе (на 4-й и 6-й дни, соответственно). При введении препарата в дозах 3,75 и 30 мг/кг гибели животных не регистрировали. При курсовом введении мефлохина в течение 7 дней в кумулятивной дозе 900 мг/кг (разовая доза 90 мг/кг) гибели животных и выраженных токсических проявлений не отмечали. Эта доза в пересчете на человека составляет ~8000 мг/кг и более чем в 3 раза превышает курсовую дозу 2500 мг/кг, рекомендованную для лечения COVID-19 [10]. Частота гибели не зависела от дозы и была связана с индивидуальной чувствительностью к препарату.

Результаты оценки состояния лёгких на фоне инфицирования SARS-CoV-2 по результатам патологоанатомического вскрытия представлены на рис. 1. Характеристика тяжести поражения лёгких (в баллах) – в табл. 1.

На 2-е сутки у хомяков, которым вводили мефлохин, поражения лёгких не выявлено. В контроле у 30 % животных развилась диффузная катаральная пневмония. На 4-е сутки наиболее выраженные изменения выявляли в контроле, а при введении мефлохина и рибавирина поражение лёгких было менее выражено ($p < 0,05$). На 6-е сутки ярко выраженные изменения отмечены в контроле. При введении рибавирина значимых различий от группы контроля не регистрировали. На фоне введения мефлохина патологические изменения были менее выражены, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таблица 1

Характеристика поражения ткани лёгких у хомяков, инфицированных SARS-CoV-2

Балл	Характеристика лёгких
0	Лёгкие нормального строения. Цвет бледно-розовый, сосудистый рисунок не выражен. Объём и консистенция в норме, края ровные
1	Лёгкие наполнены, сосуды расширены. Края верхних долей ровные, серо-розовые. Нижние доли бледно-розовые, без видимых повреждений
2	Лёгкие наполнены, отёчные, локальные поражения, цвет неровный "мраморный". Видимые изменения наблюдаются во всех долях
3	Патологические участки насыщенного красного или грязно-серого цвета. Выявляется рубцовая ткань. Сосудистый рисунок лёгких усилен

Результаты оценки инфекционного титра SARS-CoV-2 в лёгких хомяков

Препарат	Параметр	Сутки после инфицирования			
		1-е	2-е	4-е	6-е
Мефлохин	Накопление вируса, Ig БОЕ/г, $M \pm \sigma$	$6,8 \pm 0,07$	$5,8 \pm 0,07$	$6,2 \pm 0,04$	$2,2 \pm 0,18$
	Снижение уровня накопления, ΔIg	Нет	0,28	0,03	1,34
	Коэффициент ингибирования, %	Нет	47,5	7,4	95,5
Рибавирин	Накопление вируса, Ig БОЕ/г, $M \pm \sigma$	$6,2 \pm 0,04$	$5,0 \pm 0,06$	$6,4 \pm 0,03$	$5,2 \pm 0,05^*$
	Снижение уровня накопления, ΔIg	Нет	0,08	Нет	Нет
	Коэффициент ингибирования, %	Нет	17,1	Нет	Нет
Контроль	Накопление вируса, Ig БОЕ/г, $M \pm \sigma$	$6,0 \pm 0,21$	$6,0 \pm 0,38$	$6,3 \pm 0,04$	$3,5 \pm 0,21^*$

Примечание. * – различия с группой «мефлохин» достоверны при $p < 0,05$.

Результаты оценки инфекционного титра SARS-CoV-2 представлены в табл. 2.

На 2-е сутки после инфицирования отмечено снижение вирусной нагрузки у животных, которым вводили мефлохин и рибавирин, хотя различия с контрольной группой были не значимы. На 4-е сутки после инфицирования (на пике заболевания) во всех группах отмечали увеличение вирусной нагрузки. На 6-е сутки выявлено статистически значимое снижение накопления вируса в группе мефлохина как по сравнению с контрольными животными, так и по сравнению с группой рибавирина.

Полученные результаты свидетельствуют об обоснованности 7-дневного курса введения мефлохина. Применение препарата обеспечивало регресс патологических изменений в органе-мишени на фоне заражения SARS-CoV-2, а также снижение накопления вируса в лёгких. Эффект мефлохина на хомяках был достигнут при введении в дозах, которые по результатам межвидового переноса были в 3–10 раз меньше, чем разовая доза, рекомендованная для применения у человека при развитии COVID-19 [10]. Учитывая, что при введении мефлохина человеку в дозах 250–500 мг концентрация в плазме крови составляет около 0,25–0,43 мкг/мл [20], а минимальная подавляющая концентрация в отношении SARS-CoV-2 *in vitro* составляет 0,5 мкг/мл [14], эффект мефлохина у человека может быть достигнут при при-

менении более низких доз, чем указано в клинических рекомендациях [10]. Это позволит снизить частоту побочных эффектов, ограничивающих применение мефлохина при COVID-19.

Выводы

1. ЛД₅₀ мефлохина для сирийских золотистых хомяков при однократном пероральном введении составляет 817 мг/кг, МПД – 600 мг/кг.

2. При введении мефлохина в течение 7 дней в кумулятивной дозе 900 мг/кг гибели и выраженных токсических проявлений не отмечали. Единичная гибель животных при курсовом введении в разовых дозах 3,75–90 мг/кг, по-видимому, обусловлена индивидуальной чувствительностью к препарату.

3. При введении мефлохина на фоне инфицирования SARS-CoV-2 отмечалась меньшая выраженность и более быстрый регресс изменений лёгких, а также более быстрое снижение вирусной нагрузки по сравнению с животными, не получавшими препарат.

4. Эффект мефлохина у хомяков при заражении SARS-CoV-2 достигнут при введении в разовых дозах 3,5 м/кг и 8,8 мг/кг, что соответствует разовой дозе ~ 25–75 мг у человека и более чем в 3 раза ниже дозы (250 мг), рекомендованной для лечения COVID-19 [10].

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2–9, 11–13, 15–18, 20 см. в References)

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции «COVID-19». Версия 4. 27.03.2020. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции «COVID-19». Версия 5. 08.04.2020. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
14. Филин К.Н., Берзин И.А., Быков В.Н., Гладких В.Д., Логинова С.Я., Савенко С.В., Щукина В.Н. Экспериментальная оценка активности препарата меклохин в отношении коронавируса SARS-Cov-2. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2020; 3: 13-8.
19. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России; 2012.

REFERENCES

1. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection «COVID-19». Version 4. 27.03.2020. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation [Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii «COVID-19». Versiya 4. 27.03.2020. Moscow: Ministerstvo zdoravooxraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. (in Russian)]
2. Sarma P., Kaur H., Kumar H., Mahendru D., Avti P., Bhattacharyya A., et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 776-85.
3. Tang W., Cao Z., Han M., Wang Z., Chen J., Sun W. [et al.]. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020; 369: m1849.
4. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V., Abdool Karim Q., et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021; 384(6): 497-511.
5. Biot C., Daher W., Chavain N., Fandeur T., Khalife J., Dive D., De Clercq E. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem*. 2006; 49(9): 2845-9.
6. Liu J., Cao R., Xu M., Wang X., Zhang H., Hu H. [et al.]. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6: 16.
7. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. [et al.]. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 732-9.
8. Axfors C., Schmitt A.M., Janiaud P., Van't Hooft J., Abd-El Salam S., Abdo E.F., et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun*. 2021;12(1): 2349.
9. Li R., Yin K., Zhang K., Wang Y.Y., Wu Q.P., Tang S.B., Cheng J.D. Application Prospects of Virtual Autopsy in Forensic Pathological Investigations on COVID-19. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2020; 36(2): 149-56.
10. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection «COVID-19» Version 5. 08.04.2020. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation [Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii «COVID-19» Versiya 5. 08.04.2020. Moscow: Ministerstvo Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (in Russian)]
11. Sun W., He S., Martinez-Romero C., Kouznetsova J., Tawa G., Xu M., et al. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Res*. 2017; 137: 165-72.
12. Balasubramanian A., Teramoto T., Kulkarni A.A., Bhattacharjee A.K., Padmanabhan R. Antiviral activities of selected antimalarials against dengue virus type 2 and Zika virus. *Antiviral Res*. 2017; 137: 141-50.
13. Fan H.H., Wang L.Q., Liu W.L., An X.P., Liu Z.D., He X.Q., et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus-related coronavirus model. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133(9): 1051-6.
14. Filin K.N., Berzin I.A., Bykov V.N., Gladkikh V.D., Loginova S.Ya., Savenko S.V., Shchukina V.N. Experimental evaluation of the activity of the drug mefloquine against the SARS-Cov-2 coronavirus. *Medicina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of extreme situations)*. 2020; 3: 13-18. (in Russian)
15. Sweeney T.R. The present status of malaria chemotherapy: Mefloquine, a novel antimalarial. *Medicinal Research Reviews*. 1981; 1(3): 281-301.
16. Sweeney T.R. Drugs with Quinine-like Action. In: Peters W., Richards W.H.G. ed. *Antimalarial Drug II: Current Antimalarial and New Drug Developments*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1984. Chapter 9; p. 267-324.
17. Korte D.W. Jr., Heiffer M.H., Hacker M.P., Kintner L.D., Hong C.B., Lee C.C. Subchronic toxicity of the antimalarial drug, mefloquine hydrochloride (WR-142,490), in monkeys and dogs. *Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol*. 1979; 38: 680.
18. Karbwang J., Na-Bangchang K. Clinical application of mefloquine pharmacokinetics in the treatment of P falciparum malaria. *Fundam Clin Pharmacol*. 1994; 8(6): 491-502.
19. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Moscow: FSBI "NCESMP" of the Ministry of Health and Social Development of Russia; 2012.
20. Desjardins R.E., Pamplin C.L. 3rd, von Bredow J., Barry K.G., Canfield C.J. Kinetics of a new antimalarial, mefloquine. *Clin Pharmacol Ther*. 1979; 26(3): 372-9.

ОБ АВТОРАХ:

Филин Константин Николаевич (Filin Konstantin Nikolaevich), исполняющий обязанности директора ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской области. E-mail: info@atompharm.ru

Быков Владимир Николаевич (Bykov Vladimir Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по развитию и перспективным разработкам ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской области. E-mail: bykov_imm@mail.ru

Гладких Вадим Дмитриевич (Gladkikh Vadim Dmitrievich), доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской области. E-mail: Gladkikh2007@rambler.ru

Луговик Илья Александрович (Lugovik Ilya Aleksandrovich), фармаколог АО НПО «Дом Фармации», г.п. Кузьмоловский Ленинградской области. E-mail: info@doclinika.ru

Гребенюк Александр Николаевич (Grebenuk Aleksandr Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, профессор кафедры фармацевтической химии СПбФУ, г. Санкт-Петербург. E-mail: grebenuk_ap@mail.ru

