

ISSN 2518-1467 (Online),  
ISSN 1991-3494 (Print)

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ

# Х А Б А Р Ш Ы С Ы

---

---

## ВЕСТНИК

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

## THE BULLETIN

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

1944 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН  
ИЗДАЕТСЯ С 1944 ГОДА  
PUBLISHED SINCE 1944

4

---

АЛМАТЫ  
АЛМАТЫ  
ALMATY

2018

JULY  
ИЮЛЬ  
ШІЛДЕ

---

*NAS RK is pleased to announce that Bulletin of NAS RK scientific journal has been accepted for indexing in the Emerging Sources Citation Index, a new edition of Web of Science. Content in this index is under consideration by Clarivate Analytics to be accepted in the Science Citation Index Expanded, the Social Sciences Citation Index, and the Arts & Humanities Citation Index. The quality and depth of content Web of Science offers to researchers, authors, publishers, and institutions sets it apart from other research databases. The inclusion of Bulletin of NAS RK in the Emerging Sources Citation Index demonstrates our dedication to providing the most relevant and influential multidiscipline content to our community.*

*Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясы "ҚР ҰҒА Хабаршысы" ғылыми журналының Web of Science-тің жаңаланған нұсқасы Emerging Sources Citation Index-те индекстелуге қабылданғанын хабарлайды. Бұл индекстелу барысында Clarivate Analytics компаниясы журналды одан әрі the Science Citation Index Expanded, the Social Sciences Citation Index және the Arts & Humanities Citation Index-ке қабылдау мәселесін қарастыруда. Web of Science зерттеушілер, авторлар, баспашылар мен мекемелерге контент тереңдігі мен сапасын ұсынады. ҚР ҰҒА Хабаршысының Emerging Sources Citation Index-ке енуі біздің қоғамдастық үшін ең өзекті және беделді мультидисциплинарлы контентке адалдығымызды білдіреді.*

*НАН РК сообщает, что научный журнал «Вестник НАН РК» был принят для индексирования в Emerging Sources Citation Index, обновленной версии Web of Science. Содержание в этом индексировании находится в стадии рассмотрения компанией Clarivate Analytics для дальнейшего принятия журнала в the Science Citation Index Expanded, the Social Sciences Citation Index и the Arts & Humanities Citation Index. Web of Science предлагает качество и глубину контента для исследователей, авторов, издателей и учреждений. Включение Вестника НАН РК в Emerging Sources Citation Index демонстрирует нашу приверженность к наиболее актуальному и влиятельному мультидисциплинарному контенту для нашего сообщества.*

Б а с р е д а к т о р ы

х. ғ. д., проф., ҚР ҰҒА академигі

**М. Ж. Жұрынов**

Р е д а к ц и я а л қ а с ы:

**Абиев Р.Ш.** проф. (Ресей)  
**Абишев М.Е.** проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)  
**Аврамов К.В.** проф. (Украина)  
**Аппель Юрген** проф. (Германия)  
**Баймуқанов Д.А.** проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)  
**Байпақов К.М.** проф., академик (Қазақстан)  
**Байтулин И.О.** проф., академик (Қазақстан)  
**Банас Иозеф** проф. (Польша)  
**Берсимбаев Р.И.** проф., академик (Қазақстан)  
**Велихов Е.П.** проф., РҒА академигі (Ресей)  
**Гашимзаде Ф.** проф., академик (Әзірбайжан)  
**Гончарук В.В.** проф., академик (Украина)  
**Давлетов А.Е.** проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)  
**Джрбашян Р.Т.** проф., академик (Армения)  
**Қалимолдаев М.Н.** проф., академик (Қазақстан), бас ред. орынбасары  
**Лаверов Н.П.** проф., академик РАН (Россия)  
**Лупашку Ф.** проф., корр.-мүшесі (Молдова)  
**Мохд Хасан Селамат** проф. (Малайзия)  
**Мырхалықов Ж.У.** проф., академик (Қазақстан)  
**Новак Изабелла** проф. (Польша)  
**Огарь Н.П.** проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)  
**Полещук О.Х.** проф. (Ресей)  
**Поняев А.И.** проф. (Ресей)  
**Сагиян А.С.** проф., академик (Армения)  
**Сатубалдин С.С.** проф., академик (Қазақстан)  
**Таткеева Г.Г.** проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)  
**Умбетаев И.** проф., академик (Қазақстан)  
**Хрипунов Г.С.** проф. (Украина)  
**Юлдашбаев Ю.А.** проф., РҒА корр.-мүшесі (Ресей)  
**Якубова М.М.** проф., академик (Тәжікстан)

«Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясының Хабаршысы».

**ISSN 2518-1467 (Online),**

**ISSN 1991-3494 (Print)**

Меншіктенуші: «Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы»РҚБ (Алматы қ.)

Қазақстан республикасының Мәдениет пен ақпарат министрлігінің Ақпарат және мұрағат комитетінде  
01.06.2006 ж. берілген №5551-Ж мерзімдік басылым тіркеуіне қойылу туралы куәлік

Мерзімділігі: жылына 6 рет.

Тиражы: 2000 дана.

Редакцияның мекенжайы: 050010, Алматы қ., Шевченко көш., 28, 219 бөл., 220, тел.: 272-13-19, 272-13-18,  
www: nauka-nanrk.kz, bulletin-science.kz

---

© Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы, 2018

Типографияның мекенжайы: «Аруна» ЖК, Алматы қ., Муратбаева көш., 75.

Г л а в н ы й р е д а к т о р  
д. х. н., проф. академик НАН РК  
**М. Ж. Журинов**

Р е д а к ц и о н н а я к о л л е г и я:

**Абиев Р.Ш.** проф. (Россия)  
**Абишев М.Е.** проф., член-корр. (Казахстан)  
**Аврамов К.В.** проф. (Украина)  
**Апель Юрген** проф. (Германия)  
**Баймуканов Д.А.** проф., чл.-корр. (Казахстан)  
**Байпаков К.М.** проф., академик (Казахстан)  
**Байтулин И.О.** проф., академик (Казахстан)  
**Банас Иозеф** проф. (Польша)  
**Берсимбаев Р.И.** проф., академик (Казахстан)  
**Велихов Е.П.** проф., академик РАН (Россия)  
**Гашимзаде Ф.** проф., академик (Азербайджан)  
**Гончарук В.В.** проф., академик (Украина)  
**Давлетов А.Е.** проф., чл.-корр. (Казахстан)  
**Джрбашян Р.Т.** проф., академик (Армения)  
**Калимолдаев М.Н.** академик (Казахстан), зам. гл. ред.  
**Лаверов Н.П.** проф., академик РАН (Россия)  
**Лунашку Ф.** проф., чл.-корр. (Молдова)  
**Моход Хасан Селамат** проф. (Малайзия)  
**Мырхалыков Ж.У.** проф., академик (Казахстан)  
**Новак Изабелла** проф. (Польша)  
**Огарь Н.П.** проф., чл.-корр. (Казахстан)  
**Полещук О.Х.** проф. (Россия)  
**Поняев А.И.** проф. (Россия)  
**Сагьян А.С.** проф., академик (Армения)  
**Сатубалдин С.С.** проф., академик (Казахстан)  
**Таткеева Г.Г.** проф., чл.-корр. (Казахстан)  
**Умбетаев И.** проф., академик (Казахстан)  
**Хрипунов Г.С.** проф. (Украина)  
**Юлдашбаев Ю.А.** проф., член-корр. РАН (Россия)  
**Якубова М.М.** проф., академик (Таджикистан)

**«Вестник Национальной академии наук Республики Казахстан».**

**ISSN 2518-1467 (Online),**

**ISSN 1991-3494 (Print)**

Собственник: РОО «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5551-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год

Тираж: 2000 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28, ком. 219, 220, тел. 272-13-19, 272-13-18.

www: nauka-nanrk.kz, bulletin-science.kz

---

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2018

Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75

E d i t o r i n c h i e f

doctor of chemistry, professor, academician of NAS RK

**M. Zh. Zhurinov**

E d i t o r i a l b o a r d:

**Abiyev R.Sh.** prof. (Russia)  
**Abishev M.Ye.** prof., corr. member. (Kazakhstan)  
**Avramov K.V.** prof. (Ukraine)  
**Appel Jurgen,** prof. (Germany)  
**Baimukanov D.A.** prof., corr. member. (Kazakhstan)  
**Baipakov K.M.** prof., academician (Kazakhstan)  
**Baitullin I.O.** prof., academician (Kazakhstan)  
**Joseph Banas,** prof. (Poland)  
**Bersimbayev R.I.** prof., academician (Kazakhstan)  
**Velikhov Ye.P.** prof., academician of RAS (Russia)  
**Gashimzade F.** prof., academician ( Azerbaijan)  
**Goncharuk V.V.** prof., academician (Ukraine)  
**Davletov A.Ye.** prof., corr. member. (Kazakhstan)  
**Dzhrbashian R.T.** prof., academician (Armenia)  
**Kalimoldayev M.N.** prof., academician (Kazakhstan), deputy editor in chief  
**Laverov N.P.** prof., academician of RAS (Russia)  
**Lupashku F.** prof., corr. member. (Moldova)  
**Mohd Hassan Selamat,** prof. (Malaysia)  
**Myrkhalykov Zh.U.** prof., academician (Kazakhstan)  
**Nowak Isabella,** prof. (Poland)  
**Ogar N.P.** prof., corr. member. (Kazakhstan)  
**Poleshchuk O.Kh.** prof. (Russia)  
**Ponyaev A.I.** prof. (Russia)  
**Sagiyani A.S.** prof., academician (Armenia)  
**Satubaldin S.S.** prof., academician (Kazakhstan)  
**Tatkeyeva G.G.** prof., corr. member. (Kazakhstan)  
**Umbetayev I.** prof., academician (Kazakhstan)  
**Khripunov G.S.** prof. (Ukraine)  
**Yuldashbayev Y.A.,** prof. corresponding member of RAS (Russia)  
**Yakubova M.M.** prof., academician (Tadjikistan)

**Bulletin of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.**

**ISSN 2518-1467 (Online),**

**ISSN 1991-3494 (Print)**

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan N 5551-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 2000 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of. 219, 220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,  
<http://nauka-nanrk.kz/>, <http://bulletin-science.kz>

---

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2018

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

**G.V. Lukmanova<sup>1</sup>, N.G. Klivleyeva<sup>1</sup>, T.I. Glebova<sup>1</sup>, M.H. Sayatov<sup>1</sup>,  
N.S. Ongarbayeva<sup>1</sup>, N.T. Saktaganov<sup>1</sup>, M.G. Shamenova<sup>1</sup>, M.K. Kalkozhayeva<sup>1</sup>,  
S.B. Baiseit<sup>1</sup>, A.M. Baimukhametova<sup>1</sup>, L.K. Amirasheva<sup>1</sup>, R.J. Webby<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>RSE Institute of Microbiology and Virology, Almaty, Kazakstan,

<sup>2</sup>St Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA.

E-mail: biochem\_vir@mail.ru, i\_nailya@list.ru, richard.webby@stjude.org

### **SENSITIVITY OF 2015 KAZAKHSTAN INFLUENZA VIRUSES TO CHEMOTHERAPY DRUGS**

**Abstract.** One of the most important characteristics of influenza viruses is resistance to specific medicines. Practice shows that it is impossible to select an etiotropic antiviral drug effective against the whole variety of circulating viruses.

The purpose of this work was to study the resistance of the Kazakhstan strains of influenza virus to commercial chemotherapy drugs with different mechanisms of action. Studies were conducted on new isolates of the influenza A/H1N1 viruses isolated in 2015. Sensitivity to influenza drugs was assessed by the level of inhibition of reproduction of 100 EID<sub>50</sub> (50% embryo infectious dose) of the virus by different drug concentrations in chick embryos.

It was established that the 2015 Kazakhstan strains of the influenza A/H1N1 viruses are sensitive to tamiflu and resistant to arbidol and ingavirin. With respect to remantadine, both sensitive and resistant variants have been detected among the viruses studied which indicates the heterogeneity of the influenza virus strains circulating in Kazakhstan. The results obtained indicate the need to monitor the epidemiological surveillance and study drug resistance in viruses – infectious agents.

**Key words:** influenza virus, chemotherapy drugs, anti-influenza agents, sensitivity, resistance.

УДК 578.3

**Г. В. Лукманова<sup>1</sup>, Н. Г. Кливлеева<sup>1</sup>, Т. И. Глебова<sup>1</sup>, М. Х. Саятов<sup>1</sup>,  
Н. С. Онгарбаева<sup>1</sup>, Н. Т. Сактаганов<sup>1</sup>, М. Г. Шаменова<sup>1</sup>, М. К. Қалқожаева<sup>1</sup>,  
С. Б. Байсейіт<sup>1</sup>, А. М. Баймухаметова<sup>1</sup>, Л. К. Амирасшева<sup>1</sup>, Р. Дж. Вебби<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>РГП «Институт микробиологии и вирусологии», Алматы, Казахстан,

<sup>2</sup>Детский исследовательский госпиталь Св. Иуды, Мемфис, США

### **ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КАЗАХСТАНСКИХ ШТАММОВ ВИРУСОВ ГРИППА 2015 г. К ХИМИОПРЕПАРАТАМ**

**Аннотация.** Одной из важнейших характеристик вирусов гриппа является резистентность к специфическим лекарственным средствам. Практика показывает, что невозможно подобрать этиотропный противовирусный препарат, эффективный против всего многообразия циркулирующих вирусов.

Цель настоящей работы состояла в изучении резистентности казахстанских штаммов вируса гриппа по отношению к коммерческим химиопрепаратам различного механизма действия. Исследования проводили на новых изолятах вируса гриппа А/Н1N1, выделенных в 2015 г. Чувствительность к противогриппозным средствам оценивали по уровню подавления репродукции 100 ЭИД<sub>50</sub> вируса различными концентрациями препаратов в куриных эмбрионах.

Установлено, что казахстанские штаммы вируса гриппа 2015 г. А/Н1N1 чувствительны к тамифлю и устойчивы к арбидолу и ингавирину. По отношению к ремантадину среди исследованных вирусов обнаружены как чувствительные, так и резистентные варианты, что свидетельствует о неоднородности цирку-

лирующих в Казахстане штаммов вирусов гриппа. Полученные результаты указывают на необходимость проведения мониторинга по эпидемическому надзору и изучения лекарственной устойчивости вирусов – возбудителей инфекционных болезней.

**Ключевые слова:** вирус гриппа, химиопрепараты, противогриппозные средства, чувствительность, резистентность.

**Введение.** Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп являются самыми массовыми инфекциями человечества и представляют серьезную проблему для здравоохранения. По социальной значимости, огромному ущербу наносимому здоровью населения и экономике, грипп находится на первом месте среди всех заболеваний человека [1]. На долю гриппа и ОРВИ приходится 10-30% временной нетрудоспособности населения. Гриппозная инфекция вызывает до 40% всех заболеваний взрослых, более 80% всей инфекционной патологии, более 60% заболеваний среди детей. Ежегодно сезонные эпидемии приводят примерно к 3–5 миллионам случаев тяжелой болезни и примерно к 250–500 тысячам случаев смерти [2].

Способность возбудителя гриппа постоянно изменяться в процессе репликации является серьезной проблемой для практической медицины и вирусологии. Вирусы гриппа даже из-за точечных мутаций генома могут приобретать новые свойства, что приводит к неэффективности лечения. Одной из важнейших характеристик вируса является резистентность к специфическим лекарственным средствам [3, 4].

Химиотерапия вирусных инфекций, как метод лечения, берет начало со случайного обнаружения противовирусных свойств производных адамантана в конце 1960-х гг. К настоящему времени накоплен большой опыт в разработке и использовании новых средств лечения и профилактики вирусных инфекций. В случае гриппа рекомендуют использовать медикаменты, оказывающие прямое ингибирующее действие на репродукцию вирусов, с различным механизмом действия. Наиболее широко применяемые этиотропные препараты представлены четырьмя группами [5]:

- блокаторы ионного канала (адамантаны, в т.ч. ремантадин);
- специфический шаперон гемагглютинина (НА) (арбидол);
- ингибиторы нейраминидазы (NA) (тамифлю (осельтамивир), реленза, перамивир);
- ингибиторы NP-белка (ингавирин).

Цель настоящего исследования состояла в изучении резистентности новых эпидемически актуальных для Казахстана вирусов гриппа к коммерческим химиопрепаратам, рекомендованным для лечения и профилактики гриппозной инфекции.

**Материалы и методы.** В работе использовали казахстанские вирусы гриппа A/H1N1, выделенные в 2015 г.: A/Актобе/02/15, A/Атырау/60/15, A/Атырау/64/15 и A/Костанай/353/15, а также референсные штаммы, хранящиеся в коллекции лаборатории: A/California/04/09 pdm, A/Solomon Islands/03/06, A/New Jersey/8/76. Вирусы культивировали в аллантаоисной полости развивающихся 8-10-дневных куриных эмбрионов в течение 48 ч. при 36°C. Гемагглютинирующую активность определяли по общепринятой методике на 96-луночных планшетах с использованием 0,75%-ой взвеси куриных эритроцитов [6]. Инфекционность вычисляли по методу Л. Рида и Х. Менча [7].

Для определения лекарственной устойчивости вирусов изучали действие четырех коммерческих препаратов (ремантадина, тамифлю, арбидола и ингавирина) различных производителей в активной форме. Ремантадин («ОЛАЙНФАРМ», Латвия) использовали в виде гидрохлорида римантадина (альфа-метилтрицикло[3.3.1.1<sup>1,7</sup>]декан-1-метанамин); тамифлю (Ф. Хоффманн–Ля Рош, Швейцария) – фосфата осельтамивира (этил(3R,4R,5S)-5-амино-4-ацетамидо-3-(пентан-3-илокси)-циклогекс-1-ен-1-карбоксилат); арбидол («Фармстандарт–Лексредства», Россия) – гидрохлорида моногидрата умифеновира (этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилиндолил-3-карбоновой кислоты); ингавирин («Валента Фармацевтика», Россия) – имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты.

Чувствительность вирусов по отношению к противогриппозным средствам оценивали по уровню подавления репродукции 100 ЭИД<sub>50</sub> вируса различными концентрациями препаратов [8] в куриных эмбрионах. Дозу препарата, подавляющую титр вируса в реакции гемагглютинирующей

активности в два раза по сравнению с контролем, считали ингибирующей концентрацией (ИК<sub>50</sub>). Для каждой комбинации концентрации препарата и вирусного материала проводили три независимых эксперимента по три куриных эмбриона в каждом из них.

**Результаты.** Для определения лекарственной устойчивости казахстанских вирусов гриппа 2015 г. использовали химиопрепараты с различным механизмом действия в нетоксичных для куриных эмбрионов концентрациях. В таблице представлены результаты изучения чувствительности вирусов гриппа: А/Актобе/02/15, А/Атырау/60/15, А/Атырау/64/15 и А/Костанай/353/15 – по отношению к противовирусным препаратам в сравнении с референсными штаммами вируса гриппа А/Н1N1.

Изучение чувствительности казахстанских и референсных штаммов вирусов гриппа А/Н1N1 2015 г. к противовирусным препаратам

Штамм	Ингибирующая концентрация*, мг/мл			
	Ремантадин	Тамифлю	Арбидол	Ингавирин
А/Актобе/02/15	6,3±0,4	3,1±0,3	не ингибирует	не ингибирует
А/Атырау/60/15	3,5±0,3	13,0±0,1	не ингибирует	не ингибирует
А/Атырау/64/15	3,9±0,7	7,2±0,2	не ингибирует	не ингибирует
А/Костанай/353/15	не ингибирует	3,4±0,3	не ингибирует	не ингибирует
А/California/04/09 pdm	не ингибирует	3,5±0,02	не ингибирует	не ингибирует
А/Solomon Islands/03/06	6,4±0,02	3,4±0,02	не ингибирует	не ингибирует
А/New Jersey/8/76	12,65±0,2	6,25±0,1	не ингибирует	не ингибирует

\*Указана концентрация препарата, вызывающая снижение репродукции вируса в развивающихся куриных эмбрионах в два раза.

Как видно из таблицы, значения ИК<sub>50</sub> для западноказахстанских вирусов (А/Актобе/02/15, А/Атырау/60/15, А/Атырау/64/15), так же как для эталонного варианта А/Solomon Islands/03/06 по отношению к ремантадину составили от 3,50 до 6,4 мг/мл. Штамм А/Костанай/353/15, подобно референсному вирусу А/California/04/09 pdm, проявил устойчивость к ремантадину.

Репродукция штамма А/Атырау/60/15 ингибировалась препаратом тамифлю в концентрации 13,0 мг/мл. Три других казахстанских вируса гриппа 2015 г., как и референсные штаммы, взятые в эксперимент, проявили высокую степень чувствительности, поскольку их репродукция подавлялась препаратом в низких концентрациях 3,1-7,2 мг/мл.

К препаратам «Арбидол» и «Ингавирин» все исследованные вирусы показали абсолютную устойчивость.

**Обсуждение.** Практика показывает, что невозможно подобрать этиотропный противовирусный препарат, эффективный против всего многообразия циркулирующих вирусов. Как известно, наиболее широко используемым из препаратов адамантанового ряда является ремантадин, который блокирует белок М2 и таким образом останавливает регуляцию уровня рН и нарушает процесс декапсидации вируса. Ремантадин являлся основным препаратом для лечения гриппа в течение более 35 лет. В начале 1980-х гг. были опубликованы первые данные о вирусах, устойчивых к данному препарату [9]. К 2006 г. количество резистентных штаммов возросло до 70-100% в различных регионах мира, а затем начало снижаться [10]. Данные многочисленных исследований, описанные в литературе, свидетельствуют о резистентности вариантов пандемического штамма А/Н1N1/2009 к препаратам адамантанового ряда [11].

Результаты изучения чувствительности казахстанских штаммов по отношению к ремантадину показали, что вирус А/Костанай/353/15 проявляет резистентность подобно эталонному варианту А/California/04/09 pdm, в отличие от него штаммы А/Актобе/02/15, А/Атырау/60/15 и А/Атырау/64/15 оказались чувствительными к данному препарату. Это может быть одним из основных признаков неоднородности популяции вирусов гриппа, циркулирующих в Республике.

Ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа (тамифлю, осельтамивир) применяются в клинической практике с конца 1990-х гг., когда была показана более чем 80% эффективность препарата



[12, 13]. Они взаимодействуют с активным центром фермента и являются конкурентными ингибиторами, нарушая процессы проникновения вирусов в клетку и почкования зрелых вирионов от мембран инфицированных клеток. Применение осельтамивира приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%, уменьшает проявление симптомов болезни на 30-38%, на 67% снижает частоту осложнений гриппа и на 71% смертность от осложнений у больных из группы повышенного риска [10]. Вместе с тем вирус гриппа демонстрирует высокий потенциал для развития осельтамивир-резистентных штаммов. Так, к 2007-2009 гг. устойчивость к данному препарату достигла 95-100% [14]. Однако с марта 2009 г. резистентные штаммы были вытеснены пандемическим вирусом A(H1N1)pdm09, который оказался чувствительным к осельтамивиру.

В настоящее время тамифлю эффективно применяется при лечении гриппа, поскольку циркулирующие в настоящее время штаммы, родственные пандемическому вирусу 2009 г., устойчивые к ремантадину, сохраняют чувствительность к тамифлю. Хотя имеются сообщения об обнаружении осельтамивир-устойчивых пандемических вариантов вируса гриппа А [15]. В проведенных исследованиях тамифлю оказался эффективен в отношении всех взятых в эксперимент вирусов, как референсных, так и казахстанских.

В литературе имеется ряд упоминаний об эффективности арбидола по отношению к вирусам гриппа и отсутствию резистентных к нему штаммов [16]. Механизм действия данного препарата заключается в нарушении конформационных изменений во второй субъединице НА, необходимых для проникновения в мембрану эндосомы, что приводит к нарушениям репродукции вируса на этапе сборки вирионов [17]. В ходе выполнения работы с казахстанскими изолятами вируса гриппа, чувствительных к арбидолу и ингавируну среди них не обнаружено.

Лекарственная устойчивость вирусов является результатом изменений наследственных свойств [18] и развивается при многократном применении препаратов [19, 20]. Описаны случаи изоляции резистентных штаммов из проб, полученных у пациентов, которые ранее не принимали специфические противовирусные средства, что можно объяснить передачей таких штаммов от человека к человеку [16]. Устойчивость вирусов гриппа обусловлена мутациями в том вирусном белке, который является мишенью действия для препарата [21, 22].

Резистентность к лекарственным средствам создает угрозу для эффективного проведения профилактики и лечения гриппозной инфекции, так как устойчивые возбудители не поддаются стандартной терапии, что приводит к затяжному течению болезни, повышенным расходам на здравоохранение и риску смерти. Пациенты остаются инфекционными в течение более продолжительного времени, что увеличивает опасность распространения вирусов среди других людей.

**Выводы.** Изучение резистентности казахстанских штаммов вирусов гриппа 2015 г. к коммерческим химиопрепаратам показало их чувствительность к тамифлю, устойчивость – к арбидолу и ингавируну. По отношению к ремантадину среди исследованных вирусов обнаружены как чувствительные, так и резистентные варианты, что свидетельствует о гетерогенности популяции циркулирующих в Республике штаммов. Полученные результаты указывают на необходимость проведения мониторинга по эпидемическому надзору и изучения лекарственной устойчивости вирусов.

## ЛИТЕРАТУРА

[1] Seto W.H., Conly J.M., Pessoa-Silva C.L. et al. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update // *East Mediterr Health J.* 2013; 19 (Suppl. 1): S39-47.

[2] Зайцева О.В. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных заболеваний // *РМЖ.* – 2011. – № 23. – С. 1458 // [http://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Sovremennye\\_vozmoghnosti\\_profilaktiki\\_i\\_lecheniya\\_ostrykh\\_respiratornyh\\_zabolevaniy/#ixzz4TX3fqhGc](http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennye_vozmoghnosti_profilaktiki_i_lecheniya_ostrykh_respiratornyh_zabolevaniy/#ixzz4TX3fqhGc) 20.02.2018.

[3] Устойчивость к противомикробным препаратам // Информационный бюллетень // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru/> 15.02.2018.

[4] Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S. Emergence of oseltamivir resistance // *Infectious Disorders – Drug Targets.* 2013; 13 (1): 35-45.

[5] Деева Э.Г., Киселев О.И. Современные противовирусные химиопрепараты и принципы химиотерапии при гриппе // В кн.: Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – С. 315-355.

- [6] WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. – Geneva: WHO Press, 2011. – 153 p. <http://apps.who.int/bookorders/MDIbookPDF/Book/11500806.pdf?ua=1> 28.04.2018.
- [7] Reed L., Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints // Amer. J. Hyg. – 1938. – Vol. 27. – P. 493.
- [8] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
- [9] Hay A.J., Wolstenholme A.J., Skehel J.J. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine // The EMBO Journal. – 1985. – Vol. 4, N 11. – P. 3021-3024.
- [10] Зарубаев В.В. Проблемы устойчивости вирусов гриппа к химиопрепаратам // В кн.: Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – С. 355-382.
- [11] MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A(H1N1) viruses, April 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2009; 58: 433-435.
- [12] Деева Э.Г., Мельникова Т.И. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 4(47). – С. 37-43.
- [13] Nakazawa M., Kadowaki S.E., Watanabe I. et al. PA subunit of RNA polymerase as a promising target for anti-influenza virus agents // Antiviral. Res. 2008; 78: 194-201.
- [14] <http://www.who.int/influenza/resources/documents/H1N1> web update 2009 03 18\_ed\_ns.pdf.
- [15] Еропкин М.Ю., Гудкова Т.М., Даниленко Д.М. и др. Пандемический грипп 2009 г. в России: происхождение, антигенные, биологические свойства вируса и чувствительность к противовирусным препаратам // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 1-6.
- [16] Федякина И.Т., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. и др. Изучение чувствительности пандемических вирусов гриппа А 2009 Н1Н1 и высоковирулентных вирусов гриппа птиц А (Н5Н1) к противогриппозным химиопрепаратам // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – № 56(3-4). – С. 3-9.
- [17] Глушков Р.Г., Фадеева Н.И., Ленева И.А. и др. Молекулярно-биологические особенности действия арбидола – нового противовирусного препарата // Хим-фарм журнал. – 1992. – № 2. – С. 8-15.
- [18] Коротецкий И.С., Зубенко Н.В., Швидко С.В. и др. Анализ структурных изменений генов вируса гриппа А, ответственных за формирование фенотипа устойчивости к лекарственным препаратам // Вклад микробиологии и вирусологии в современную биоиндустрию: матер. междунар. науч. конф. – Алматы, 2016. – С. 284-285.
- [19] Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. – СПб.: Фолиант, 2007. – 256 с.
- [20] Beigel J., Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza // Antiviral. Research. 2008; 78: 91-102.
- [21] Романцов М.Г., Киселев О.И., Сологуб Т.В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа // <http://www.lvrach.ru/2011/02/15435132/> 13.08.2018
- [22] Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор) // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 9. – С. 76-87 // URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=13379> 14.10.2016.

Г. В. Лукманова<sup>1</sup>, Н. Г. Кливлеева<sup>1</sup>, Т. И. Глебова<sup>1</sup>, М. Х. Саятов<sup>1</sup>,  
Н. С. Онгарбаева<sup>1</sup>, Н. Т. Сактаганов<sup>1</sup>, М. Г. Шаменова<sup>1</sup>, М. Қ. Қалқожаева<sup>1</sup>,  
С. Б. Байсейіт<sup>1</sup>, А. М. Баймухаметова<sup>1</sup>, Л. К. Амирашева<sup>1</sup>, Р. Дж. Вебби<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Микробиология және вирусология» РМК, Алматы, Қазақстан,  
<sup>2</sup>Әулие Яһуда атындағы балалар зерттеу емханасы, Мемфис, АҚШ

### 2015 Ж. ҚАЗАҚСТАНДЫҚ ТҰМАУ ВИРУСТАРЫНЫҢ ХИМИЯЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРҒА СЕЗІМТАЛДЫҒЫ

**Аннотация.** Тұмау вирусының маңызды сипаттамаларының бірі – препараттарға қарсы төзімділігі. Тәжірибеде көрсеткендей, айналымдағы барлық вирус түрлеріне этиотропты вирусқа қарсы дәрілік препараттарды тиімді таңдау мүмкін емес.

Жұмыстың мақсаты коммерциялық химиялық препараттарға қатысты Қазақстандағы тұмау вирус штамдарының тұрақтылығын зерттеу. Зерттеулер 2015 жылы оқшауланған А/Н1Н1 тұмауының вирусының жаңа изоляттарына жүргізілді. Вирусқа қарсы дәрілерге сезімталдығын тауық эмбриондарында препарат-

тардың әртүрлі концентрацияларымен вирустардың 100 ЭИД<sub>50</sub> репродукциясын төмендету деңгейі арқылы бағаланды.

2015 ж. Қазақстандық А/Н1N1 тұмау вирус штамдары тамифлюге сезімталдығы және арбидолмен ингавиринге тұрақтылығы анықталды. Ремантадинге қатысты зерттелген вирустардың арасында сезімталды және төзімді нұсқалары анықталды, бұл дегеніміз Қазақстан айналымдағы тұмау вирус штамдарының біркелкі емес екеніндігін көрсетеді. Нәтижелер эпидемиологиялық қадағалауды бақылау және вирустық жұқпалы агенттердің дәрілік төзімділігін зерттеудің қажеттілігін көрсетеді.

**Түйін сөздер:** тұмау вирусы, химиопрепараттар, тұмауға қарсы дәрілер, сезімталдық, тұрақтылық.

**Сведения об авторах:**

Лукманова Г.В. – магистр естественных наук, научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Кливлеева Н.Г. – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Глебова Т.И. – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Саятов М.Х. – доктор биологических наук, профессор, академик НАН РК, главный научный сотрудник лаборатории экологии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Онгарбаева Н.С. – магистр естественных наук, младший научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Сактаганов Н.Т. – магистр ветеринарии, младший научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Шаменова М.Г. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Қалқожаева М.Қ. – магистр технических наук, младший научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Байсейіт С.Б. – магистр естественных наук, младший научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Баймухаметова А.М. – бакалавр общественного здравоохранения, лаборант лаборатории биохимии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Амирашева Л.К. – магистр естественных наук, лаборант лаборатории биохимии вирусов РГП «Институт микробиологии и вирусологии».

Вебби Р.Дж. – PhD, директор Детского исследовательского госпиталя Св. Иуды.

## **Publication Ethics and Publication Malpractice in the journals of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan**

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the described work has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct ([http://publicationethics.org/files/u2/New\\_Code.pdf](http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf)). To verify originality, your article may be checked by the Cross Check originality detection service <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

[www.nauka-nanrk.kz](http://www.nauka-nanrk.kz)

**ISSN 2518-1467 (Online), ISSN 1991-3494 (Print)**

<http://www.bulletin-science.kz/index.php/ru/>

Редакторы *М. С. Ахметова, Т. М. Апендиев, Д. С. Аленов*  
Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 20.07.2018.  
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.  
16,25 п.л. Тираж 500. Заказ 4.