

# ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРОТИВОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА, ВЫДЕЛЕННЫХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ КАЗАХСТАНА В 2018–2019 гг.

Т.И. Глебова, Н.Г. Кливлеева, Г.В. Лукманова, Н.Т. Сактаганов,  
А.М. Баймухаметова

ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», г. Алматы, Казахстан

**Резюме.** Грипп представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения. Для практической медицины и вирусологии самой серьезной проблемой является способность возбудителя гриппа к модификации в процессе репликации, что может приводить к кардинальному изменению таких свойств вируса, как инфекционность и вирулентность. Высокая мутационная изменчивость вирусов гриппа может способствовать быстрому приобретению устойчивости к лекарственным препаратам. Поэтому изучение чувствительности вирусов гриппа к противовирусным препаратам необходимо для обоснования надлежащего применения лекарственных средств для терапии и профилактики гриппозной инфекции. Цель данного исследования — изучение чувствительности казахстанских штаммов вирусов гриппа А/Н1N1 и В, выделенных в различных регионах Казахстана в 2018–2019 гг., к противовирусным препаратам. *Материалы и методы.* Анализ чувствительности 20 штаммов вируса гриппа А/Н1N1 и В проводили со следующими химиопрепаратами: Ремантадин, Тамифлю, Арбидол и Ингавирин. Вирусы культивировали в аллантоисной полости развивающихся 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% взвеси куриных эритроцитов, инфекционность вычисляли по методу Reed L. и Muench H. Чувствительность штаммов вируса к различным концентрациям противовирусных препаратов оценивали по степени подавления репродукции 100 Ig ЭИД<sub>50</sub>/0,2 мл вируса на куриных эмбрионах. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010. *Результаты.* Изучение чувствительности к химиопрепаратам показало гетерогенность популяции казахстанских вирусов гриппа А и В 2018–2019 гг. по этому признаку. Чувствительность к препарату Тамифлю обнаружена у всех казахстанских штаммов вируса гриппа А/Н1N1 и трех штаммов вируса гриппа В (ингибирующая концентрация составляла 0,44–25,38 мкг/мл). Репродукция большинства вирусов эффективно ингибировалась препаратом Тамифлю в концентрации 0,68–3,23 мкг/мл. Для трех штаммов вируса А/Н1N1 ингибирующая концентрация составила 7,23–25,38 мкг/мл. Ремантадин подавлял репродукцию вирусов в более высоких дозах (12,60–25,55 мкг/мл). К Арбидолу и Ингавирину все

## Адрес для переписки:

Глебова Татьяна Ивановна  
050010, Казахстан, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 105,  
ТОО «Научно-производственный центр микробиологии  
и вирусологии».  
Тел.: 8 (727) 291-84-97. Факс: 8 (727) 291-84-96.  
E-mail: biochem\_vir@mail.ru, taty1962@mail.ru

## Contacts:

Tatyana I. Glebova  
050010, Kazakhstan, Almaty, Bogenbay batyr str., 105, Research  
and Production Center for Microbiology and Virology.  
Phone: +7 (727) 291-84-97. Fax: +7 (727) 291-84-96.  
E-mail: biochem\_vir@mail.ru, taty1962@mail.ru

## Для цитирования:

Глебова Т.И., Кливлеева Н.Г., Лукманова Г.В., Сактаганов Н.Т.,  
Баймухаметова А.М. Чувствительность к противовирусным препаратам  
штаммов вируса гриппа, выделенных в различных регионах Казахстана  
в 2018–2019 гг. // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 6. С. 1159–1166.  
doi: 10.15789/2220-7619-FOE-1596

## Citation:

Glebova T.I., Klivleyeva N.G., Lukmanova G.V., Saktaganov N.T.,  
Baimukhametova A.M. 2018–2019 antiviral drug sensitivity of the influenza  
virus strains isolated from various regions of Kazakhstan // Russian Journal  
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 6,  
pp. 1159–1166. doi: 10.15789/2220-7619-FOE-1596

Работа выполнена в рамках научно-технической программы комитета науки Министерства науки и образования Республики Казахстан № BR10965178  
«Разработка оригинальных отечественных препаратов с противовирусной активностью, эффективных в отношении COVID-19 и гриппа»

The work was carried out under the scientific and technical program of the Committee of Science of the Ministry of Science and Education of the Republic of Kazakhstan  
No. BR10965178 "Development of original domestic drugs with antiviral activity efficient against COVID-19 and influenza".

исследованные вирусы оказались резистентными. Один штамм вируса гриппа типа В оказался слабо чувствительным к Ингавирину. *Выводы.* Гетерогенность популяции вирусов гриппа по чувствительности к противовирусным препаратам указывает на необходимость постоянного эпидемиологического надзора для выявления лекарственно-устойчивых вариантов.

*Ключевые слова:* вирус гриппа, резистентность, чувствительность, Арбидол, Ингавирин, Ремантадин, Тамифлю.

## 2018–2019 ANTIVIRAL DRUG SENSITIVITY OF THE INFLUENZA VIRUS STRAINS ISOLATED FROM VARIOUS REGIONS OF KAZAKHSTAN

Glebova T.I., Klivleyeva N.G., Lukmanova G.V., Saktaganov N.T., Baimukhametova A.M.

Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

**Abstract.** Influenza is a serious public health problem. The ability of influenza virus to change upon replication is the most serious issue for practical medicine and virology, which can fundamentally alter virus biological properties, such as infectivity and virulence. The high mutational variability of influenza viruses can contribute to rapidly emerging drug resistance. Therefore, the study of antiviral drug sensitivity among influenza viruses is necessary to justify proper drug use for treatment and prevention of influenza infection. The aim of the study was to examine antiviral drug susceptibility of influenza A/H1N1 and B virus strains isolated from various regions of Kazakhstan in the years 2018–2019. *Materials and methods.* The susceptibility analysis of 20 strains of influenza A/H1N1 and B viruses was carried out by using chemotherapeutic agents including Remantadine, Tamiflu, Arbidol, and Ingavirin. Viruses were cultured in the allantoic cavity of developing 10-day-old chicken embryos for 48 hours at 36°C. The hemagglutinating activity was determined according to the standard method on 96-well plates using 0.75% chicken red blood cell suspension; the infectivity was calculated by the Reed–Muench method. The susceptibility of virus strains to different concentrations of antiviral drugs was evaluated by the level of virus reproductive suppression of 100 lg EID<sub>50</sub>/0.2 ml in chicken embryos. Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel 2010 software. *Results.* A study of susceptibility to chemotherapeutic agents demonstrated heterogeneity of influenza A and B virus population isolated in Kazakhstan during the 2018–2019 period. The susceptibility to tamiflu was found in all Kazakhstan strains of influenza A/H1N1 virus and three type B strains (inhibitory concentration was 0.44–25.38 µg/mL). The reproduction of most viruses was effectively inhibited by Tamiflu at a concentration of 0.68–3.23 µg/mL. The inhibitory concentration for three strains of A/H1N1 virus was 7.23–25.38 µg/mL. Remantadine inhibited reproduction of viruses at higher doses (12.60–25.55 µg/mL). All investigated viruses were resistant to Arbidol and Ingavirin. A single type B influenza virus strain was found to be weakly susceptible to Ingavirin. *Conclusion.* The heterogeneity of influenza virus population in susceptibility to antiviral drugs suggest a need for constant epidemiological surveillance in order to identify drug-resistant variants.

*Key words:* influenza virus, resistance, sensitivity, Arbidol, Ingavirin, Remantadine, Tamiflu.

## Введение

Грипп представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения. Вызывая ежегодные сезонные эпидемии и периодические пандемии, гриппозная инфекция приводит к развитию различных осложнений, основным из которых является вторичная бактериальная пневмония, нередко со смертельным исходом в группах риска. Ежегодно, по данным ВОЗ, регистрируются десятки миллионов случаев заболевания гриппом, из которых около полу-миллиона заканчиваются летально [1].

Для практической медицины и вирусологии в плане создания вакцинных, диагностических и лечебных препаратов самой серьезной проблемой является способность возбудителя гриппа постоянно изменяться в процессе репликации. Сегментированная структура генома вируса гриппа способствует реассортации генов, зачастую приводящей к кардинальному изменению биологических свойств, таких как инфекционность и вирулентность [11, 21,

28]. Одной из важнейших характеристик вируса является его чувствительность к специфическим лекарственным средствам. Однако высокая мутационная изменчивость вирусов гриппа может способствовать быстрому приобретению устойчивости к лекарственным препаратам [4, 6, 20]. Именно поэтому изучение чувствительности вирусов гриппа к противовирусным препаратам необходимо для обоснования надлежащего применения лекарственных средств для терапии и профилактики гриппозной инфекции [2].

Химиотерапия вирусных инфекций возникла в конце 1960 гг. — начале 1970 гг., когда были установлены противовирусные свойства производных адамантана. К настоящему времени накоплен значительный опыт применения химиопрепаратов, разрабатываются принципиально новые средства лечения и профилактики гриппа и ОРВИ [4]. Эффективная стратегия по борьбе с гриппом предполагает применение этиотропных средств, оказывающих непосредственное воздействие на специфическую ми-

шень — вирусный белок, участвующий в цикле репликации. Наиболее широко применяемые в Казахстане лекарственные противогриппозные средства представлены четырьмя группами этиотропных препаратов [4]:

- блокаторы ионного канала (адамантаны, в том числе Ремантадин);
- ингибиторы нейраминидазы (Тамифлю (осельтамивир), Реленза, Перамивир);
- специфический шаперон гемагглютини-на (Арбидол);
- ингибиторы NP-белка (Ингавирин).

Целью настоящей работы было изучение чувствительности казахстанских штаммов вирусов гриппа А/Н1N1 и В, выделенных в различных регионах Казахстана в 2018–2019 гг., к противовирусным препаратам.

## Материалы и методы

**Вирусы.** Для исследований использовали 17 штаммов вируса гриппа А/Н1N1 и три штамма вируса гриппа В, выделенные в различных регионах Казахстана в 2018–2019 гг., а также референсные штаммы А/swine/Iowa/15/30, А/swine/USA/1976/31, А/New Jersey/8/76, А/Solomon Islands/03/06, А/California/04/09pdm и В/Shandong/07/97, хранящиеся в коллекции лаборатории биохимии вирусов ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии».

**Противовирусные препараты.** В экспериментах использовали следующие лекарственные средства:

- Ремантадин (100 мг/капсула, Olainfarm, Латвия);
- Тамифлю (75 мг/капсула, Cenexi SAS, Франция, упаковано F. Hoffmann–La Roche AG, Швейцария);
- Арбидол (100 мг/капсула умифеновира гидрохлорида моногидрата в пересчете на умифеновира гидрохлорид, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия);
- Ингавирин (90 мг/капсула имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты – витаглутам, ОАО «Валента Фармацевтика», Россия).

Вирусы культивировали в аллантоисной полости развивающихся 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% взвеси куриных эритроцитов [26]. Инфекционность вычисляли по методу Reed L. и Muench H. [25].

Чувствительность выделенных штаммов к различным концентрациям противовирусных препаратов оценивали по степени подавления репродукции 100 ЭИД<sub>50</sub>/0,2 мл вируса на куриных эмбрионах. Препараты, растворенные в фосфатном буферном растворе в concentra-

ции 50 мг/мл, использовали в качестве исходных. Дозу препарата, подавляющую титр вируса в реакции гемагглютинации в 2 раза по сравнению с контролем, считали ингибирующей концентрацией (ИК<sub>50</sub>) [14]. Для каждой комбинации концентраций препарата и вирусного материала проводили три независимых эксперимента.

**Статистический анализ.** При статистической обработке для всех серий результатов находили средние геометрические (geometric mean titer, GMT) и определяли их стандартные отклонения ( $\pm$ SD) [3] с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010.

## Результаты

Результаты изучения чувствительности казахстанских вирусов гриппа к химиопрепаратам в сравнении с референсными штаммами представлены в таблице. Установлена гетерогенность популяции казахстанских вирусов гриппа А и В 2018–2019 гг. по этому признаку. Так или иначе все штаммы вирусов гриппа показали чувствительность к Тамифлю, репродукция всех изолятов ингибировалась в дозах от 0,44 $\pm$ 0,44 до 25,38 $\pm$ 1,5 мкг/мл. Большая часть вирусов гриппа А и В (А/Алматы/04/18, А/Алматы/05/18, А/Караганда/14/18, А/Павлодар/20/18, А/Алматы/01/19, А/Алматы/04/19, А/Алматы/05/19, А/Павлодар/09/19, А/Павлодар/11/19, А/СКО/13/19, А/Караганда/23/19, А/Караганда/24/19, А/ВКО/39/19, А/ЗКО/41/19 В/Алматы/06/18, В/Алматы/07/18, В/Алматы/08/18) эффективно ингибировались препаратом Тамифлю (ИК<sub>50</sub> = от 0,68 до 3,23 мкг/мл), причем штамм В/Алматы/08/18 проявил чувствительность исключительно к этому препарату. По данному признаку упомянутые изоляты сходны с референсными вариантами А/Solomon Islands/03/06 и В/Shandong/07/97, которые также более чувствительны к Тамифлю (ИК<sub>50</sub> = 3,40 и 9,31 мкг/мл соответственно). Менее чувствительными к Тамифлю были вирусы А/Атырау/17/18, А/Атырау/18/18 и А/Павлодар/19/18 (ИК<sub>50</sub> = от 7,23 до 25,38 мкг/мл).

В более высоких дозах подавлялись Ремантадином вирусы А/Алматы/04/18, А/Алматы/05/18, А/Павлодар/19/18, А/Павлодар/20/18, А/Алматы/05/19, А/Павлодар/09/19, А/Павлодар/11/19, А/СКО/13/19, А/ВКО/39/19, А/ЗКО/41/19, В/Алматы/06/18 и В/Алматы/07/18. ИК<sub>50</sub> Ремантадина для данных вирусов составила 12,60–25,55 мкг/мл. Штамм В/Алматы/08/18, аналогично эталону А/California/04/09, оказался резистентным к данному препарату. Три изолята (А/Атырау/17/18, А/Атырау/18/18 и А/Караганда/14/18), напротив, проявили большую чувствительность по отношению к Ремантадину (ИК<sub>50</sub> = 3,90, 3,49 и 13,23 мкг/мл), чем

**Таблица. Чувствительность казахстанских и референсных штаммов вирусов гриппа к химиопрепаратам (GMT±SD)**

Table. Sensitivity of Kazakhstan and reference influenza virus strains to chemotherapeutic agents (GMT±SD)

Вирус Virus	Ингибирующая концентрация препарата, мкг/мл Inhibitory concentration, µg/ml			
	Тамифлю Tamiflu	Ремантадин Remantadine	Арбидол Arbidol	Ингавирин Ingavirin
<b>Казахстанские штаммы</b> Kazakhstan strains				
<b>А/Алматы/04/18 (H1N1)</b> A/Almaty/04/18 (H1N1)	3,23±0,6	12,60±0,6	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Алматы/05/18 (H1N1)</b> A/Almaty/05/18 (H1N1)	1,38±0,9	12,88±0,8	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Караганда/14/18 (H1N1)</b> A/Karaganda/14/18 (H1N1)	1,90±0,6	3,94±1,0	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Атырау/17/18 (H1N1)</b> A/Atyrau/17/18 (H1N1)	7,23±0,5	3,90±0,3	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Атырау/18/18 (H1N1)</b> A/Atyrau/18/18 (H1N1)	12,98±0,5	3,49±0,3	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Павлодар/19/18 (H1N1)</b> A/Pavlodar/19/18 (H1N1)	25,38±1,5	13,23±2,8	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Павлодар/20/18 (H1N1)</b> A/Pavlodar/20/18 (H1N1)	0,70±1,0	25,50±3,0	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Алматы/01/19 (H1N1)</b> A/Almaty/01/19 (H1N1)	0,67±0,13	50,22±0,03	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Алматы/04/19 (H1N1)</b> A/Almaty/04/19 (H1N1)	3,11±0,40	42,01±8,13	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Алматы/05/19 (H1N1)</b> A/Almaty/05/19 (H1N1)	1,84±0,21	25,42±0,08	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Павлодар/09/19 (H1N1)</b> A/Pavlodar/09/19 (H1N1)	0,44±0,44	25,08±0,6	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Павлодар/11/19 (H1N1)</b> A/Pavlodar/11/19 (H1N1)	0,98±0,9	25,50±0,6	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/СКО/13/19 (H1N1)</b> A/SKO/13/19 (H1N1)	0,62±0,06	25,55±0,11	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Караганда/23/19 (H1N1)</b> A/Karaganda/23/19 (H1N1)	1,15±0,09	50,17±0,07	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/Караганда/24/19 (H1N1)</b> A/Karaganda/24/19 (H1N1)	1,92±0,07	50,26±0,03	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/ВКО/39/19 (H1N1)</b> A/VKO/39/19(H1N1)	0,97±0,05	25,52±0,11	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>А/ЗКО/41/19 (H1N1)</b> A/ZKO/41/19 (H1N1)	1,28±0,12	25,42±0,08	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>В/Алматы/06/18</b> B/Almaty/06/18	0,68±1,0	15,13±1,7	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	25,50±0,6
<b>В/Алматы/07/18</b> B/Almaty/07/18	2,04±1,1	25,38±1,0	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>В/Алматы/08/18</b> B/Almaty/08/18	1,22±1,2	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit



Вирус Virus	Ингибирующая концентрация препарата, мкг/мл Inhibitory concentration, µg/ml			
	Тамифлю Tamiflu	Ремантадин Remantadine	Арбидол Arbidol	Ингавирин Ingavirin
<b>Референсные штаммы</b> Reference strains				
<b>A/swine/Iowa/15/30 (Hsw1N1)</b>	6,51±0,1	6,75±0,2	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>A/swine/USA/1976/31(Hsw1N1)</b>	6,60±0,6	7,05±0,1	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>A/New Jersey/8/76 (H1N1)</b>	6,25±0,1	12,65±0,2	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>A/California/04/09 (H1N1) pdm</b>	3,50±0,02	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>A/Solomon Islands/03/06 (H1N1)</b>	3,40±0,02	6,4±0,02	<b>не ингибирует</b> does not inhibit	<b>не ингибирует</b> does not inhibit
<b>B/Shandong/07/97</b>	9,31±1,3	18,01±1,2	25,85±1,5	<b>не ингибирует</b> does not inhibit

**Примечание.** Указана концентрация препарата, вызывающая снижение репродукции вируса в развивающихся куриных эмбрионах в два раза.  
Note. Drug concentration causing 2-fold reduced virus reproduction in chicken embryos is indicated.

к Тамифлю ( $ИК_{50} = 12,98, 7,23$  и  $25,08$  мкг/мл соответственно). Вирус А/Караганда/14/18 оказался чувствительным и к Тамифлю ( $ИК_{50} = 1,90$  мкг/мл), и к Ремантадину ( $ИК_{50} = 3,94$  мкг/мл) аналогично эталонным вирусам (А/swine/Iowa/15/30, А/swine/USA/1976/31 и А/Solomon Islands/03/06).

К Арбидолу все исследованные вирусы оказались резистентными. К Ингавирину лишь один вирус (В/Алматы/06/18) оказался слабо чувствительным ( $ИК_{50} = 25,50$  мкг/мл).

Таким образом, при изучении чувствительности по отношению к этиотропным химиопрепаратам вирусов, циркулировавших в 2018–2019 гг., установлена гетерогенность популяции казахстанских штаммов среди вирусов гриппа А/Н1N1 и В.

## Обсуждение

Амантадин и Ремантадин ( $\alpha$ -метил-1-адамантанметиламин) являются препаратами строго направленного действия на вирусоспецифическую мишень, локализованную в трансмембранной области минорного поверхностного белка М2 вирусов гриппа типа А. Они необратимо ингибируют М2-белок и тем самым останавливают поток протонов через мембраны вирионов. Препараты адамантана, блокируя функции ионных каналов, нарушают процесс «раздевания» вируса [8, 22]. Ремантадин можно отнести к категории выдающихся препаратов. Открытый практически случайно, препарат оставался основным для лечения гриппа в те-

чение более 35 лет. Однако начиная с 1980 гг. эффективность его применения постепенно снижалась из-за появления резистентных форм вирусов [4, 12]. В литературе представлены данные многочисленных исследований, свидетельствующие о резистентности вариантов пандемического штамма А/Н1N1/2009 к препаратам адамантанового ряда [13, 19]. Результаты изучения чувствительности казахстанских штаммов по отношению к Ремантадину показали, что большее число вирусов, подобно эталонному штамму А/California/04/09pdm, проявили резистентность к данному препарату. В отличие от них штаммы А/Караганда/14/18, А/Атырау/17/18 и А/Атырау/18/18 оказались чувствительными к данному препарату.

Ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа А и В (Реленза, Тамифлю, Осельтамивир) для лечения гриппа применяются с 1999 г., когда была показана более чем 80%-ная эффективность препаратов [5, 13]. Нейраминидаза — фермент, контролирующий процессы почкования и высвобождения зрелых вирусных частиц от мембран инфицированных клеток путем отщепления остатков сиаловых кислот от олигосахаридов гемагглютинина. Кроме этого, нейраминидаза играет определенную роль в начальных стадиях проникновения вирусов гриппа в клетки, то есть в их инфицировании. Ингибиторы нейраминидазы 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 заболевания на 30–38% и на 67% снижает частоту вторичных осложнений гриппа. Препарат хорошо переносится больными и на 71% снижает смертность от осложнений у пожилых людей, относящихся к группе повышенного риска [4, 8]. В связи с этим ингибиторы нейраминидазы, в особенности Тамифлю, широко используются при лечении гриппа. Однако в последнее время появляются сведения о приобретении вирусами гриппа устойчивости к данному препарату [24, 27].

В проведенных исследованиях все штаммы вирусов гриппа А/Н1N1 и В, как референсные, так и казахстанские, показали чувствительность к Тамифлю. Препарат эффективно в низких значениях ИК<sub>50</sub> подавлял репродукцию на куриных эмбрионах почти всех вирусов, взятых в эксперимент, за исключением трех штаммов: А/Атырау/17/18, А/Атырау/18/18 и А/Павлодар/19/18, которые можно охарактеризовать как среднечувствительные по отношению к данному препарату.

Помимо препаратов прямого противовирусного действия, в России с той же целью используются вещества, обладающие комбинированным механизмом активности [17]. Одним из эффективных российских противовирусных препаратов для лечения гриппа и других ОРВИ считается Арбидол (Умифеновир) [4]. В литературе встречаются упоминания об эффективности Арбидола по отношению к вирусам гриппа и отсутствию резистентных к нему штаммов [7]. Препарат действует на ранних стадиях репродукции вируса. Механизм действия Арбидола заключается в индукции конформационных изменений поверхностного белка гемагглютинаина, ведущих к нарушению слияния вирусной липидной оболочки с мембранами эндосом, необходимое для высвобождения вирусного нуклеокапсида и начала транскрипции вирусного генома [16]. Другой препарат этого класса —

Ингавирин — является ингибитором олигомеризации белка NP вирусов гриппа [9, 17]. Однако есть мнение, что его терапевтическая эффективность обусловлена не прямым вирус-специфическим действием, а иными фармакологическими эффектами. В частности, Ингавирин обладает выраженным противовоспалительным действием [4]. Вопреки имеющимся данным об эффективности применения Арбидола и Ингавирина для лечения гриппа, в своем исследовании нам не удалось выявить их ингибирующего действия в отношении казахстанских вирусов гриппа, взятых в эксперимент.

В последнее время появляются литературные данные об 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 [14]. Устойчивость вирусов гриппа к противовирусным препаратам обусловлена мутациями в том вирусном белке, который является мишенью для действия препарата [10, 23] и развивается при многократном его использовании [4, 18].

## Выводы

При изучении чувствительности казахстанских штаммов вируса гриппа А/Н1N1 и В, циркулировавших в 2018–2019 гг., к противовирусным препаратам установлена гетерогенность популяции по этому признаку. В отношении коммерческого противогриппозного препарата Тамифлю все штаммы проявили чувствительность. Резистентность к Ремантадину выявлена у большего числа казахстанских вирусов (кроме А/Караганда/14/18, А/Атырау/17/18 и А/Атырау/18/18), к Арбидолу и Ингавирину — у всех вирусов.

Полученные результаты указывают на необходимость выявления лекарственно-устойчивых вариантов вирусов гриппа, что требует проведения постоянного эпидемиологического надзора.

## Список литературы/References

- ВОЗ. Грипп [WHO. Influenza (In Russ.)] URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- ВОЗ. Грипп. Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями. [WHO. Influenza. Managed Infections Surveillance Standards. (In Russ.)] URL: [http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza\\_surveillance\\_manual/en](http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en)
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Ю.А. Данилова. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glantz S. Biomedical statistics. Translated by Yu.A. Danilov. Moscow: Practice, 1998. 459 p. (In Russ.)]
- Грипп А/Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция. Под ред. О.И. Киселева, В.П. Малого, В.В. Зарубаева. [Influenza A/H1N1 as a typical emergent infection. Ed. by O.I. Kiselev, V.P. Malyi, V.V. Zarubae. (In Russ.)] URL: <http://www.infomedik.info/med/a21022601.htm>
- Грипп: эпидемиология, клиника, профилактика. Грипп — взгляд вирусолога и лечащего врача. Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. М.: МИА, 2012. 496 с. [Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Ed. by O.I. Kiselev, L.M. Tsybalova, V.I. Pokrovsky. Moscow: Medical Information Agency, 2012. 496 p. (In Russ.)]
- Деева Э.Г., Мельникова Т.И. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. № 4. С. 37–43. [Deeva E.G., Melnikova T.I. Antiviral drugs for the prevention and treatment of influenza. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2009, no. 4, pp. 37–43. (In Russ.)]

7. Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Сологуб Т.В., Киселев О.И. Химиопрепараты для лечения гриппа — современное состояние // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 5. С. 26–32. [Deeva E.G., Melnikova T.I., Sologub T.V., Kiselev O.I. Antiviral drugs for influenza treatment — current status. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2013, no. 5, pp. 26–32. (In Russ.)]
8. Еропкин М.Ю., Брюзжикова Т.С., Гудкова Т.М., Коновалова Н.И., Смирнова М.Ю., Соловский М.В. Синтез и биологическая активность водорастворимых полимерных комплексов Арбидола // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43, № 10. С. 37–31. [Eropkin M.Yu., Bryazhnikova T.S., Gudkova T.M., Konovalova N.I., Solovskii M.V., Smirnova M.Yu. Synthesis and biological activity of water-soluble polymer complexes of arbidol. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Chemical and Pharmaceutical Journal*, 2009, vol. 43, no. 10, pp. 37–31. (In Russ.)]
9. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб.: Фолиант, 2007. 256 с. [Zheleznikova G.F., Ivanova V.V., Monakhova N.E. Variants of immunopathogenesis of acute infections in children. *St. Petersburg: Foliant*, 2007. 256 p. (In Russ.)]
10. Зарубаев В.В., Анфимов П.М., Штро А.А., Гаршинина А.В., Мелешкина И.А., Карпинская Л.А., Козелецкая К.Н., Киселев О.И. Разработка новых препаратов против вируса гриппа на основе синтетических и природных соединений // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57, № 6. С. 30–36. [Zarubaev V.V., Anfimov P.M., Shtro A.A., Garshinina A.V., Meleshkina I.A., Karpinskaya L.A., Kozeletskaya K.N., Kiselev O.I. Development of novel drugs against influenza virus based on synthetic and natural compounds. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2012, vol. 57, no. 6, pp. 30–36. (In Russ.)]
11. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., Ленева И.А., Селькова Е.П., Осипова Е.А., Обухов А.А., Надоров С.А., Куликова Е.В. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного placebo контролируемого исследования АРБИТР // Терапевтический архив. 2015. № 1. С. 88–96. [Kiselev O.I., Maleev V.V., Deeva E.G., Leneva I.A., Selkova E.P., Osipova E.A., Obukhov A.A., Nadorov S.A., Kulikova E.V. Clinical efficacy of Arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2015, no. 1, pp. 88–96. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh201587188-96
12. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Небольсин В.Е. Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2) // Антибиотики и химиотерапия. 2008. Т. 53, № 7–8. С. 27–30. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P., Nebolsin V.E. Therapeutic efficacy of Ingavirin®, a new russian formulation against influenza A virus (H3N2). *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 2008, vol. 53, no. 7–8, pp. 27–30. (In Russ.)]
13. Романовская А.А., Дурьманов А.М., Шаршов К.А., Зайковская А.В., Сулопаров И.М., Шестопалов А.М., Ленева И.А., Дроздов И.Г. Изучение чувствительности вирусов гриппа А (H1N1), вызвавших заболевания в апреле–мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток МДСК // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54, № 5–6. С. 41–47. [Romanovskaya A.A., Durymanov A.M., Sharshov K.A., Zaikovskaya A.V., Susloparov I.M., Shestopalov A.M., Leneva I.A., Drozdov I.G. Investigation of susceptibility of influenza viruses A (H1N1), the cause of infection in humans in april–may 2009, to antivirals in MDCK cell culture. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 2009, vol. 54, no. 5–6, pp. 41–47. (In Russ.)]
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. М.: ОАО «Издательство “Медицина”», 2005. 832 с. [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Ed. by R.U. Khabriev. *Moscow: Medicine Publishing House*, 2005. 832 p. (In Russ.)]
15. Соболев И.А., Романовская А.А., Курская О.Г., Дурьманов А.Г., Шестопалов А.М., Ильичева Т.Н. Чувствительность вирусов гриппа А (сезон 2008–2009 гг.) к противовирусным препаратам // Вестник НГУ. Серия «Биология, клиническая медицина». 2011. Т. 9, № 3. С. 13–19. [Sobolev I.A., Romanovskaya A.A., Kurskaya O.G., Durymanov A.G., Shestopalov A.M., Ilyicheva T.N. The sensitivity of influenza viruses (season 2008–2009) to antiviral drugs. *Vestnik NGU. Seriya “Biologiya, klinicheskaya medicina” = Bulletin of NSU. “Biology, Clinical Medicine” Series*, 2011, vol. 9, no. 3, pp. 13–19. (In Russ.)]
16. Федякина И.Т., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Ленева И.А., Гудова Н.В., Кондратьева Т.В., Львов Д.К. Изучение чувствительности пандемических вирусов гриппа А 2009 H1N1 и высоковирулентных вирусов гриппа птиц А (H5N1) к противогриппозным химиопрепаратам // Антибиотики и химиотерапия. 2011. Т. 56, № 3–4. С. 3–9. [Fedyakina I.T., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Leneva I.A., Gudova N.V., Kondratieva T.V., Lvov D.K. Susceptibility of pandemic influenza virus A 2009 H1N1 and highly pathogenic avian influenza virus A H5N1 to anti-influenza agents in cell culture. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 2011, vol. 56, no. 3–4, pp. 3–9. (In Russ.)]
17. Шмелева Н.П., Грибкова Н.В., Яцышина С.Б., Миненко А.Н. Чувствительность к ремантадину и озелтамивиру вирусов гриппа А, изолированных на территории Республики Беларусь // Военная медицина. 2008. № 4. С. 95–98. [Shmeleva N.P., Gribkova N.V., Yatsyshina S.B., Minenko A.N. Sensitivity to remantadine and oseltamivir of influenza A viruses isolated on the territory of the Republic of Belarus. *Voennaya meditsina = Military Medicine*, 2008, no. 4, pp. 95–98. (In Russ.)]
18. Beigel J., Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antivir. Res.*, 2008, no. 78, pp. 91–102. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.01.003
19. Choi W., Yang I., Kim S., Lee N., Kwon M., Lee J., Kang C. The Emergence of oseltamivir-resistant seasonal influenza A (H1N1) virus in Korea during the 2008–2009 season. *Osong Public Health Res. Perspect.*, 2011, vol. 2, no 3, pp. 178–185. doi: 10.1016/j.phrp.2011.11.042
20. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006, vol. 5, no. 12, pp. 1015–1025. doi: 10.1038/nrd2175
21. Gregory V., Bennett M., Orkhan M.H., Al Hajjar S., Varsano N., Mendelson E., Zambon M., Ellis J., Hay A., Lin Y.P. Emergence of influenza A H1N2 reassortant viruses in the human population during 2001. *Virology*, 2002, vol. 300, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1006/viro.2002.1513
22. 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, no. 11, pp. 3021–3024. doi: 10.1002/j.1460-2075.1985.tb04038.x

23. Korotetsky I.S., Zubenko N.V., Shvidko S.V. Genetic changes in influenza A virus genes responsible for formation of drug resistance phenotype. *J. Hum. Virol. Retrovirol.*, 2016, vol. 3, no. 4: 00098. doi: 10.15406/jhvrv.2016.03.00098
24. Nakazawa M., Kadowaki S.E., Watanabe I., Kadowaki Y., Takei M., Fukuda H. PA subunit of RNA polymerase as a promising target for anti-influenza virus agents. *Antiviral. Res.*, 2008, no. 78, pp. 194–201. doi: 10.1016/j.antiviral.2007.12.010
25. Reed L., Muench H. A simple method of estimation fifty percent and pints. *J. Amer. Hyg.*, 1938, vol. 27, no. 3, pp. 493–497. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a118408
26. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva: WHO Press, 2011. 153 p.
27. WHO. Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir — 2008/2009 influenza season, northern hemisphere. WHO, 2009. 4 p.
28. Xu X. International circulation of human influenza A (H1N2) reassortant viruses during the 2001-2002 influenza season. *J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 186, no. 10, pp. 490–493. doi: 10.1086/344738

---

**Авторы:**

**Глебова Т.И.**, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», г. Алматы, Казахстан;  
**Кливлеева Н.Г.**, к.б.н., зав. лабораторией биохимии вирусов ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», г. Алматы, Казахстан;  
**Лукманова Г.В.**, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», г. Алматы, Казахстан;  
**Сактаганов Н.Т.**, научный сотрудник лаборатории биохимии вирусов ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», г. Алматы, Казахстан;  
**Баймухаметова А.М.**, лаборант лаборатории биохимии вирусов ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», г. Алматы, Казахстан.

**Authors:**

**Glebova T.I.**, PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Viral Biochemistry, Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan;  
**Klivleyeva N.G.**, PhD (Biology), Head of the Laboratory of Viral Biochemistry, Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan;  
**Lukmanova G.V.**, Leading Researcher, Laboratory of Viral Biochemistry, Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan;  
**Saktaganov N.T.**, Researcher, Laboratory of Viral Biochemistry, Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan;  
**Baimukhametova A.M.**, Assistant, Laboratory of Viral Biochemistry, Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan.

---

Поступила в редакцию 03.06.2020  
Принята к печати 30.05.2021

Received 03.06.2020  
Accepted 30.05.2021