

ISSN 2224-5308

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ

Х А Б А Р Л А Р Ы

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА
СЕРИЯСЫ**



**СЕРИЯ
БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ**



**SERIES
OF BIOLOGICAL AND MEDICAL**

5 (311)

**ҚЫРКҮЙЕК – ҚАЗАН 2015 ж.
СЕНТЯБРЬ – ОКТЯБРЬ 2015 г.
SEPTEMBER – OCTOBER 2015**

**1963 ЖЫЛДЫҢ ҚАҢТАР АЙЫНАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ИЗДАЕТСЯ С ЯНВАРЯ 1963 ГОДА
PUBLISHED SINCE JANUARY 1963**

**ЖЫЛЫНА 6 РЕТ ШЫҒАДЫ
ВЫХОДИТ 6 РАЗ В ГОД
PUBLISHED 6 TIMES A YEAR**

АЛМАТЫ, ҚР ҰҒА
АЛМАТЫ, НАН РК
ALMATY, NAS RK

Б а с р е д а к т о р

ҚР ҰҒА академигі

Ж. А. Арзықұлов

Р е д а к ц и я а л қ а с ы:

биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Айтхожина Н.А.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Байгулин И.О.** (бас редактордың орынбасары); биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Берсімбаев Р.И.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаева Н.К.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Күзденбаева Р.С.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Рахышев А.Р.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Ақшолақов С.К.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Алшынбаев М.К.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Березин В.Э.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Ботабекова Т.К.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Қайдарова Д.Р.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Огарь Н.П.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рахыпбеков Т.К.**

Р е д а к ц и я к ең е с і:

Абжанов Архат (Бостон, АҚШ); **Абелев С.К.** (Мәскеу, Ресей); **Лось Д.А.** (Мәскеу, Ресей); **Бруно Луненфелд** (Израиль); доктор, проф. **Харун Парлар** (Мюнхен, Германия); философия докторы, проф. **Стефано Перни** (Кардиф, Ұлыбритания); **Саул Пуртон** (Лондон, Ұлыбритания); **Сапарбаев Мурат** (Париж, Франция); **Сарбассов Дос** (Хьюстон, АҚШ); доктор, проф. **Гао Энджун** (Шэньян, ҚХР)

Главный редактор

академик НАН РК

Ж. А. Арзыкулов

Редакционная коллегия:

доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Н.А. Айтхожина**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **И.О. Байтулин** (заместитель главного редактора); доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Р.И. Берсимбаев**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Н.К. Бишимбаева**; доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Р.С. Кузденбаева**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **А.Р. Рахисhev**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **С.К. Акшулаков**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.К. Алчинбаев**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Э. Березин**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.К. Ботабекова**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Д.Р. Кайдарова**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Н.П. Огарь**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.К. Рахыпбеков**

Редакционный совет:

Абжанов Архат (Бостон, США); **С.К. Абелев** (Москва, Россия); **Д.А. Лось** (Москва, Россия); **Бруно Луненфельд** (Израиль); доктор, проф. **Харун Парлар** (Мюнхен, Германия); доктор философии, проф. **Стефано Перни** (Кардиф, Великобритания); **Саул Пуртон** (Лондон, Великобритания); **Сапарбаев Мурат** (Париж, Франция); **Сарбассов Дос** (Хьюстон, США); доктор, проф. **Гао Энджун** (Шэньян, КНР)

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская». ISSN 2224-5308

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 №5546-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год

Тираж: 300 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28, ком. 219, 220, тел. 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2015

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

Editor in chief

Zh.A. Arzykulov,
academician of NAS RK

Editorial board:

N.A. Aitkhozhina, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **I.O. Baitulin**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK (deputy editor); **R.I. Bersimbayev**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **N.K. Bishimbayeva**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **R.S. Kuzdenbayeva**, dr. med. sc., prof., academician of NAS RK; **A.R. Rakhishev**, dr. med. sc., prof., academician of NAS RK; **S.K. Akshulakov**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **M.K. Alchinbayev**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **V.E. Berezin**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **T.K. Botabekova**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **D.R. Kaidarova**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **N.P. Ogar**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **T.K. Rakhypbekov**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK

Editorial staff:

Abzhanov Arkhat (Boston, USA); **S.K. Abelev** (Moscow, Russia); **D.A. Los** (Moscow, Russia); **Bruno Lunenfeld** (Israel); **Harun Parlar**, dr., prof. (Munich, Germany); **Stefano Perni**, dr. phylos., prof. (Cardiff, UK); **Saparbayev Murat** (Paris, France); **Saul Purton** (London, UK); **Sarbassov Dos** (Houston, USA); **Gao Endzhun**, dr., prof. (Shenyang, China)

News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.
ISSN 2224-5308

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 5546-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 300 copies

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

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2015

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

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 311 (2015), 27 – 35

**ANTIFLU ACTION OF THE DRUG FS-1
IN EXPERIMENT WITH CHICKENS****M. E. Kulmanov, L. N. Ivanova, N. N. Sokolova,
I. S. Korotetskiy, B. F. Kerimzhanova, A. I. Ilin.**JSC “Scientific Center for Anti-Infectious Drugs”, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: scaid@mail.ru**Keywords:** acute toxicity, antiviral activity, preventive and therapeutic action.

Abstract. The work presents results of own studies on antiviral activity of the new synthesized medical substance FS-1 in the chicken model in experimental influenza infection by strain A/FPV/Rostock/34. The estimation of medical substance toxicity FS-1. It was established that the medical substance FS-1 in a concentration of 2.916 mg/kg of the active substance has an acute toxicity when administered subcutaneously, causing the death of 60 % of the animals, and after oral administration, this concentration causes the death of 40 % of the chickens. Hereby, the concentration of 2.916 mg/kg of active compound is dose LD₅₀, necessary for calculating the concentrations used in the experiment to determine the antiviral activity of the medical substance FS-1. Evaluation of the antiviral activity was performed on survival by passaging the MDCK cells culture of material from experimental animals and determining the presence of the virus in the supernatant in the haemagglutination test. The obtained results of the studies showed that the use of a medical substance FS-1 at a concentration of 1.458 mg/kg of the active substance has a therapeutic activity and expressed prophylactic efficacy (0.290 mg/kg) against influenza virus A, in comparison with the commercial antiviral drug rimantadine.

УДК 615.281.8

**АНТИГРИППОЗНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ВЕЩЕСТВА ФС-1 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЦЫПЛЯТАХ****М. Е. Кулманов, Л. Н. Иванова, Н. Н. Соколова,
И. С. Коротецкий, Б. Ф. Керимжанова, А. И. Ильин**

АО «Научный центр противоиных препаратов», Алматы, Казахстан

Ключевые слова: острая токсичность, антивирусная активность, профилактический и терапевтический эффект.

Аннотация. В работе представлены результаты исследований по изучению антивирусного действия нового синтезированного лекарственного средства ФС-1 на модели цыплят при экспериментальной гриппозной инфекции. Установлено в опытах *in vivo*, что ФС-1 при пероральном применении обладает малой токсичностью, выраженным профилактическим действием в отношении вируса гриппа А/FPV/Rostock/34 и высокой терапевтической активностью в сравнении с коммерческим антивирусным препаратом ремантадин.

Введение. Грипп и острые респираторные инфекции на сегодняшний день остаются лидирующими в мире среди других инфекционных заболеваний. Вирус гриппа вызывает ежегодные эпидемии, во время которых, поражает от 5 до 15 % населения земного шара, и уносит от 250 000 до 500 000 жизней в год [1-3]. Ученые сегодня активно изучают вирус гриппа, выделяя несколько подтипов, которые особенно опасны для людей в эпидемическом плане.

Вирус гриппа типа А – поражает человека и некоторых животных (свиньи, хорьки, лошади, птицы). Именно этот тип вызывает эпидемии и пандемии средней и сильной тяжести.

Вирус гриппа В – встречается исключительно у людей, чаще у детей. Данный тип не вызывает эпидемий и пандемий, в основном это локальные вспышки заболевания.

Вирус гриппа типа С – на сегодняшний день практически не изучен. Известно, что он также, как вирус типа В, поражает только человека и не вызывает заболевания сильной тяжести. Его симптомы обычно проявляются слабо, либо не проявляются вовсе. Подвержены заражению в основном дети из-за ослабленного иммунитета. Чаще всего вспышки этого типа вируса совпадают с эпидемиями, вызванными типом А [4].

По данным Федерального Центра гриппа РФ, во время ежегодных эпидемий доля гриппозной инфекции и его осложнений в общей смертности составляет до 40 % случаев. Как в США, так и в России, большинство смертельных исходов приходится на пациентов в возрасте старше 65 лет и детей в возрасте до 2 лет (35 % случаев), причем этот показатель превышает смертность среди взрослых в десятки раз. Это связано с тем, что у маленьких детей полностью отсутствует иммунитет против гриппа, поскольку в возрасте 2 лет ребенок мог ни разу не переболеть этой инфекцией.

По данным ВОЗ за период с 20.04.2014 по 03.05.2014 в 81 стране мира было лабораторно подтверждено 3739 случаев гриппа, из них 45,4 % составил грипп А и 54,6 % – грипп В. При субтипировании вирусов гриппа типа А в 31,2 % случаев был идентифицирован вирус гриппа А/Н1N1/pdm09, в 68,8 % – вирус гриппа А/Н3N2/. Из 55 изученных вирусов гриппа типа В 49 (89,1 %) штаммов были отнесены к линии Ямагата и 6 (10,9 %) штаммов – к Викторианской линии [2-5].

По данным эпиднадзора в Республике Казахстан ежегодно регистрируется от 1 до 1,5 млн. случаев заболеваний вирусом гриппа и ОРВИ.

С начала эпидемиологического сезона (с 1 октября 2014 года) в Республике Казахстан зарегистрировано 240 859 случаев ОРВИ, основную долю заболевших (71 %) составляют дети до 14 лет. Зарегистрировано 43 случая заболевания гриппом. По состоянию на 12 января 2015 года установлена циркуляция вируса гриппа А1, А3 и типа В в Актюбинской, Атырауской, Мангистауской, Северо-Казахстанской, Южно-Казахстанской областях и в городах Алматы и Астана [6].

Вирус понижает устойчивость и сопротивляемость организма, провоцирует латентно протекающие заболевания и приводит к обострению хронических инфекций, такие как пневмония, бронхиты, осложнения со стороны нервной и сердечнососудистой систем [7], а также вирус гриппа становится причиной роста случаев выкидышей, преждевременных родов, мертворождений и врожденных пороков развития плода [8-10].

Сегодня учеными разработано большое количество противовирусных препаратов. Однако эти препараты эффективны только на ранних стадиях заражения. Некоторые при частом применении вызывают привыкание, которое усугубляется проявлением многочисленных побочных эффектов.

Вместе с тем вирус гриппа проявляет уникальную способность к изменению антигенной структуры, в результате чего применяемые противовирусные препараты становятся неэффективными в терапии заболевания.

Антигенная изменчивость вызывает изменение фенотипа, при этом появляются штаммы вируса с новым антигенным подтипом соответствующего белка [11-13]. Подобные штаммы вируса вызывают ежегодные эпидемии гриппа. Одновременная циркуляция различных типов и подтипов вирусов гриппа и других респираторных заболеваний создает трудности в разработке этиотропной терапии. За последние годы значительно расширился поиск противовирусных препаратов широкого спектра [14, 15].

В лечении и профилактике данной инфекции используют также неспецифические противовирусные препараты, такие как: интерферон и индуктор интерферона; иммуноглобулины. Следует отметить, что данные препараты обладают узким спектром действия и только против штаммов вируса гриппа типа А для профилактики и раннего лечения инфекции. Уже к пятому дню инфекции у больного формируется резистентность и данные препараты становятся неэффективными. В связи с тем, что вирус гриппа постоянно изменяется на сегодняшний день радикальных средств для лечения гриппа нет. Существует две группы противовирусных препаратов, обладающих специфическим противовирусным действием с доказательной клинической эффективностью:

- амантадин, ремантадин и их аналоги;
- занамивир, озелельтамивир [16-19].

Однако, несмотря на всемирные усилия по созданию средств химиотерапии и вакцин, пандемия, вызванная вирусом гриппа А/Н1N1/pdm/2009, показала крайнюю ограниченность и недостаточную эффективность данных препаратов.

Целью настоящей работы являлось определение токсических свойств и изучение противовирусной активности лекарственного средства ФС-1 на модели гриппозной инфекции в организме цыплят.

Материалы и методы исследования

Для изучения противовирусной активности использовали лекарственное средство ФС-1 [20].

Контролем для сравнения в исследованиях служил противовирусный препарат ремантадин, производство «Olain Farm».

Тест – системой для определения острой токсичности являлись 7-дневные цыплята в количестве 170 голов, прошедшие акклиматизационный период, согласно рекомендациям OECD (Guidelines for the testing of chemicals. 223 Avian Acute Oral Toxicity test) по тестированию химических соединений. Использовали два способа введения исследуемого средства ФС-1: подкожный и пероральный в объеме по 0,1 мл. Срок наблюдения составил 14 дней. Для оценки острой токсичности исследуемого препарата ФС-1 использовали семь разведений: 1:2,5 соответствует 2,916 мг/кг, 1:5 соответствует 1,458 мг/кг, 1:10 соответствует 0,725 мг/кг, 1:20 соответствует 0,363 мг/кг, 1:40 соответствует 0,181 мг/кг, 1:80 соответствует 0,091 мг/кг, 1:160 соответствует 0,045 мг/кг. В качестве контроля служили цыплята, которые не получали препарат.

Определение противовирусного (профилактического и терапевтического) действия ФС-1 в эксперименте на цыплятах проводили согласно руководству по доклиническому исследованию (Миронов А.Н. 2007 г, с 525-563).

Изучение профилактической активности проводили на цыплятах однодневных весом 50-60 мг, обоего пола, не имеющие антитела к вирусу гриппа А. Всего использовано 70 голов цыплят, которые были распределены на 5 групп по 14 голов в каждой. Цыплятам первой группы – перорально вводили средство ФС-1 в дозе 0,290 мг/мл активного вещества в течение 7 дней.

Цыплятам второй группы – перорально вводили средство ФС-1 в дозе 0,583 мг/мл активного вещества в течение 7 дней.

Цыплятам третьей группы – перорально вводили средство ФС-1 в дозе 1,458 мг/мл активного вещества в течение 7 дней.

Цыплятам четвертой группы (контрольной) вводили перорально противовирусный препарат ремантадин в дозе 8,330 мг/кг в течение 7 дней.

На 7-ой день провели заражение интраназально всех цыплят в дозе 100 ЭИД₅₀/ 0,1 мл на цыпленка под легким эфирным наркозом. В эксперименте использовали вирус гриппа птиц штамм А/FPV/Rostock/34 предоставленный лабораторией экологии вирусов ИМиВ МОНРК.

Цыплята пятой группы (контрольной) оставались зараженными без приема препарата.

За экспериментальными животными вели наблюдение в течении 14 дней. Эффективность профилактического действия лекарственного средства ФС-1 учитывали двумя способами:

- по количеству выживших животных по формуле:

$$\% \text{ выживания} = \frac{N_1}{N} \times 100\% ,$$

где N - количество выживших животных; N₁ - общее количество животных в группе; - по оценке остаточного вируса путем титрования патологоанатомического материала на культуре клеток MDCK. Результаты титрования выявляли в реакции гемагглютинации (РГА) по стандартной методике [21].

Определение противовирусного терапевтического действия ФС-1 проведены также в эксперименте на цыплятах. Всего использовано 70 цыплят весом 50-60 мг, обоего пола, не имеющие антитела к вирусу гриппа А и распределены на 5-ть групп по 14 голов в каждой. Все цыплята с 1-ой по 4 -ой группы были заражены вирусом гриппа А/FPV/Rostock/34 в дозе 100 ЭИД₅₀/0,1 мл на

цыпленка. Через 24 часа после заражения было начато лечение цыплят путем перорального введения лекарственного средства ФС-1. Цыплятам 1 группы вводили лекарственное средство ФС-1 в дозе 0,290 мг/мл активного вещества в течение 7 дней.

Цыплятам 2 группы - перорально вводили средство ФС-1 в дозе 0,583 мг/мл активного вещества в течение 7 дней.

Цыплятам 3 группы - перорально вводили средство ФС-1 в дозе 1,458 мг/мл активного вещества в течение 7 дней.

Цыплятам 4 группы (контрольной) вводили перорально противовирусный препарат ремантадин в дозе 8,330 мг/кг в течение 7 дней.

Цыплята 5 группы (контрольной) оставались зараженными без приема препарата. За экспериментальными животными вели наблюдение в течении 14 дней от начала эксперимента.

Животные содержались в клетках с подстилкой из бумаги, предварительно выдержанной под воздействием УФ лучей. Подстилка менялась 2 раза в день. Условия содержания животных соответствовали общепринятым нормам – температура окружающей среды составила (21±2) °С, влажность (50±10) %, искусственный световой режим (12:12). Для цыплят был подобран рацион, включающий преимущественно коммерческий стартовый комбикорм для птиц с добавлением вареных куриных яиц. Кормление животных проводили 4 раза в день, в одно и те же время суток. Водой свободный.

Эффективность терапевтического действия учитывали по количеству выживших животных по описанной выше формуле и по оценке остаточного вируса в реакции гемагглютинации, как описано выше.

Результаты проведенных исследований подвергали статистической обработке с помощью программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

С целью определения максимальных концентраций, не обладающих токсическими свойствами, проведено изучение острой токсичности лекарственного средства ФС-1. Для оценки острой токсичности использовали недельных цыплят. Каждая экспериментальная группа содержала по 10 цыплят. Были приготовлены серийные разведения препарата ФС-1 в дозах: 2,916 мг/кг, 1,458 мг/кг; 0,725 мг/кг; 0,363 мг/кг; 0,181 мг/кг; 0,091 мг/кг; 0,045 мг/кг из расчета на кг веса живой массы. ФС-1 вводили в объеме 0,1 мл двумя способами: подкожно и перорально. В качестве негативного контроля использовали цыплят, которым вводили физиологический раствор. Обобщенные данные опытов приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Острая токсичность лекарственного средства ФС-1 в эксперименте на цыплятах

Наименование препарата	Номер группы	Кол-во животных, шт.	Способ введения	Концентрация активного вещества ФС-1, мг/кг	Количество павших цыплят, шт.
ФС-1	1	10	per os	2,916	4 (40 %)
		10	подкожно		6 (60 %)
	2	10	per os	1,458	0
		10	подкожно		1 (10 %)
	3	10	per os	0,725	0
		10	подкожно		1 (10 %)
	4	10	per os	0,363	0
		10	подкожно		1 (10 %)
	5	10	per os	0,181	0
		10	подкожно		0
	6	10	per os	0,091	0
		10	подкожно		0
	7	10	per os	0,045	0
		10	подкожно		0
Ремантадин	8	10	per os	16,7	5 (50 %)
		10	подкожно	16,7	8 (80 %)
Контроль	9	10	–	–	0

Из данных представленных в таблице 1 видно, что при подкожном способах введения лекарственное средство ФС-1 в концентрации 2,916 мг/кг активного вещества обладает острой токсичностью 60 %. Клиническая картина интоксикации животных после введения смертельной дозы ФС-1 равной 2,916 мг/кг активного вещества проявлялась в виде нарушения координации движения, шатающейся походки взъерошенности перьевого покрова, отказа от пищи.

Среднетоксичные свойства установлены при подкожном введении средства ФС-1 в концентрациях от 0,363 до 1,458 мг/кг активного вещества.

В тоже время токсичная концентрация противовирусного препарата ремантадина, вызывающая гибель 50 % цыплят была зафиксирована в дозе 16,7 мг/кг при пероральном способе введения. Отсюда для дальнейшего эксперимента была выбрана одна концентрация ремантадина, равная 8,330 мг/мл и соответствующая 1/2 LD₅₀.

Проведенные исследования острой токсичности показали, что для ФС-1 – доза LD₅₀ составила 2,916 мг/мл активного вещества при пероральном введении.

Изучение антивирусной активности средства ФС-1 проводили, как было отмечено выше на семидневных цыплятах весом 50-60 г. Лекарственное средство ФС-1 использовали в трех концентрациях 0,290 мг/мл активного вещества, соответствующего 1/10 LD₅₀; 0,583 мг/мл активного вещества, соответствующего 1/5 LD₅₀; 1,458 мг/мл активного вещества соответствующего 1/2 LD₅₀. Вирус гриппа птиц штамм A/FPV/Rostock/34 размножали на 9 суточных куриных эмбрионах путем введения 0,2 мл вируса в аллантоисную полость. Зараженные эмбрионы инкубировали, в термостате в течение 48 часов при 37 °С. Аллантоисную жидкость собирали в отдельные пробирки с последующим титрованием в реакции гемагглютинации (РГА).

Определение профилактического эффекта в однократном ежедневном введении перорально средства ФС-1 в течение 7 дней в трех концентрациях:

1 группа: 0,290 мг/мл соответствующего 1/10 LD₅₀ активного вещества;

2 группа: 0,583 мг/мл 1/5 LD₅₀, активного вещества;

3 группа: 1,458 мг/мл 1/2 LD₅₀ активного вещества.

4 группе цыплят в качестве сравнения вводили перорально коммерческий препарат ремантадин в концентрации 8,330 мг/кг 1/2 от LD₅₀.

5 группа – контрольная. Цыплята были заражены вирусом гриппа птиц и не получали препараты. Под легким эфирным наркозом введено в носовые ходы цыплят по 0,1 мл аллантоисной жидкости, содержащей 100 LD₅₀ вируса гриппа птиц A/FPV/Rostock/34.

На 7-ой день всех цыплят с 1-ой по 4-ую группы заразили вирусом гриппа в дозе 100 ЭИД₅₀/0,1 мл на цыпленка под легким эфирным наркозом. Наблюдение вели в течение 7 дней после заражения.

Результаты исследования профилактического эффекта суммированы в таблице 2.

Таблица 2 – Профилактический эффект ФС-1 на модели вируса гриппа штамм A/FPV/Rostock/34

№ группы	Наименование препарата	Концентрация активного вещества, мг/кг	Число павших цыплят / общее количество цыплят, гол	% выживших
1	ФС-1	1,458	0/14	100
2	ФС-1	0,583	0/14	100
3	ФС-1	0,290	0/14	100
4	Ремантадин	8,330	10/14	28
5	Контроль зараженные цыплята	–	14/14	0

Из таблицы 2 видно, что индекс защиты зараженных цыплят после приема профилактической дозы ФС-1 в концентрациях 0,290 мг/мл, 0,583 мг/мл и 1,458 мг/мл активного вещества составил 100 %. В то же время после приема коммерческого препарата ремантадина индекс защиты цыплят от инфекции составил только 28 %. Все контрольные цыплята зараженные вирусом, не получавшие препараты погибли (100 % смертность).

После 7 дней наблюдения все цыплята опытных групп были подвергнуты эвтаназии эфирным наркозом. Проводили патологоанатомическое вскрытие, взятие материала для лабораторных исследований. Проведено титрование органов на культуре клеток MDCK с целью выявления остаточного вируса гриппа. Наличие или отсутствие вируса подтверждали путем постановки реакции гемагглютинации. Установлено, что титр в РГА остаточного вируса положительного контроля (зараженные и не леченые цыплята) составил 8,0 log. Все исследуемые дозы ФС-1 полностью подавляют репродукцию вируса гриппа. У цыплят зараженных вирусом и получавших препарат ремантадин в концентрации 8,330 мг/мл подавление репродукции вируса составило на 2,0 log ниже 8,0 log положительного контроля.

Таким образом, полученные результаты показали, что лекарственное средство ФС-1 проявляет выраженную профилактическую эффективность в концентрациях 0,290 мг/мл; 0,583 мг/мл и 1,458 мг/мл активного вещества против вируса гриппа у зараженных цыплят.

Терапевтическую эффективность лекарственного средства ФС-1 изучали на модели экспериментального гриппа птиц в организме цыплят, вызванного путем перорального заражения вирусом гриппа А штамм А/FPV/Rostock/34.

Цыплят всех групп заразили вирусом гриппа А штамм А/FPV/Rostock/34 в дозе 100 ЭИД₅₀/0,1 мл на цыпленка. Через 24 часа после заражения цыплятам 1-ой группы вводили лекарственное средство ФС-1 в дозе 0,290 мг/кг активного вещества.

Цыплятам второй группы вводили лекарственное средство ФС-1 в дозе 0,583 мг/кг активного вещества;

Цыплятам третьей группы вводили лекарственное средство ФС-1 в дозе 1,458 мг/кг активного вещества.

Цыплятам четвертой группы вводили перорально коммерческий препарат ремантадин в концентрации 8,330 мг/кг 1/2 от LD₅₀.

Цыплята пятой группы были заражены вирусом, но не получали препаратов.

Полученные результаты опытов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Терапевтическая эффективность ФС-1 на модели вируса гриппа штамм А/FPV/Rostock/34

№ группы	Наименование препарата	Концентрация активного вещества, мг/кг	Число павших цыплят / общее количество цыплят, гол	Процент выживших, %
1	ФС-1	1,458	1/14	100
2	ФС-1	0,583	3/14	78
3	ФС-1	0,290	8/14	43
4	Ремантадин	8,330	8/14	43
5	Контроль зараженные цыплята	–	14/14	0

Из представленных в таблице 3 – данных видно, что терапевтическая доза лекарственного средства ФС-1 при ежедневном приеме средства ФС-1 в течение 7 дней в концентрации 1,458 мг/кг активного вещества привела к 100 % сохранению поголовья зараженных вирусом гриппа цыплят, тогда как при приеме коммерческого препарата ремантадин в эти же сроки выживаемость цыплят составила только 43 %.

Прием в течение 7 дней концентрации 0,583 мг/мл активного вещества показал меньшую терапевтическую эффективность в сравнении с противовирусной активностью первой группы (78 %). В тоже время данный показатель активности в два раза больше, чем эффективность коммерческого препарата ремантадин.

Концентрация 0,290 мг/кг активного вещества лекарственного средства ФС-1 проявила наименьшую эффективность терапии в сравнении с результатами 1-ой и 2-ой групп цыплят и составила 43 %, что аналогично эффективности применяемого коммерческого препарата.

Цыплята пятой группы, зараженные вирусом, но не получавшие препаратов погибли от гриппозной инфекции. Смертность составила 100 %.

Через 7 дней после прекращения лечения все животные были подвергнуты эвтаназии эфирным наркозом. Оценку терапевтической эффективности проводили путем посева на культуру клеток MDCK материала полученного от животных. Наличие вируса в культуральной жидкости регистрировали в РГА.

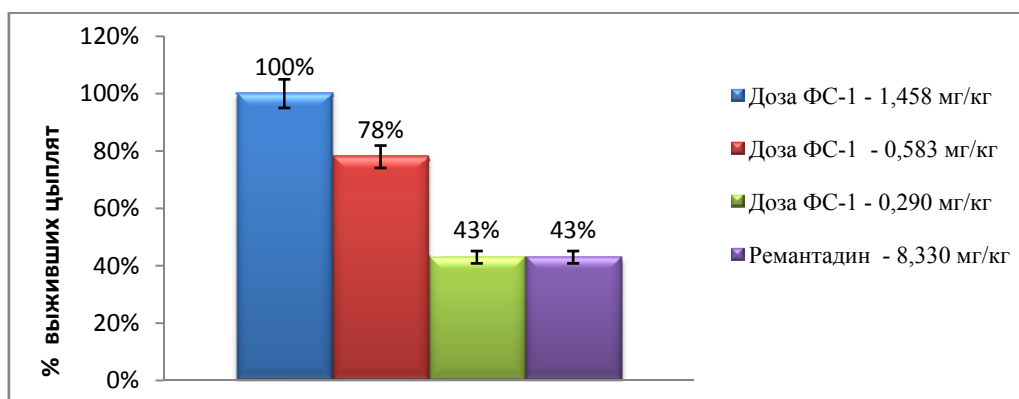
Установлено, что титр в РГА остаточного вируса положительного контроля (зараженные и не леченые цыплята) составил 8,0 log. В образцах, полученных от цыплят принимавших ФС-1 в концентрации 1,458 мг/мл активного вещества установлено, что средство ФС-1 подавляет репродукцию вируса на 8,0 log. Тогда как у цыплят зараженных вирусом и получавших препарат ремантадин подавление репродукции вируса отмечено только на 2,0 log.

В концентрации равной 0,583 мг/мл активного вещества подавление репродукции вируса лекарственным веществом ФС-1 установлено на 4.0 log.

В тоже время минимальная концентрация активного вещества лекарственного средства ФС -1 равная 0,290 мг/мл подавляет репродукцию вируса на 2,0 log, что соответствует терапевтической активности коммерческого препарата ремантадин против вируса гриппа.

Зараженные цыплята, не получавшие препаратов в РГА имели титр вируса 8,0 log, что свидетельствовало о положительном контроле вирусом гриппа А/FPV/Rostock/34.

На рисунке схематично показан терапевтический эффект действия лекарственного средства ФС-1.



Терапевтический эффект действия лекарственного средства ФС-1

Из представленного рисунка видно, что лекарственное средство ФС-1 оказывает выраженное противовирусное терапевтическое действие в исследуемых концентрациях. Применение ФС-1 в качестве лечебного средства в концентрации 1,458 мг/кг активного вещества приводит к 100 % выживаемости цыплят, тогда как применяемый на практике препарат ремантадин в терапевтической дозе оказывает выживаемость всего 43 % поголовья.

Таким образом, изучение противовирусной активности лекарственного средства ФС-1 в эксперименте на цыплятах, зараженных вирусом гриппа штамм А/FPV/Rostock/34 путем проведенных исследований на выживаемость, культивирования на куриных эмбрионах и постановкой реакции гемагглютинации показали высокую терапевтическую эффективность, более чем в два раза превышающую активность противовирусного препарата ремантадин. Также проведенными исследованиями установлено, что лекарственное средство ФС-1 проявляет выраженную профилактическую активность, в исследуемых дозах превышающую почти в три раза активность противовирусного препарата ремантадин.

ЛИТЕРАТУРА

[1]Morens D.M., Fauci A. S. / The 1918 Influenza Pandemic: Insights for the 21st Century // The Journal of Infectious Diseases. 2010. - Vol. 195, Issue 7. - P. 1018-1028.

[2]Sominina A, Burtseva E, Eropkin M. et al. / Influenza surveillance in Russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012 / American Journal of Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 9. - P 77-93.

- [3]Еженедельный бюллетень информационного мониторинга ситуации по гриппу. / ВОЗ. Выпуск № 262 за период 25.04.2015-30.04.2015.
- [4]Иванников Ю.Г. Грипп. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Частная эпидемиология. - М.: Изд-во Медицина, -1993. – Т. 2., - С. 182-196.
- [5]Neumann G., Kawaoka Y. / The first influenza pandemic of the new millennium // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. – 2011. -Vol. 5(3). - P. 157–166.
- [6]МЗ РК Госсанэпиднадзор, прогноз циркуляции популяций гриппа на 2014-2015 гг. <http://online.zakon.kz/>.
- [7]Morens D. M., Taubenberger J. K., Folkers G. K., Fauci A. S. / Pandemic influenzas 500th anniversary // *Clinical Infectious Diseases*. - 2010. Vol. 51(12), - P.1442–1444.
- [8]Sinopal'nikov AI, Zaitsev AA, Tokmachev EV. / Prophylaxis of acute respiratory viral infections in organized communities. // *Военно-медицинский журнал*. - 2009, № 330(10), P.31-37.
- [9]Жубанышева К.Б. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных от матерей с персистой гриппозной инфекцией: автореф. дисс. канд. мед. наук. – Алматы, Атамұра, - 1995. - 21 с.
- [10]Piedra P.A. Influenza virus pneumonia: pathogenesis, treatment, and prevention. // *Clinical Infectious Diseases*. – 1995, - Vol. 10, - P. 216-233.
- [11]Matrosovich M.N., Tusikov A., Bovin N. et al. / Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, H3 avian influenza virus hem agglutinins after their introduction into mammals. // *Journal of Virology*. - 2000. -Vol. 74. - P. 8502-8512.
- [12]Moorman J.P. Viral characteristics of influenza. // *South Med. J.* - 2003. -Vol. 96. - P. 758-761.
- [13]Treanor J. Influenza vaccine – outmaneuvering antigenic shift and drift. // *New Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 218-220.
- [14]Бурбелло А.Т., Шавров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства. / Клинико-фармакологический справочник практического врача. – СПб, 2003.
- [15]Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Белякова Н.В. и др. / Мониторинг чувствительности выделенных в России эпидемических штаммов вируса гриппа к этиотропным химиопрепаратам. // *Вопр вирусологии*. - 2009. - № 5. - С.24-28.
- [16]Hay A. Amantadine and rimantadine-mechanisms // *Antiviral Drug Resistance* / -1996. – P. 44 – 58.
- [17]McKimm-Breschkin J., Trivedi T., et al. / Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2003. - Vol. 47(7). - P. 2264–2272.
- [18]Hayden F.C., Gubareva L.V., Monto A.S., et al. Inhaled zanamivir for prevention of influenza in families. *Zanamivir Family tudy Group* // *N. Eng. J.Med.* - 2000. - Vol./ 343. - P. 1282 - 1289.
- [19]Страчунский Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. Противогриппозные химиопрепараты. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. - Смоленск: МАКМАХ, - 2007. - 464 с.
- [20]Ильин А.И., Кулманов М.Е. / Патент № 28746. Антибактериальный агент для лечения инфекционных заболеваний бактериальной природы и способ его применения.
- [21]Spalatin J., Hanson R.P., Beard P.D. The haemagglutination-elution pattern as a marker in characterizing Newcastle disease virus // *Avian Dis.* – 1970. - Vol. 14. - P.542-549.

REFERENCES

- [1] Morens D.M., Fauci A.S. / The 1918 Influenza Pandemic: Insights for the 21st Century // *The Journal of Infectious Diseases*. **2010**, Vol. 195, Issue 7, P. 1018-1028.
- [2]Sominina A, Burtseva E, Erokin M. et al. / Influenza surveillance in russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012 / *American Journal of Infectious Diseases*. **2013**, Vol, 9, P 77-93. (in Eng).
- [3]WHO. Ezhenedelnyy bylleten informatsionnogo monitoringa situatsii po grippu. Vipysk No. 201 za period 21.02.2014-27.02.2014. (in Russ).
- [4]Ivannikov IY.G. Gripp. Rukovodstvo po epidemiologii infektsionnyih boleznei. CHastnaya epidemiologiya. M.: *Izd-vo Meditsina*, **1993**,Т. 2., S, 182-196. (in Russ).
- [5]Neumann G., Kawaoka Y. / The first influenza pandemic of the new millennium // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. **2011**, Vol, 5(3),P. 157–166. (in Eng).
- [6]МЗ РК Госсанэпиднадзор, прогноз tsirkulyatsii populyatsii grippa na 2014-2015 gg. <http://online.zakon.kz/>. (in Russ).
- [7]Morens D. M., Taubenberger J. K., Folkers G. K., Fauci A. S. / Pandemic influenzas 500th anniversary // *Clinical Infectious Diseases*. **2010**, Vol, 51(12), P.1442–1444. (In Eng).
- [8]Sinopalnikov AI, Zaitsev AA, Tokmachev EV. / Prophylaxis of acute respiratory viral infections in organized communities. // *Voенno-meditsinskij zhurnal*. **2009**, № 330(10), P.31-37. (in Russ).
- [9]ZHubanyisheva K.B. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika novorozhdennyih ot matereji s persistentnoji grippoznoji infektsieji: avtoref. diss. kand. med. nauk. Almaty, Atamura, **1995**, 21 s. (in Russ).
- [10]Piedra P.A. Influenza virus pneumonia: pathogenesis, treatment, and prevention. // *Clinical Infectious Diseases*. **1995**, Vol, 10, P. 216-233. (in Eng).
- [11]Matrosovich M.N., Tusikov A., Bovin N. et al. / Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hem agglutinins after their introduction into mammals. // *Journal of Virology*. **2000**, Vol, 74, P. 8502-8512. (in Eng).
- [12]Moorman J.P. Viral characteristics of influenza. // *South Med. J.* **2003**, Vol ,96, P. 758-761. (in Eng).
- [13]Treanor J. Influenza vaccine – outmaneuvering antigenic shift and drift. // *New Engl. J. Med.* **2004**, Vol, 350, P. 218-220. (in Eng).

- [14] Burbello A.T., SHavrov A.V., Denisenko P.P. Sovremennyyie lekarstvennyie sredstva. Kliniko-farmakologicheskij spravochnik prakticheskogo vracha. SPb, **2003**. (in Russ).
- [15] Burtseva E.I., SHEvchenko E.S., Belyakova N.V. i dr. Monitoring chuvstvitelnosti vyidelennyih v Rossii epidemicheskikh shtammov virusa grippa k etiotronnyim himiopreperatam. // Vopr virusologii. **2009**, 5, S. 24-28. (in Russ).
- [16] Hay A. Amantadine and rimantadine-mechanisms // *Antiviral Drug Resistance*, **1996**. P. 44 – 58. (in Eng).
- [17] McKimm-Breschkin J., Trivedi T., et al. / Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2003**, Vol, 47(7), P. 2264–2272. (in Eng).
- [18] Hayden F.C., Gubareva L.V., Monto A.S., et al. Inhaled zanamivir for prevention of influenza in families. Zanamivir Family tudy Group // *N. Eng. J.Med.* **2000**, Vol, 343, P. 1282 - 1289. (in Eng).
- [19] Strachunskij L. S., Belousova IY. B., Kozlova S. N. Protivogrippoznyie himiopreparatyii. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. Smolensk: МАКМАН, **2007**. 464 s. (in Russ).
- [20] Ilin A.I., Kulmanov M.E. Patent 28746. Antibakterialnyiji agent dlya lecheniya infekcionnyih zabolevaniji bakterialnoji prirodyi i sposob ego primeneniya. (in Russ).
- [21] Spalatin J., Hanson R.P., Beard P.D. The haemagglutination-elution pattern as a marker in characterizing Newcastle disease virus // *Avian Dis.* **1970**, Vol,14, P.542-549. (in Eng).

БАЛАПАНДАРҒА ЭКСПЕРИМЕНТ КЕЗІНДЕГІ ФС-1 ДӘРЛІК ЗАТЫНЫҢ ТҰМАУҒА ҚАРСЫ ӘСЕРІ

**М. Е. Кулманов, Л. Н. Иванова, Н. Н. Соколова,
И. С. Коротецкий, Б. Ф. Керимжанова, А. И. Ильин**

АК "Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы", Алматы, Қазақстан

Тірек сөздер: жіті уыттылық, вирусқа қарсы белсенділік, сауықтыру, емдеу.

Аннотация. Жұмыста жаңа синтезделген дәрілік зат ФС-1 балапандар моделіндегі экспериментальді тұмау инфекциясының вирусқа қарсы әсерін зерттеудегі қортындылары ұсынылған. In vivo тәжірибесінде ФС-1 дәрілік заты ауыз қуысына енгізу кезінде А/FPV/Rostock/34 тұмау вирусына қатысты аз уытты, сауықтыру әсері орнықтырылды және ремантадинмен салыстырғанда жоғары емдеу белсенділігін көрсетті.

Поступила 31.07.2015 г.

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). 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.biological-medical.kz/index.php/ru/>

Редактор *М. С. Ахметова*
Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 15.09.2015.
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
6,5 п.л. Тираж 300. Заказ 4.