

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН УЛУТТУК ИЛИМДЕР АКАДЕМИЯСЫ
БИОТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТУ**

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН УЛУТТУК ИЛИМДЕР АКАДЕМИЯСЫ
БИЙИК ТОО ФИЗИОЛОГИЯСЫ жана МЕДИЦИНА ИНСТИТУТУ**

Д 03.23.680 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда
УДК: 578.1:606 (572.2) (043)

Иванова Людмила Николаевна

**КАНАТТУУЛАРДЫН ТУМООСУНУН А ВИРУСУНА
КУРАМЫНДА ЙОД КАРМАЛГАН ФС-1 КОМПЛЕКСИНИН
ТААСИРИНЕ МҮНӨЗДӨМӨ ЖАНА ГРИППГЕ КАРШЫ
ДАРЫЛАРДЫ КОЛДОНУУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ӨРКҮНДӨТҮҮ**

01.03.06 – биотехнология

биология илимдеринин кандидаты окумуштуулук
даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын
авторефераты

БИШКЕК – 2025

Иш Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын Биотехнология институтунун вирусология лабораториясында жана Казакстан Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин «Инфекцияга каршы дарылардын илимий борбору» акционердик коомунда жүргүзүлдү.

Илимий жетекчи:

Керимжанова Бахытжан Фазылжановна

ветеринария илимдеринин доктору, профессор, Казакстан Республикасынын «Инфекцияга каршы препараттардын илимий борбору» акционердик коомунун эл аралык кызматташуу бөлүмүнүн башчысынын орун басары, Казакстан Республикасы, Алматы шаары.

Расмий оппоненттери:

Айтжанов Батырбек Досхожаевич

ветеринария илимдеринин доктору, профессор, Казак илимий-изилдөө ветеринария институтунун бактериология лабораториясынын башкы илимий кызматкери, Казакстан Республикасы, Алматы шаары.

Чекиров Кадырбай Бекбалаевич

биология илимдеринин кандидаты, доцент, Кыргыз-Түрк «Манас» университетинин табият таануу факультетинин биология бөлүмүнүн башчысы, Кыргыз Республикасы.

Жетектөөчү мекеме: К.И.Скрябин атындагы Москва мамлекеттик ветеринардык медицина жана биотехнология академиясынын иммунология жана биотехнология кафедрасы (109472, Москва, Академик Скрябин көч. , 23).

Диссертацияны коргоо 2025-жылдын 21-февралында айында саат 14-00дө биология илимдеринин доктору (кандидаты) окумуштуулук даражасын коргоо боюнча Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын Биотехнология институту жана тең уюштуруучу Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын Бийик тоо физиологиясы жана медицинасы институтуна караштуу Д 03.23.680 диссертациялык кеңешинин отурумунда өткөрүлөт. Дареги: 720071, Бишкек ш., Чүй просп., 265, 303-кабинет. Диссертацияны коргоонун видеоконференциясынын шилтемеси - <http://vc.vak.kg/b/032-kpg-yve-qhh>

Диссертация менен Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын борбордук илимий китепканасынан (720071, Бишкек ш. Чүй просп., 265а) жана <https://stepen.vak.kg> сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2025-жылдын 11-январында таркатылды.

Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы,
биология илимдеринин кандидаты



А. А. Казыбекова

ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациялык теманын актуалдуулугу. Жыл сайын болуучу грипп эпидемиясында жер шарынын калкынын 5-15% грипп менен ооруйт, ал эми грипптин пандемиясында бул сан 4-6 эсеге көбөйүшү мүмкүн. Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун эксперттеринин маалыматы боюнча, жыл сайын дүйнөдө 5 миллионго чейин адам сасык тумоонун оор түрү менен гана ооруп, 290 миңден 650 миңге чейин адам өлөт. Сасык тумоо эпидемиялары да жалпы коомго эбегейсиз экономикалык зыян келтирет [М. И. Гулькин, Е. С. Воронин, 2007; WHO 2023].

Адамдардын да, канаттуулардын да таралышынын негизги булагы болуп саналган гриппке каршы күрөшүү проблемасынын актуалдуулугу А гриппинин вирустарынын антигендик структураны өзгөртүүгө уникалдуу жөндөмдүүлүгүнөн турат. Гриппке каршы дарыларга туруктуулук маселеси азыр глобалдуу болуп калды. Акыркы он жылдын ичинде дүйнөдө сасык тумоонун бир нече очогу пайда болду жана анын үстүнө атиптик пневмония жана канаттуулардын тумоосу сыяктуу жаңы оорулар өнүгүп жатат, аларды дарылоодо принципалдуу жаңы ыкмаларды жана чечимдерди талап кылат [В. И. Покровский, 2000; Н. И. Мазнев, 2004; Г. Г. Онищенко, 2010].

Вируска каршы кошулмаларды иштеп чыгуунун негизги багыттарынын бири белгилүү дарылардан аналогдорду синтездөө болуп саналат. Ошентип, ветеринарияда жана медицинада колдонулуучу йод камтыган препараттар патогенге каршылык көрсөтпөстөн жогорку биологиялык активдүүлүктү жана ар тараптуу фармакологиялык эффекттерди көрсөтөт [В. О. Мохнач, 1984; В. А. Антипов, 2011; Ю. С. Головки, 2012].

Бул иш «Инфекцияга каршы дарылар илимий борбору» акционердик коомунда синтезделген йод камтыган ФС-1 дарылык кошулмасы менен айкалыштырып колдонууда гриппке каршы препараттардын таасирин жогорулатууга багытталган изилдөөлөрдөн алынган жыйынтыктарын көрсөтүүгө арналган.

Диссертациянын темасынын артыкчылыктуу илимий багыттар, ири илимий программалар (долбоорлор), билим берүү жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүүчү негизги илимий-изилдөө иштери менен болгон байланышы. Диссертациялык иш «Инфекцияга каршы препараттардын илимий борбору» акционердик коомунда бекитилген «Инфекцияга каршы жаңы препараттарды иштеп чыгуу» жана «Патогендик микроорганизмдердин антибиотиктерге туруктуулугунун бузулушун изилдөө» илимий-техникалык программасынын алкагында жүргүзүлгөн.

Изилдөөнүн максаты. Вируска каршы таасири бар, аз уулуулугун айкалыштырган жана макроорганизмге пайдалуу таасир этүүчү йод камтыган дары-дармек кошулмасы бар гриппке каршы препараттарды колдонуу технологиясын өркүндөтүү .

Изилдөөнүн милдеттери:

1. Вируска каршы активдүүлүккө ээ, йод камтыган дары-дармек кошулмаларын, алардын зыянсыздыгын жана уулуулугун аныктоо үчүн скрининг жүргүзүү.

2. Канаттуулардын тумоосунун А вирусунун штамдарын *in vitro*, *in ovo* жана *in vivo* эксперименттери аркылуу лабораториялык жаныбарларда йод камтыган дары-дармек кошулмасынын вируска каршы активдүүлүгүн аныктоо.

3. Курамында йод бар дарылык кошулманы вируска каршы препараттарды: осельтамивир, римантадин, рибазол жана амиксин менен айкалыштырууда эффективдүүлүгүн аныктоо.

Алынган натыйжалардын илимий жаңылыгы:

1. Биринчи жолу йод камтыган ФС -1 дарылык кошулмасынын түрдүү штамдардагы канаттуулардын тумоосунун вирустарына каршы (А /FPV/Rostock/34 (H7N1), А /FPV/Waybrige/78 (H7N7), А /кара баштуу чардак/Атырау/744/04) (H13N6), анын ичинде туруктуу куш тумоосунун вирусунун А/FPV/Waybrige/78 (H7N7) жана чочко тумоосу вирусунун А штаммы /Swine/Iowa/15/30 (H1N1) аныкталды.

2. Биринчи жолу MDCK (Madin-Darby canine kidney) клетка культурасында *in vitro* экспериментинде йод камтыган ФС-1 дары кошулмасы менен айкалыштырууда вируска каршы препараттардын римантадин жана осельтамивирдин уулуулугунун төмөндөшү көрсөтүлгөн.

3. Биринчи жолу *in vitro* , *in ovo* , *in vivo* эксперименттеринде йод камтыган ФС-1 дарылык кошулманы гриппке каршы осельтамивир, римантадин, рибазол жана амиксинди айкалыштырып колдонуу менен грипп вирусунан бөгөт коюучу таасири, алардын фармакологиялык активдүүлүгүн жогорулатуу технологиясы иштелип чыкты.

4. Казакстан Республикасынын Юстиция министрлигинин Интеллектуалдык менчиктин улуттук институтунда № 7196, 2021 ж. пайдалуу моделдин патенти менен корголгон «Гриппке каршы дарылардын фармакологиялык активдүүлүгүн жогорулатуу методу» иштелип чыккан.

Алынган натыйжалардын практикалык мааниси. ФС-1 препаратын уулуулугун төмөндөтүүчү жана терапиялык активдүүлүктү күчөтүүчү антивирустук препараттар менен бирге колдонуу ветеринарияда жана медицинада дарылоо жана профилактикалык максаттарда да колдонулушу мүмкүн. Бул «Гриппке каршы дарылардын

фармакологиялык активдүүлүгүн жогорулатуу ыкмасы» ыкманы колдонуу менен 2021-ж. №7196 Казакстан Республикасынын пайдалуу модель патенти алынган.

Изилдөөнүн жыйынтыгы боюнча усулдук сунуштар иштелип чыккан: «Куш тумоосуна каршы антивирустук активдүүлүк үчүн йод камтыган кошулмаларды изилдөө ыкмалары». Алматы, 2020. – 64 б.

Изилдөөнүн материалдарынын негизинде “ФС-1 жаңы препаратынын вируска каршы дарылар менен айкалышынын синергетикалык таасири” деген монография жарык көргөн. Алматы, 2023. – 256 с.

Диссертациянын коргоого коюлуучу негизги жоболору:

1. Канаттуулардын тумоосунун А вирусунун мисалында йод камтыган ФС-1 дары кошулмасынын вируска каршы активдүүлүгү аныкталды.

2. Канаттуулардын тумоосунун А вирусунун мисалында MDCK клетка культурасында *in vitro* экспериментинде йод камтыган ФС-1 дарылык кошулмасы менен айкалыштырып колдонууда вируска каршы препараттардын уулуулугунун даражасы төмөндөдү.

3. Курамында йод бар ФС-1ди дарылык кошулмалар менен айкалыштырып колдонууда вируска каршы препараттардын фармакологиялык активдүүлүгү күчөдү.

Изденүүчүнүн жеке салымы. Бардык фундаменталдык жана эксперименталдык изилдөө материалдары автордун жеке катышуусу менен чогултулган жана иштетилген: максаттарды жана милдеттерди коюу, изилдөө жүргүзүү этаптарында, анын натыйжасында негизги корутундулар алынган. Алынган маалыматтарды статистикалык иштетүү жана талдоо автор тарабынан жеке ишке ашырылган.

Изилдөөнүн натыйжаларын апробациялоо. Диссертациянын материалдары төмөндө көрсөтүлгөн жана талкууланган: XXVIII Эл аралык илимий-практикалык конференция, Москва, 10-11-апрель 2016-жыл (Москва, 2016-ж.); XVI Эл аралык илимий-практикалык конференция, Москва ш., 2016-жылдын 10-11-майы (Москва, 2016-ж.); XXXI Эл аралык илимий-практикалык конференция «Заманбап илимдин маселелери: көйгөйлөр, тенденциялар жана перспективалар» Москва ш., 2018-жылдын 13-декабры, (Москва, 2018-жыл); Илим жана техника боюнча XVIII Эл аралык конференция Россия-Корея-КМШ, Москва ш., 2018-жылдын 26-28-августу (Москва, 2018-жыл); Европанын илимдер жана изилдөөлөр академиясынын XXVI Эл аралык конференциясы, Гамбург ш., 20-23-март, 2022 (Гамбург, 2022).

Диссертациянын натыйжаларынын жарыяланышы. Диссертациянын темасы боюнча 13 илимий макала, анын ичинде 1 монография, 1 рецензияланган Web of Science маалымат базасында,

2 Scopus маалымат базасына кирген журналдарда, 8 макала Кыргыз Республикасынын Президентине караштуу Улуттук аттестациялык комиссия тарабынан сунушталган илимий журналдарда жарык көргөн жана Казакстан Республикасынын Юстиция министрлигинен пайдалуу моделге 1 патент алынган.

Диссертациянын түзүлүшү жана көлөмү. Диссертация компьютердик тексттин 201 бетинде баяндалат жана кириш сөздөн, адабияттарга сереп салуудан, бөлүмдөрдөн, методологиядан жана изилдөө ыкмаларынан, өздүк изилдөөнүн жыйынтыгы боюнча бөлүмдөн, алынган натыйжаларды талкуулоодон, корутундудан, колдонулган адабияттардын тизмесинен жана тиркеме турат. Иш 42 таблица жана 25 цифра менен иллюстрацияланган. Адабияттар тизмесинде 233 булак, анын ичинде 119 чет элдик авторлор бар.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Киришүүдө илимий иштин актуалдуулугу, изилдөөнүн максатын жана милдеттерин, алынган изилдөөлөрдүн натыйжаларынын илимий жаңылыгын жана практикалык маанисин ачып, коргоого сунушталган диссертациянын негизги жоболорун, изденүүчүнүн жеке салымын, диссертациянын жыйынтыктарын басылмаларда толук чагылдырышы, ошондой эле диссертациянын түзүмү жана көлөмү көрсөтүлгөн.

1-бап. Адабий серепте социалдык-экономикалык зыянга алып келген грипп жана вирустук оорулардын көйгөйлөрүнүн, микроорганизмдердин дары-дармектерге туруктуулугунун көйгөйлөрүн, жаңы вирууска каршы каражаттарды иштеп чыгуу жаатындагы ата мекендик жана чет элдик адабий булактарды сунуштайт жана талдайт. Дарыларды жана жаңы эффективдүү дарыларды түзүү жана аларды өндүрүүнүн жаңы технологияларын иштеп чыгуу каралат.

2-бап. Изилдөөнүн материалдары жана методдору. Мында изилдөө объектилери келтирилип, материалдардын, реактивдердин, жабдуулардын мүнөздөмөлөрү берилген. Илимий эмгектерди изилдөө ыкмалары жана статистикалык анализдин ыкмалары көрсөтүлөт.

Изилдөөнүн объекттери болуп: ФС-1, ФС-1,1, ФС-1,2, ФС-1,3, ФС-1,4, ФС-1,5, ФС-1,6, ФС-1,7, ФС-1,8 фармацевтикалык бирикмелери деп аталган йод камтыган дары-дармектик кошулмалар; тест системасы: MDCK (Madin-Darby canine kidney) клеткаларынын үзгүлтүксүз клетка культурасы – ит бөйрөк клеткалары; Vero – африкалык жашыл маймыл бөйрөк клеткалары; канаттуулар тумоосунун А вирусунун штамдары: А штамы /FPV/Waybrige/78 (H7N7); штамм A/FPV/Rostock/34 (H7N1); штамм А /кара баштуу чардак/Атырау/744/04 (H13N6); штамм А /tern/Түштүк Африка/1/61 (H5N3); штамм А /көк чайыр/Актау/1455/06

(H4N6); штамм A/Astana RG/6:2/2009 (H5N1); штамм A/Swine/Iowa/15/30 (N1H1); штамм A /Алматы/5/98 (H3N2) адам гриппинин вирусу. Лабораториялык жаныбарлар жана тоок эмбриондору: жети күндүк тооктор, жыныстык жактан жетилген ак эки-үч айлык чычкандар; эки-үч айлык ак келемиштер; 7-18 күндүк өсүп келе жаткан тоок эмбриондору. Контролдук вирускка каршы препараттар: римантадин (remantadinum Hydrochloridum J05A C02) Merck (АКШ) тарабынан чыгарылган; рибавирин (ribavirin) 1-β-D-ribofuranosyl-1-2-4 triazole-3-carboxamide, Sigma R-9644 50 мг. Лот 111 K4034, C8H12N4O5. FM 244.2; амиксин IC (amixin IC), рибазол (ribazol) Merck (АКШ) тарабынан чыгарылган; Маркетингдик авторизациянын ээси: GETZ PHARMA, (Pvt.) Limited (Пакистан); осельтамивир (tamiflu) Hoffman-La-Roche Ltd тарабынан өндүрүлгөн, (Швейцария); Фармак (Украина) тарабынан чыгарылган амизон (amizon).

Изилдөөнүн предметтери: Курамында йод бар ФС-1 комплексинин канаттуулардын тумоосунун А вирусуна тийгизген таасиринин мүнөздөмөсү жана гриппке каршы препараттарды колдонуунун технологиясын өркүндөтүү.

2.2 Изилдөө методдору. Диссертациялык ишти аткарууда төмөнкүдөй изилдөө ыкмалары колдонулган: физика-химиялык, микробиологиялык, радиохимиялык, фармакологиялык, молекулярдык-генетикалык, статистикалык.

Дары-дармек кошулмаларынын физика-химиялык анализи кошулмалардын биологиялык эригичтигин жана өткөрүмдүүлүгүн аныктоо жолу менен жүргүзүлдү. Клетка культуралары 10% бодо малдын сывороткасы менен толукталган DMEM чөйрөсүн колдонуу менен бир катмарда өстүрүлгөн. Канаттуулардын тумоосунун А вирустарын көбөйтүү тогуз күндүк тоок эмбриондорунда жана клетка культураларында жүргүзүлгөн.

Дарылык кошулмалардын фармакотоксикологиялык касиеттерин аныктоо МТТ (метилтиазолилдифенил-тетразолиум бромид) тестин колдонуу менен *in vitro* эксперименттеринде кошулмалардын цитотоксикалуулугун изилдөө жолу менен ишке ашырылган; вирускка каршы активдүүлүктү аныктоо MDCK клеткаларынын үзгүлтүксүз культурасында канаттуулардын тумоосунун А вирусу менен клетканын моно катмарын, тооктун эмбриондорунда аллантаикалык суюктукту А гриппинин вирусу менен инфицирлөө аркылуу, дары кошулмаларынын курч уулуулугун аныктоо аркылуу жүргүзүлгөн. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) сунуштарына ылайык жетилген чычкандарга, келемиштерге жана жети күндүк тоокторго жүргүзүлгөн; Өнөкөт уулуулугун сыноо чычкандарга жасалган; Фармакокинетиканы изилдөөнүн радиохимиялык методу тоокторго радиоактивдүү йод-131 менен маркерленген ФС-1 кошулмасын оозеки берүү жолу менен жүргүзүлгөн; чыдамдуу мутанттарды өндүрүү микробиологиялык ыкманы

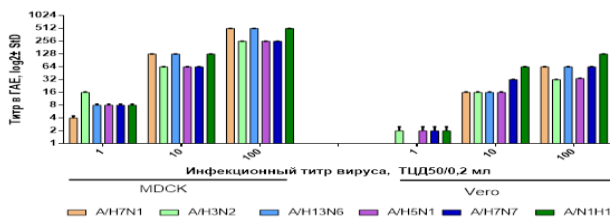
колдонуу менен канаттуулардын тумоосунун вирустарынын A /FPV/Waybrige/78 (H7N7), A /Swine/Iowa/15/30 (H1N1) штаммдарын ырааттуу көбөйүү менен өстүрүү (пассаж) аркылуу жүргүзүлдү. антивирустук препараттардын курамында oseltamivir жана римантадин; РНК экстракциясы «РИБО-сорб-12» РНК экстракциялоо комплектинин жардамы менен вирус камтыган культура суюктугунан жүргүзүлдү («ИнтерЛабСервис» АБК, Россия); Грипп вирусунун штаммдарынын НА (нейраминидаза) жана МР (m-белок) гендеринин секвенирлөөнүн молекулярдык-генетикалык анализи IonTorrent PGM секвенсеринде (Life Technologies, АКШ) жүргүзүлгөн; Коммерциялык гриппке каршы дары-дармектердин уулулугуна йод камтыган ФС-1 дарылык кошулмасынын таасирин изилдөө CompuSyn 10.1 программалык камсыздоосун колдонуу менен Чоу-Талалай ыкмасын колдонуу менен жүргүзүлгөн.

Алынган маалыматтардын статистикалык анализи Microsoft Office Excel жана GraphPad Prism 6 компьютердик программаларын колдонуу менен жүргүзүлдү.

3-бап. Жеке изилдөөлөрдүн жыйынтыктары жана аларды талдоо. Дары-дармек кошулмаларын синтездөө Казакстан Республикасынын фармацевтикалык өндүрүш ишканалары тарабынан чыгарылган дары-дармек кошулмаларын өндүрүүнүн технологиялык регламенттери жөнүндө жобого ылайык иштелип чыккан пилоттук өнөр жай регламентине ылайык ишке ашырылган, Казакстан Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин 1997-жылдын 30-июлундагы №371 буйругу. Карбогидраттардан, белоктордон, йоддон, галогениддерден жана щелочтуу жер элементтеринен синтезделген щелочтук жана щелочтуу жер элементтеринин негизинде тогуз йод камтыган дарылык кошулмалар алынган.

3.1. Канаттуулардын тумоосунун А вирусун жайылтуу технологиясы, йод камтыган дарылык кошулмалардын биофармацевтикалык эригичтигин жана өткөрүмдүүлүгүн изилдөө.

3.1.1. Канаттуулар тумоосунун А вирусун жайылтуу технологиясы *in vitro* клеткасы боюнча. Грипп вирустары MDCK жана Vero клетка линияларында көбөйгөн (3.1.1-сүрөт).



Сүрөт 3.1.1 - MDCK жана Vero клетка культураларында грипп вирустарынын көбөйүшү

Алынган натыйжаларга ылайык, трансплантациялануучу MDCK клетка линиялары Vero клетка линиясына салыштырмалуу канаттуулардын тумоосунун вирустарына көбүрөөк сезгич экендиги аныкталган.

3.1.2. Курамында йод бар дарылык кошулмалардын эригичтигин жана өткөрүмдүүлүгүн изилдөө. Бардык кошулмалар сууда жана рН 1,2; 4,5; 6,8. ФС-1,1, ФС-1,2, ФС-1,3 болгон буфердик эритмелерде эриди жана ФС-1,4 (100%) дары кошулмаларынын толук эригичтиги 5 мүнөттөн кийин байкалган. ФС-1, ФС-1,7, ФС-1,5 дарылык кошулмалар 15 мүнөттөн кийин толук эрийт, ал эми ФС-1,6, ФС-1,8 кошулмалары 30 мүнөттөн кийин гана 100% эрийт, бул эрүү ылдамдыгынын бир аз жайыраак экенин көрсөтүп турат.

Курамында йод бар дарылык кошулмалар рН 1,2, 4,5 жана 6,8 болгон сууда жана буфердик эритмелерде эритилгенде, тең салмактуулук эригичтиги «жогорку» деп классификацияланган.

Дарылык кошулмалардын өткөрүмдүүлүгүн аныктоо MDCK клетка культурасында жүргүзүлгөн. Клетка культурасын кошулмаларды камтыган чөйрөдө 15 мүнөт инкубациялоодон кийин өткөрүмдүүлүк 0дөн 2,6%ке чейин, 30 мүнөттөн кийин 1,0%дан 6,3%ке чейин, бир сааттан кийин 2,3%дан 18ге чейинки диапазондо экени аныкталган. 8%. 3 жана 6 сааттан кийин өткөрүмдүүлүк пайызы 24 саат изилдөөдөн кийин 4,7% дан 43,8% га чейин, MDCK клеткасынын маданиятына кирген заттын максималдуу өлчөмү 23,0% дан 56,3%ке чейин өзгөрдү.

Демек, 1,2; 4,5; 6,8 болгон сууда, буфердик эритмелерде эригичтик даражасынын негизинде йод камтыган дарылык кошулмалардын биофармацевтикалык касиеттерин изилдөө MDCK клетка культурасында жана өткөрүмдүүлүк БКС III классына [1995] туура келет. БКС III классына "жогорку" эригичтиги жана "төмөн" өткөргүчтүгү бар заттар кирет.

3.2. Курамында йод бар дарылык кошулмалардын фармакологиялык таасиринин даражасы.

3.2.1. Йод камтыган дарылык кошулмалардын коопсуздугун *in vitro* изилдөө MDCK клеткасы боюнча. Кошулмалардын коопсуздугу же цитотоксиктиги МТТ тестин колдонуу менен 48 жана 72 сааттан кийин *in vitro* до аныкталган.

Алынган маалыматтар боюнча ФС-1, ФС-1,1, ФС-1,3, ФС-1,4 бирикмелеринин уулуулугу төмөн. ТСА₅₀ ал 48 саат өстүрүүдөн кийин 12,5тен 45,5 мг/млге чейинки концентрацияда жана 72 сааттан кийин 10,0дон 50,0 мг/млге чейинки концентрацияда болот.

Курамында йод бар дарылык кошулмалар ФС -1,2, ФС -1,5, ФС -1,6, ФС -1,7, ФС - 1.8 орточо уулуулугуна ээ болгон, алардын ТСА₅₀ MDCK

клетка культурасында 48 саат инкубациялоодон кийин 0,39дан 2,13 мг/млге чейин өзгөргөн. МДСК клеткасында 72 саат инкубациялоодон кийин 0,20-1,77 мг/мл түздү.

3.2.2. Чычкандарга экспериментте *in vivo* курамында йод бар дарылык кошулмалардын коопсуздугун изилдөө. Эки-үч айлык чычкандарга жаныбарларга дары-дармек кошулмаларын берүүнүн бир ыкмасын колдонуу менен эксперименттер жүргүзүлдү. ЛД₅₀ боюнча алынган натыйжалар: ФС -1 үчүн - 117,74 мг/мл; ФС -1,1 үчүн - 1,01 мг/кг; ФС -1,2 үчүн - 14,50 мг/кг; ФС-1,3 - 6,06 мг/кг; ФС - 1,4 - 27,27 мг/кг; ФС -1,5 - 50,70 мг/кг; ФС -1,6 - 51,00 мг/кг; ФС -1,7 - 15,18 мг/кг; ФС -1,8 - 110,70 мг/кг.

ФС -1ден башка бардык йодду камтыган дары-дармек кошулмаларын жаныбарларга 1,12ден 2472,3 мг/кг чейинки дозада берүү күчөгөн типте уулуу таасирди пайда кылаары аныкталган. Бардык изилденген параметрлер боюнча уулуу таасир нейротоксикалык түргө ылайык иштелип чыккан. Ошол эле учурда, 117,74 мг/кг (12,18 жана 58,81 мг/кг) аз дозаларда изилденген ФС-1 кошулмасы үчүн ачык-айкын уулуу таасирлер байкалган эмес. Бул байланыштын коопсуздугун көрсөтүп турат. 117,74 мг/кг дан жогору дозаларда уулуу эффект нейротоксик түр катары көрүнөт.

3.3. Эң активдүү йод камтыган дары-дармек кошулмасынын скрининги, канаттуулардын тумоосу вирусунун A/FPV/Waybrige/78 (H7N7) штаммынын модели боюнча вируска каршы активдүүлүгүн изилдөө. Жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн негизинде ФС-1.1, ФС-1.2, ФС-1.3, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.8 йод камтыган дарылык кошулмалар канаттуулар тумоосунун А штаммына /FPV/Waybrige/78 (H7N7) каршы олуттуу активдүүлүк көрсөтпөгөндүгү аныкталган, анткени вирус титринин азайышы 0–2.0 log. Изилденген кошулмалардын ичинен эң чоң вируска каршы активдүүлүк ФС-1, ФС-1.4 жана ФС-1.7де байкалды, бул канаттуулардын тумоосунун вирусунун А штаммынын /FPV/Waybridge/78 (H7N7) титринин 5.0–8.0 log төмөндөшүнө алып келди. Бирок, ФС-1.7 жана ФС-1.4 кошулмалар чычкандарга эксперименттерде жогорку уулуулугун көрсөттү.

Уулуулугун жана вируска каршы активдүүлүгүн аныктоо боюнча жүргүзүлгөн эксперименттердин жыйынтыгын чыгарганда, йод камтыган ФС-1 дарылык кошулмасы эң аз уулуу жана вируска каршы активдүүлүккө ээ болуп чыкты. ФС-1 молекулалык йод, калий жана литий галогениддерин, магний хлориди, α-декстриндер жана полипептиддерди камтыган химиялык татаал көп компоненттүү дарылык кошулма. Декстрин шакекчесинде ФС-1 дары кошулмасынын активдүү борборлору көрсөтүлгөн. Активдүү борборлор молекулалык йоддун литий галогени

(LiIII2) менен комплекси, магний жана литийдин эки ядролук комплекси, триодиди [MgI3LiIII2]+ жана трийодид (I3) менен молекулалык йодду камтыйт. Декстрин спиралынын сыртында жайгашкан полипептид литий галогениди (LiIII2) менен молекулалык йод менен комплексте декстрин менен суутек байланышын түзөт жана молекулярдык йодду жана триодидиди камтыган магний менен литийдин бин ядролук комплексинде молекулалык йодду координациялайт [MgI₂ LiIII₃]+. Координацияланган йод камтыган дары кошулмасынын мындай түзүмү молекулярдык йодду оозеки колдонуудан кийин биоорганикалык кошулмалар менен өз ара аракеттенүүдөн коргойт жана йоддун адам организмине уулуу таасирин азайтат. ФС-1дин негизги иш механизми мембраналык литикалык активдүүлүк болуп саналат, ал эми изилденип жаткан дары бактериялардагы гендердин экспрессиясына да таасирин тийгизет.

ФС-1дин активдүү борборлору клетка цитоплазмасынын бир бөлүгү болгон биоорганикалык лиганддар менен өз ара аракеттенүүдөн α-декстрин спиралынын жардамы менен жана полипептиддер менен өз ара аракеттенүүдөн коргологон. ДНК нуклеотиддери гана полипептиддер менен ФС-1 дин активдүү борборуна кирген молекулалык йод менен комплекстүү түзүлүшү үчүн атаандаша алат. ДНК нуклеотиди менен ФС-1дин активдүү борборунун ортосунда комплекстин пайда болушу препараттын антивирустук жана антибактериалдык аракетинин механизмдериндеги негизги учур болуп саналат. Бул структурада молекулярдык йод кандын компоненттери менен өз ара аракеттенүүсү кыйын жана патогендик клеткага өзгөрүүсүз жетет, анткени патогендик клетканын ДНК нуклеотиддери гана йод менен комплекстүү пайда болуу үчүн полипептиддер менен атаандаша алат [Г. А. Юлдашева, 2011–2012; А. И. Ильин, 2014].

3.4. Курамында йод бар ФС-1 дары кошулмасынын канаттуулардын тумоосунун А вирусуна тийгизген таасири.

3.4.1. Келемиштерге жасалган экспериментте ФС-1дин курч уулуулугун аныктоо. Курч уулуулугун аныктоо үчүн жүргүзүлгөн изилдөөлөр ФС-1 124,1; 248,3; 397,2; 496,5 мг/кг малдын өлүмүнө алып келбейт. 596,0 мг/кг дозасын алган жаныбарлардын тобу 794,4 мг/кг дозасын алган топтун он жаныбарынын ичинен эки келемиштин өлүмүнө алып келди; , төрт келемиш өлдү. 1191,6 жана 1390,0 мг/кг дозасын бергенде өлгөн жаныбарлардын максималдуу саны белгиленген;

ФС-1 алгандан кийин соматикалык реакциялардын көрсөткүчтөрү байкоонун биринчи күнү белгиленди. Жаныбарларды 7—14 кундук байкоодон кийин эксперименталдык топтун келемиштеринде организмдин жалпы физиологиялык абалы ПС-1ге кабылбаган контролдук группадагылардан бир аз айырмаланган.

Ошентип, келемиштердин курч уулуулугун аныктоо боюнча жүргүзүлгөн изилдөөлөр ФС -1ди пероралдык кабыл алуу келүүчү ЛД₅₀ 922 мг/кг дозасы өлүмгө алып келээрин аныктоого мүмкүндүк бергенин көрсөттү. Перос заттардын уулуулугунун шкаласына ылайык [Hodg G., Gleason S., 1975; С.А. Куценко, 2002] изилденген ФС-1 кошулмасы орточо уулуу зат же үчүнчү коркунуч классы катары классификацияланышы мүмкүн [ГОСТ 12.1.007–76].

3.4.2. Чычкандарга жасалган экспериментте ФС-1дин өнөкөт уулуулугун аныктоо. Өнөкөт уулуулугун изилдөө үчүн ФС-1 үч дозасы колдонулган: 0,58 мл/кг, 0,232 мл/кг жана 0,116 мл/кг, заттар жумасына үч жолу 1,0 мл киргизилген. Иштин жалпы мөөнөтү эки ай болду жана жаныбарлар узак мөөнөттүү таасирин аныктоо үчүн дагы бир айга байкоого алынган. ФС-1ди жаныбарларга 0,58 мл/кг дозада берүү пароксизмалдуу талмалардын пайда болушуна алып келгени аныкталган. Экинчи айдын аягында бул топтогу жаныбарлардын жалпы саны 25%ды түздү. Жаныбарларга ФС-1 дозасы 0,232 жана 0,116 мл/кг берилген жана алардын коопсуз экендигин көрсөттү. Бул 24 жолу кайталап берүү, башкача айтканда, өнөкөт уулуулугун жоктугу менен жаныбарларга колдонуунун коопсуздугун баалоону көрсөтүп турат.

3.4.3. Чычкандарга экспериментте ФС-1дин кумулятивдик эффекттин изилдөө. Кумулятивдик эффект эки-үч айлык чычкандарга жасалган экспериментте изилденген. ЛД¹₈₄, ЛД¹₅₀, ЛД¹₁₆ дозалары йод камтыган дары-дармек кошулмаларынын бир жолу берилген дозаларынын жана өлгөн жаныбарлардын санынын маалыматтарынын негизинде эсептелген: ЛД¹₈₄ 8,47 мл/кг (171,94 мг/кг) түзгөн, ЛД¹₅₀ - 5,8 мл/кг (117,74 мг/кг), ЛД¹₁₆ - 2,41 мл/кг (48,92 мг/кг).

Жаныбарлардын өлүмүнүн динамикасынын жана дары-дармектик кошулмалардын берилишинин негизинде сыналучу затты кайталап киргизүүнүн натыйжасында кумуляция коэффициентин эсептөө үчүн зарыл болгон ЛДⁿ₈₄, ЛДⁿ₅₀ жана ЛДⁿ₁₆ кайра колдонуунун өлүмгө алып келүүчү дозалары эсептелген: ЛДⁿ₈₄ = 6,87 мл/кг (139,46 мг/кг), ЛДⁿ₅₀ = 3,80 мл/кг (77,14 мг/кг), ЛДⁿ₁₆ = 1,96 мл/кг (39,79 мг/кг).

Чычкандарга жасалган экспериментте топтоо коэффициенти (*К_{кум}*) 1,45ти түздү, бул ФС-1 препараттарынын уулуулугун баалоонун эл аралык шкаласына ылайык, алсыз кумулятивдүү эффекти бар дарылардын параметрлерине туура келет [ГОСТ 12.1.007–76].

3.4.4. Бир жолу пероралдык кабыл алуудан кийин тооктун организмде радиоактивдүү йод-131 менен белгиленген ФС-1 фармакокинетикасы. Оозеки кабыл алгандан кийин радиоактивдүү йод-131 менен белгиленген ФС-1 фармакокинетикасын изилдөө жети күндүк тоокторго жүргүзүлгөн. 30 мүнөттүн ичинде. кароодо, канда жана бардык

текшерилген органдарда препараттын бар экендиги белгиленген. ФС-1дин кандагы концентрациясы 30 мүнөттөн кийин 0,53 мкг/г; Кийинки мезгилде анын төмөндөшү байкалып, изилдөөнүн 24 саатынын аягында 0,15 мкг/г түздү. 30 мүнөттөн кийин препараттын эң жогорку мазмуну ашказанда байкалган жана 9,38 мкг/г жана бир сааттан кийин ичегиде 1,99 мкг/г түзгөн.

Үч сааттан кийин ФС-1дин максималдуу концентрациясы бөйрөк, өпкө, боор, көк боор жана ичегилерде аныкталып, 16,67 мкг/г, 2,78 мкг/г, 0,43 мкг/г, 0,24 мкг/г жана 1,6 мкг/г, тиешелүүлүгүнө жараша. Алты сааттык байкоодон кийин эксперименталдык тооктордун органдарында белгиленген ФС-1 концентрациясынын төмөндөшү белгиленди.

Ошентип, изилдөөлөрдүн натыйжасында тооктун организминде бир жолу инъекциялоо менен маркировкаланган ФС-1дин топтолушу жана жоюлушу сызыктуу кинетиканын мыйзамдарына, б.а. химиялык процесстердин ылдамдыгына жана мыйзамдуулугуна баш ийе тургандыгы аныкталган. система баштапкы абалдан акыркы абалга (баштапкы - баштапкы заттар, акыркы - реакция продуктулары) өткөн убакытта.

3.4.5. Ар кандай штамдары бар тоок эмбриондоруна экспериментте грипп вирусунун мисалында ФС-1дин таасири: А /FPV/Rostock/34 (H7N1), А /Алматы/5/98 (H3N2), А /кара баштуу чардак/Атырау/744/04 (H13N6). 10 күндүк тоок эмбриондорунда препараттын кошулмасынын вируска каршы активдүүлүгүн аныктоодо ФС-1 0,39 мг/мл концентрацияда А гриппинин вирусунун көбөйүшүн 2,0 log, ал эми 6,6 мг/мл концентрациясы H7N1, H3N2, H13N6 гриппинин А түрүнүн вирусунун көбөйүшүн толугу менен басат. Экспериментте алынган маалыматтар ФС-1 гриппинин А вирусунун козгогучтарына, H7N1, H3N2, H13N6 субтиптерине каршы жогорку антивирустук активдүүлүккө ээ деген тыянак чыгарууга мүмкүндүк берет.

3.4.6. Тоокторго жасалган экспериментте канаттуулар тумоосунун А /FPV/Rostock/34 (H7N1) вирусунун штаммына ФС-1дин таасири. ФС-1дин вируска каршы активдүүлүгү жети күндүк тоокторго жасалган экспериментте аныкталган. Вируска каршы активдүүлүктү баалоо грипптин А штаммы менен ооруган канаттууларда ФС-1 профилактикалык дозасын алгандан кийин коргоонун натыйжалуулугун көрсөттү. түрү H7N1 6,6 концентрацияда тоок; 13,1 жана 26,3 мг/кг 100% түздү. 3,3 мг/кг ФС-1 концентрациясы эң төмөнкү профилактикалык эффективдүүлүктү көрсөтүп, 42%ды түздү. Ошол эле учурда тооктордо римантадин препаратынын инфекцияга каршы профилактикалык эффективдүүлүгү 28% гана болгон.

Жети күн бою ФС-1 кошулмасын суткалык кабыл алуу менен ФС-1 дин терапиялык 26,3 мг/кг концентрацияда дозасы грипп вирусу менен ооруган тооктун санын 100% сактап калууга алып келди, ал эми вируска каршы римантадин препаратын кабыл алганда ошол эле мезгилде тооктун аман калуу деңгээли 43%ды гана түзгөн. ФС-1ди 13,1 мг/кг дозада жети күн бою кабыл алуу биринчи топтун вируска каршы активдүүлүгүнө (78%) салыштырмалуу төмөнкү терапиялык эффективдүүлүктү көрсөттү, ал эми 6,6 мг/кг дозада ФС-1 дин эффективдүүлүгү 43 болду. %.

Ошентип, жүргүзүлгөн изилдөөлөр ФС-1 жогорку терапиялык натыйжалуулугун көрсөттү.

3.4.7 Өндүрүш шартында канаттуулар ооруган учурда ФС-1 курамында йод бар дары-дармек кошулмасынын А вирусунун H5N1 штаммына тийгизген таасири. «Эвритал» биологиялык тоют кошумчасы түрүндөгү ФС-1 дары-дармек кошулмасынын өндүрүш шартында H₅N₁ грипп вирусун тийгизген таасирин изилдөө Казакстан Республикасынын Түндүк-Казакстан облусундагы Бишкуль канаттуулар фабрикасында грипптин вирусу канаттуулардын өзүнчө тобунда жүргүзүлгөн. Дарынын вируска каршы активдүүлүгү канаттуулардын аман калуу динамикасы менен бааланган. Канаттуулардын аман калуу көрсөткүчтөрү «Эвритал» колдонуудан бир нече күн мурун, колдонуу учурунда жана колдонуудан кийин төрт күндөн кийин эсептелген.

H₅N₁ вирусу менен ооруган канаттууларга жасалган экспериментте "Эвритал" препаратын колдонуунун вируска каршы активдүүлүгүн изилдөөнүн натыйжалары боюнча тоют кошумча түрүндөгү дарылык кошулма вируска каршы таасир көрсөтөөрү көрсөтүлгөн. жигердүүлүк, эксперименталдык имараттардагы канаттуулардын өлүмүн 91,9–98,9% кыскартууга жардам берет.

3.5. А гриппинин вирусунун штамдарынын дарыга туруктуу варианттарына ФС-1дин ингибитордук таасирин моделдөө

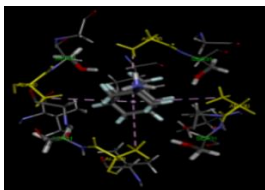
3.5.1. Римантадин жана осельтамивир препараттары үчүн грипп А вирусунун мутанттык штамдарын алуу. Римантадин жана осельтамивир дарыларына туруктуу А гриппинин вирусунун мутант штамдары бул дарылардын таасири астында ырааттуу узак өтүүлөр аркылуу алынган. Ошол эле учурда А тумоо вирусунун штамдарынын дарыга туруктуулугу /FPV/Waybridge/78 (H7N7) жана A/Swine/Iowa/15/30 (N1H1) дары-дармектерге өтүүлөрдүн саны боюнча бир аз айырмаланган. Ошентип, грипп вирусунун А /FPV/Waybrige/78 (H7N7) штаммынын римантадин препаратына дарыга туруктуулугу 12 ырааттуу өтүүдө, ал эми грипп вирусунун А штаммында болгон. А /Swine/Iowa/15/30 (N₁H₁) бирдей шарттарда 15 ырааттуу өтүү үчүн (дарылардын концентрациясынын диапозону 0,0030дан 0,1000 мг/млге чейин болгон. Осельтамивир

препаратына туруктуулугу 15 ырааттуу өтүү аркылуу туруктуу болгон. мазмуну жана 0,009дан 0,300гө чейин препараттын концентрациясынын ырааттуу өсүшү мг/мл. Ошентип, узак ырааттуу өтүүлөрдүн натыйжасында FPV_RRim, Sw_RRim, FPV_RTam, Sw_RTam деп аталган дарыга туруктуу штаммдардын варианттары *in vitro* алынган.

А гриппинин вирусунун туруктуу штаммдарынын молекулярдык-генетикалык анализи 3.5.1, 3.5.2, 3.5.3-сүрөттөрүндө берилген.

Strain	Sequence
H1N1vfl	P S L L T E V E I F T R N S W E C I S C S D S E D P L V I A G S I I L L H F
H2N1FluA	P S L L T E V E I F T R N S W E C I S C S D S E D P L V I A G N S I I L L H F
H5N1FluA	P S L L T E V E I F T R N S W E C I S C S D S E D P L V I A G S I I L L H F
H4N1FluA	P S L L T E V E I F T R N S W E C I S C S D S E D P L V I A G S I I L L H F
H5N1FluA	P S L L T E V E I F T R N S W E C I S C S D S E D P L V I A G S I I L L H F
H5N1vfl	P S L L T E V E I F T R N S W E C I S C S D S E D P L V I A G S I I L L H F

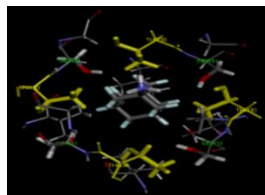
3.5.1 - сүрөт. - Грипп вирусунун M2 генинин структурасындагы аминокислоталардын алмаштыруулары Изилденген штаммдардын M2 генинин структурасында аминокислота алмаштыруунун абалы сары түс менен белгиленген.



ALA30 (GCA)

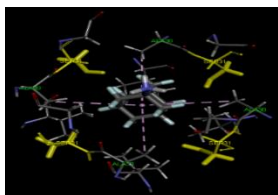
Strain	Sequence
H1N1FluA	A K A M E Q W A G S S E Q A A E A M E V A G A R Q M V Q A M R T V G T
H2N1vfl	A K A M E Q W A G S S E Q A A E A M E V A G A R Q M V Q A M R T V G T
H2N1FluA	A K A M E Q W A G S S E Q A A E A M E V A G A R Q M V Q A M R T V G T
H4N1FluA	A K A M E Q W A G S S E Q A A E A M E V A G A R Q M V Q A M R T V G T
H5N1FluA	A K A M E Q W A G S S E Q A A E A M E V A G A R Q M V Q A M R T V G T
H5N1vfl	A K A M E Q W A G S S E Q A A E A M E V A G A R Q M V Q A M R T V G T

3.5.2 - сүрөт - Грипп вирусунун M1 генинин структурасындагы аминокислоталардын алмаштыруулары Изилденген штаммдардын M1 генинин структурасында аминокислота алмаштыруунун абалы сары түс менен белгиленген.

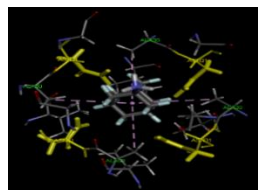


THR30 (ACA)

А



SER31 (AGT)



ASN31 (AAT)

Б

3.5 - сүрөт. Грипп вирусунун M2 протеининин структурасында аминокислоталарды алмаштыруунун анализи (А, Б).
 – FPV_RRim штаммынын M2 белогунун активдүү борбору ;
 Sw_RRim штаммынын M2 белогунун активдүү борбору .

Берилген байкоолор вирусология лабораториясынын изилдөөчүлөрү тарабынан жүргүзүлгөн грипптин А вирусунун туруктуу штаммдарын молекулярдык-генетикалык анализдөө ыкмасын колдонуу менен изилдөөнүн натыйжалары менен ырасталган. Оселтамивир жана римантадин препараттарына туруктуулук үчүн жооптуу М генинин аймагын секвенирлөө жүргүзүлдү. Ингибиторлорго туруктуу мутанттардын жана грипп А вирусунун оригиналдуу штаммдарынын негизги молекулярдык-генетикалык касиеттерин салыштырма изилдөө туруктуулуктун фенотипинин түзүлүшү үчүн жооптуу М генинин нуклеиндик кислоталарынын (НА) структурасында мүнөздүү спецификалык алмаштырууларды аныктоого мүмкүндүк берди. оселтамивир жана римантадин препараттарына.

3.5.2. Селекциянын натыйжасында алынган грипптин А вирусунун штаммдарынын дарыга туруктуу варианттарына ФС-1 курамында йод бар дары-дармек кошулмасынын ингибитордук таасирин изилдөө, алынган натыйжалар ФС дарылык кошулмасы менен мутанттык штаммдардын репликациясын 100% басууну көрсөттү. ФС-1 25,0 мг/мл концентрациясында. Изилденген ФС-1 концентрациясынын 12,5 жана 6,2 мг/мл мутантты вирус штаммдарынын репликациясын 2,0–6,0 лог . Калдык оң контролдук вирустун Т титри А /FPV/Waybrige/78 (H7N7) 8.0 log , А /Swine/Iowa/15/30 (H1N1) 7.0 log .

3.6. ФС-1 курамында йод бар дарылык кошулмасы бар гриппке каршы препараттарды колдонуу технологиясын өркүндөтүү.

3.6.1. ФС-1 дин гриппке каршы дарылардын уулуулугуна тийгизген таасири. Клеткалардын өсүшүн 50% тежеген ФС-1дин римантадин менен биргелешкен эффектинин дозасы 0,507 мг/мл активдүү затты түздү. Натыйжада бир заттын уулуулугунун экинчисинин эсебинен азайгандыгын, римантадин препаратынын уулуулугу 10 эсеге, ал эми ФС-1 1,2 эсеге кыскарганын көрсөтөт.

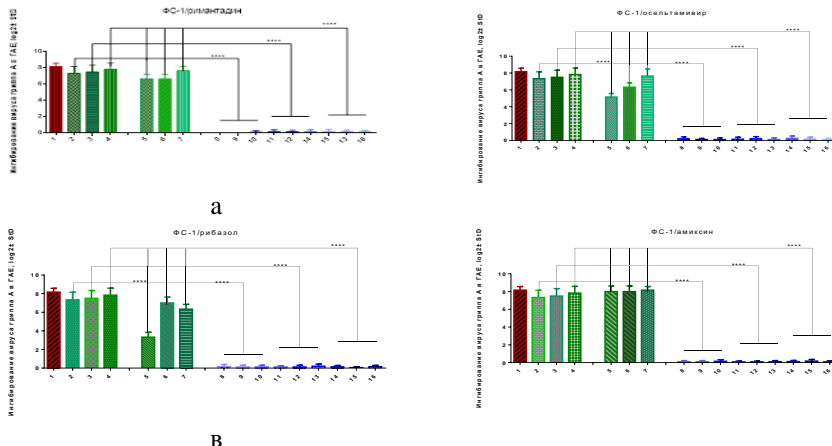
ФС-1 менен айкалышканда клетканын өсүшүн 50% тежеген оселтамивир препаратынын биргелешкен эффектинин дозасы 4,130 мг/мл активдүү затты түздү. Оселтамивир препаратынын жана йод камтыган ФС-1 препаратынын уулуулугунун салыштырма мүнөздөмөсү моноактивдүүлүккө салыштырганда препараттарды биргелешип колдонуунун олуттуу төмөндөшүн көрсөттү - оселтамивирдин уулуулугунан 27,7 эсеге жана ФС-1 дин уулуулугунан 9,6 эсеге төмөн.

ФС-1нин ацетилсалицил кислотасы менен айкалышкан эффектинин дозасы активдүү заттын 1300 мг/мл болгон, айкалыштын уулуулугунун өзгөрүүсү байкалган эмес, бирок моноакцияга карата ФС-1дин уулуулугу 3кө төмөндөгөн. жолу.

Тажрыйбаларда йод камтыган ФС-1 препаратын гриппке каршы римантадин жана оселтамивир препараттары менен бирге колдонуу *in vitro* Chou-Talalay ыкмасын колдонуу менен MDCK клетка культуурасы боюнча, CompuSyn 10.1 программалык камсыздоону колдонуу [Bijnsdorp, I.V., 2011] ФС-1 дары кошундусун чогуу колдонуу гриппке каршы дарылардын уулуулугуна таасир этээрин көрсөтүү. ПС-1ди айкалыштырып колдонуу гриппке каршы римантадин жана оселтамивирдин дозасын азайтып, ачык антагонисттик таасир көрсөтөөрү аныкталган.

3.6.2. Экспериментте ФС-1ди гриппке каршы дарылар менен бирге колдонуу *in vitro*. Оселтамивир, римантадин, рибазол жана амиксин менен бирге ФС-1дин вируска каршы активдүүлүгүн изилдөө грипптин А /FPV /Waybrige/78 (H7N7) штамы менен грипптин эксперименталдык инфекциясы учурунда MDCK клетка культуурасында жүргүзүлгөн (3.6.1 - сүрөт).

Курамында йод бар ФС-1 дары-дармек кошулмасын римантадин, оселтамивир, рибазол жана амиксин препараттары менен бирге изилденген концентрацияда колдонуу грипптин вирусунан айкын фармакологиялык таасирин тийгизип, MDCK клетка культуурасында вируска каршы активдүүлүктү жогорулатат.



3.6.1 - сүрөт. Грипп вирусунун А /FPV/Waybrige/78 (H7N7) штаммынын бөгөт коюусу ФС-1 гриппке каршы дарылар менен MDCK клетка культуураларына вирусциддик иш-аракеттердин схемасы

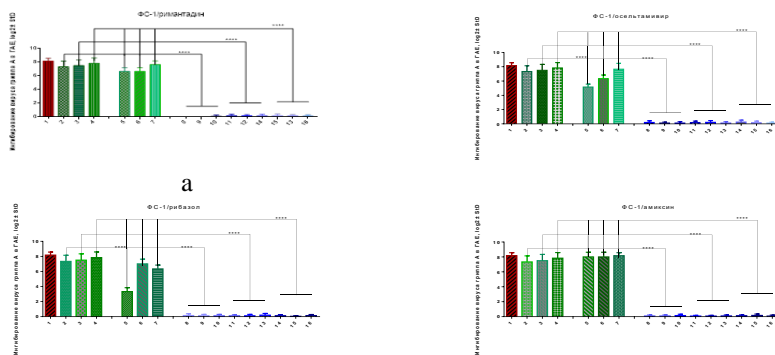
а) – 0,12 мг/мл концентрацияда ФС-1 препараты менен грипп вирусунун А/Н7N7 штаммына бөгөт коюу ; 0,06 мг/мл; 0,03 мг/мл 0,0028 мг/мл концентрациясында римантадин препараты менен бирге; 0,0014 мг/мл; 0,0007 мг/мл. б) – грипп вирусунун А штаммына бөгөт коюу / Н 7 N 7 ФС-1 препараты менен 0,12 мг/мл концентрациясында; 0,06 мг/мл; 0,03 мг/мл, 0,0017 мг/мл концентрациясында

оселтамивир препараты менен бирге; 0,0009 мг/мл; 0,0005 мг/мл. в) – грипп вирусунун А штаммына бөгөт коюу / Н 7 N 7 ФС-1 препараты менен 0,12 мг/мл концентрациясында; 0,06 мг/мл; 0,03 мг/мл, рибазол препараты менен бирге 0,00175 мг/мл концентрациясында; 0,00087 мг/мл; 0,00044 мг/мл. г) – грипп вирусунун А штаммына бөгөт коюу / Н 7 N 7 ФС-1 препараты менен 0,12 мг/мл концентрациясында; 0,06 мг/мл; 0,03 мг/мл, 0,0014 мг/мл концентрацияда амиксин препараты менен бирге; 0,0007 мг/мл; 0,0005 мг/мл.

Ошентип, йод камтыган ФС-1 дарылык кошулмасы практикада кеңири колдонулган гриппке каршы дарылардын: римантадиндин, оселтамивирдин, рибазолдун жана грипп вирусуну каршы амиксиндин терапиялык активдүүлүгүн жогорулатуучу синергетикалык эффектке ээ экендигин белгилей кетүү керек .

3.6.3. Эксперименттерде ФС - 1ди гриппке каршы дарылар менен бирге колдонуу *in ovo* . Курамында йод бар ФС-1 дары-дармек кошулмасынын жана гриппке каршы препараттардын оселтамивир, рибазол, римантадин жана амиксиндин вируска каршы биргелешкен таасирин изилдөө грипптин А /Waybridge/78 (H7N7) штаммын колдонуу менен тоок эмбриондорунда жүргүзүлгөн. Вируска каршы активдүүлүк вируска бөгөт коюучу үлгү кошуу схемасы аркылуу бааланган (3.6.2 - сүрөт).

Римантадин, рибазол жана амиксин препараттарынын 2,50 концентрациясында биргелешкен эффекти; 1,25 жана 0,625 мг/мл 0,27 концентрацияда йод камтыган ФС-1 дары кошулмасы менен; 0,14 жана 0,07 мг/мл грипп вирусунун репродукциясынын толук басылышына алып келди,



В

3.6.2 - сүрөт. Грипп вирусунун А /FPV/Waybrige/78 (H7N7) штаммынын бөгөт коюусу ФС-1 гриппке каршы дарылар менен тоок эмбриондорунда вирусцидик аракеттин схемасында

а) – грипп вирусунун А штаммынын бөгөт коюусу /H7N7 ФС-1 препараты менен 0,27 мг/мл концентрацияда; 0,14 мг/мл; 0,07 мг/мл 2,5 мг/мл концентрациясында римантадин препараты менен бирге; 1,25 мг/мл; 0,625 мг/мл. б) – грипп вирусунун А штаммына бөгөт коюу /H7N7 ФС-1 препараты

менен 0,27 мг/мл концентрацияда; 0,14 мг/мл; 0,07 мг/мл, 0,312 мг/мл концентрациясында оселтамивир препараты менен бирге; 0,156 мг/мл; 0,078 мг/мл. в) – грипп вирусунун А штаммына бөгөт коюу /H7N7 FC-1 препараты менен 0,27 мг/мл концентрацияда; 0,14 мг/мл; 0,07 мг/мл, 2,5 мг/мл концентрациясында рибазол препараты менен бирге; 1,25 мг/мл; 0,625 мг/мл. г) – грипп вирусунун А штаммына бөгөт коюу /H7N7 FC-1 препараты менен 0,27 мг/мл концентрацияда; 0,14 мг/мл; 0,07 мг/мл, 2,5 мг/мл концентрацияда амиксин препараты менен бирге; 1,25 мг/мл; 0,625 мг/мл.

бул изилденүүчү комплекстердин жогорку терапиялык касиеттерин көрсөтүп турат, римантадин препараты 2,50 жана 1,25 мг/мл концентрацияларында грипп вирусуна жалгыз таасир эткенде, анын көлөмүн азайткан. Гриппвирусунун титринде 3,6 log, ал эми 0,625 мг/мл концентрацияда 3,2 log, рибазол препараты жекече таасир этет. концентрациялары 2,50; 1,25; 0,625 мг/мл вирустун репликациясын 1,0-2,0 log го кыскартты, ал эми 2,50 концентрациясында жалгыз колдонгондо амиксин препараты 1,25 жана 0,625 мг/мл вирустун репликациясын 1,0-1,8 log го азайткан.

А гриппке каршы дары-дармектер менен айкалыштырып колдонууда йод камтыган FC-1 дарылык кошулмасы синергетикалык эффект көрсөтүп, алардын фармакологиялык активдүүлүгүн жогорулатып, грипптин А вирусуна ингибитордук таасирин күчөтөрү көрсөтүлгөн.

3.6.4. FC - 1ди *in vivo* эксперименттеринде гриппке каршы дарылар менен бирге колдонуу. A/FPV/Waybrige/78 (H7N7) гриппинин А вирусунун штаммына изилденген концентрациялардагы римантадин препараты менен FC-1дин айкалышкан таасири вирустун көбөйүшүн толук басууга жана жаныбарлардын 100% аман калышына алып келет, бул фармакологиялык айкындуулукту көрсөтүп, *in vivo* эксперименттерде гриппке каршы активдүүлүгүн жогорулатты. Ал эми грипп вирусун жуктурган тооктор 8,33 жана 4,16 мг/кг концентрацияда римантадин дарыны алган аман калуу көрсөткүчү 10%дан 43%ке чейин, ал эми FC-1 6,6 жана 13,1 мг/кг концентрацияда берилгенде 43%дан 78%ке чейин гана аман калган. FC -1дин бардык изилденген дозалары римантадинге каршы вируска каршы дары менен айкалышта грипп вирусунун көбөйүшүн толугу менен басат.

Ошентип, FC-1 дары-дармек кошулмасы сунушталган коммерциялык дары-дармектер менен бирге айкын антивирустук таасирге ээ.

КОРУТУНДУ

1. Курамында йод бар дарылык кошулмалардын биожеткиликтүүлүгүнө, биофармацевтикалык мүнөздөмөлөрүнө, MDCK клеткаларынын культурасына эксперименттерде цитотоксиктүүлүккө, чычкандарга жасалган эксперименттерде курч уулуулугуна, канаттуулар тумоосунун жогорку патогендүү вирусунун А штаммынын мисалында вируска каршы

активдүүлүктү *in vitro* изилдөөгө скрининг /FPV/Waybrige/78 (H7N7) изилденген йод камтыган дарылык кошулмалардын ичинен эң эффективдүү ФС-1 курамын көрсөттү.

2. Заттардын уулуулугунун шкаласына ылайык, йод камтыган ФС-1 дары-дармек кошулмасы ГОСТ 12.1.007–76 боюнча кооптуулугунун үчүнчү классында орточо уулуу зат катары классификацияланат. Йод камтыган ФС-1 дары кошулмасынын ЛД₅₀ өлүмгө алып келүүчү дозасы бир жолу оозеки кабыл алууда чычкандар үчүн 117,74 мг/кг, келемиштер үчүн 922,0 мг/кг түздү. Мындан тышкары, анын топтоо коэффициенти 1,45ти түздү, бул уулуулуктун эл аралык рейтинг шкаласына ылайык, аз уулуулуктун айкалыштырган жана макроорганизмге пайдалуу таасир этүүчү начар кумулятивдүү эффекти бар дары-дармек каражаттарынын параметрлерине туура келет.

3. Курамында йод бар дарылык кошулма ФС-1, эксперименттерде айкын вируска каршы активдүүлүгүн көрсөткөн . *in vitro* , *in ovo* жана *ичинде* канаттуулар тумоосунун вирусунун ар кандай штаммдарына *vivo* : A/FPV/Waybrige /78 (H7N7), A /FPV/Rostock /34 (H7N1), A /Алматы/5/98 (H3N2), А/кара баштуу чардак/Атырау/744/04 (H13N6), А/Астана RG/6:2/2009 (H5N1).

4. Радиоактивдүү йод-131 менен маркерленген ФС-1дин таралуу, топтолуу жана чыгаруу динамикасы тооктун организминде бир жолу сайылганда сызыктуу кинетиканын мыйзамдарына баш ийди: препараттын кошулмасы ашказан-ичеги трактынан канга тез сиңип, 30 минутадан кийин ал бардык органдарда аныкталды жана анын концентрациясынын максималдуу мааниси алгачкы уч саатта жетти.

5. ФС-1дин терапиялык дозасы 26,3 мг/кг концентрацияда жети күн бою ФС-1 кошулмасын суткалык кабыл алуу менен сасык тумоонун вирусу менен ооруган тооктун санын 100% сактап калууга алып келди, ал эми коммерциялык түрдө кабыл алууда. 8,3 мг/кг концентрацияда римантадин препараты ФС-1 алган тооктордон алынган үлгүлөрдө тооктун аман калуу деңгээли 43% гана болгон 26,3 мг/кг дозада ФС-1 кошулмасы вирустун көбөйүшүн 8,0 лог басатаарын көрсөттү . Ал эми вирус менен ооруган жана римантадин препараты менен дарыланган тооктордо вирустун басылышы 2,0 лог менен гана катталган . Оң контролдун (инфекцияланган жана дарыланбаган тооктордун) калдык вирусунун РГА дагы титр 8,0 лог .

6. Экспериментте биринчи жолу римантадин, осельтамивир жана ацетилсалицил кислотасынын антивирустук препараттарынын уулуулугунун төмөндөшү йод камтыган ФС-1 дары кошулмасы менен айкалышканда көрсөтүлгөн. Чоу-Талалай ыкмасын колдонуу менен сандык баалоо менен MDCK клетка маданияты боюнча *in vitro* . Бардык дары айкалыштары үчүн айкалыштыруу индекси (С I) бирден жогору болгон – С I > 1: ФС-1 айкалышы үчүн – римантадин С I = 2,018; ФС-1-оселтамивир айкалышы үчүн С I = 13,726, ФС-1-ASA айкалышы үчүн С I = 1,518. Дозаны азайтуу индекстери (DRI)

айкалышы үчүн белгиленген: ФС-1 – римантадин с сол 9,9:1; комбинация үчүн: ФС-1 - осельтамивир, DRI 3,4098:1 жана ФС-1-ASA айкалышы үчүн 1:2,67 болгон. Жана ошондой эле медиана эффективдүү тендемелердин графикалык сүрөттөрү жана изоболограммалары гриппке каршы римантадин жана осельтамивир препараттарынын уулуулугунун дозасын азайтуунун айкын эффектин көрсөтөт.

7. *In vitro*, *in ovo* жана *in vivo* канаттуулар тумоосунун вирусунун A/FPV/Waybrige/78 (H7N7) штаммына каршы жогорку патогендүү гриппке каршы дарылар - осельтамивир, римантадин, рибазол, амиксин менен айкалышканда эксперименттерде колдонуу, алардын фармакологиялык активдүүлүгүнүн жогорулашы менен мүнөздөлгөн синергетикалык таасирге ээ болгон, вируска бөгөт коюучу таасирдин күчөшү аныкталган. ФС-1ди биргелешип колдонуу ыландын мөөнөтүн кыскартып, малдын коопсуздугун жогорулатты.

ПРАКТИКАЛЫК КЕҢЕШ

1. Бул ФС-1 кошулмасын күнүмдүк экспериментте тоокторго 26,3 мг/кг дозада жети күн бою берүү грипп вирусу менен ооруган калктын 100% сакталышын камсыздайт, бул дарылоо эффективдүүлүгүн көрсөтөт.

2. Сасык тумоого каршы препараттардын фармакологиялык активдүүлүгүн жогорулатуу методу иштелип чыкты, ал ветеринардык жана медициналык практикада гриппке каршы терапияда колдонулушу мүмкүн.

3. ФС-1 препаратын уулуулугун төмөндөтүүчү жана терапиялык активдүүлүктү күчөтүүчү вируска каршы препараттар менен бирге колдонуу медицинада жана ветеринарияда дарылоо жана профилактикалык максаттарда колдонулат.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:

1. Характеристика мутантных штаммов H1N1 и H7N7 вируса гриппа устойчивых к коммерческим противовирусным препаратам [Текст] / [И. С. Коротецкий, Н. В. Зубенко, С. В. Шилов и др.] // Биотехнология. Теория и практика. – Алматы, 2015. – № 4. – С. 47-56; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25671737>

2. Антигриппозное действие лекарственного вещества ФС-1 в эксперименте на цыплятах [Текст] / [М. Е. Кулманов, Л. Н. Иванова, Н. Н. Соколова и др.] // Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская. – Алматы, 2015. – № 5 (311). – С. 27-35; То же: [Электронный ресурс]. –

Режим доступа: <https://journals.nauka-nanrk.kz/biological-medical/issue/view/324/185>

3. **Иванова, Л. Н.** Противовирусная активность лекарственного средства ФС-1 в опытах *in ovo* [Текст] / Л. Н. Иванова // Известия НАН КР. Раздел Медицина. – Б., 2015. – № 4. – С 34-41; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27446266>

4. Биофармацевтические свойства комплексов иода [Текст] / М. Е. Кулманов, Б. Ф. Керимжанова, И. С. Коротецкий, Л. Н. Иванова // Научная дискуссия: Инновации в современном мире. – М., 2016. – № 12 (55). – С. 144-157; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27182200>

5. Противовирусная активность лекарственного средства ФС-1 в отношении вируса гриппа штамма А [Текст] / [А. И. Ильин, Б. Ф. Керимжанова, Л. Н. Иванова и др.] // Известия НАН КР. – Б., 2016. – № 1. – С 43-51; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27398111>

6. **Иванова, Л. Н.** Фармакокинетика лекарственного соединения ФС-1 при однократном пероральном применении в организме цыплят [Текст] / Б. Ф. Керимжанова, Л. Н. Иванова, А. И. Ильин // Научная дискуссия: Инновации в современном мире. – М., 2016. – № 4 (47). – С. 109-118; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25868775>

7. **Иванова, Л. Н.** Физико-химическая характеристика качественного и количественного состава новых синтезированных наноструктурированных комплексов, определение их противовирусной активности и токсичности [Текст] / А. И. Ильин, Б. Ф. Керимжанова, Л. Н. Иванова // Научная дискуссия: Инновации в современном мире. – М., 2016. – № 4 (47). – С. 118-131; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25868778>

8. **Иванова, Л. Н.** Оценка эффективности иодсодержащего комплекса в борьбе с гриппом птиц А [Текст] / Б. Ф. Керимжанова, Л. Н. Иванова, А. И. Ильин // Известия НАН РК. Серия аграрных наук. – Алматы, 2019. – № 5. – С.; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://agricultural.kz/images/2019-5/1/24.AGRAR_05_2019_32-38.pdf

9. Патент № 7196 Республика Казахстан. МПК 2021/11242. Способ повышения фармакологической активности противогриппозных препаратов [Текст] / Б. Ф. Керимжанова, Л. Н. Иванова, И. С. Коротецкий, С. В. Шилов; Алматы. НИИ связи. – заявл. 13.12.21; опубл. 10.06.22, Бюл. № 45. – 2 с.: ил.

10. Методы исследований йодсодержащих соединений на антивирусную активность в отношении гриппа птиц [Текст]: методическая рекомендация / Б. Ф. Керимжанова, Н. А. Парецкая, Л. Н. Иванова. – Алматы, 2020. – 64 с.

11. Complete Genome Sequences of Gram-Positive Opportunistic Pathogens Isolated from Hospitals in Almaty, Kazakhstan [Text] / [I. S. Korotetskiy, A. B. Jumagazieva, F. B. Kerimzhanova et al]. Microbiology Resource Announcements. – 2022. – Vol. 91, No.4. – P. 1-3; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48999218>

12. Whole genome sequence data of Stenotrophomonas malttopgilia SCAID WNDI-2022(370) [Text] / [I. S. Korotetskiy, A. B. Jumagazieva, B. F. Kerimzhanova et al] // Data in Bref. – 2022. Vol. 45, 108694. – С.1-9; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=57913898>

13. Analysis of Whole-Genome Sequences of Photogenic Gram-Negative Isolated from the Same Hospital Environment to Investigate Common Evolutionary Trends Associated with Horizontal Gene Exchange, Mutations and DNA Methylation Patterning [Text] / Iliya S. Korotetskiy, Sergey V. Shilov, Tatyana V. Kusnetsova, et al]. Microorganisms, 2023, 11(2), 323; – С. 1-25; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/2/323>

Иванова Людмила Николаевнаын «Канаттуулардын тумоосунун А вирусуна курамында йод кармалган ФС-1 комплексинин таасирине мүнөздөмө жана гриппке каршы дарыларды колдонуунун технологиясын өркүндөтүү» деген темада 03.01.06 – биотехнология адистиги боюнча биология илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: скрининг, канаттуулар тумоосунун А вирусу, синергетикалык активдүүлүк, гриппке каршы дарылар.

Изилдөөнүн объектис: ФС-1, ФС-1.1, ФС-1.2, ФС-1.3, ФС-1.4, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.7, ФС-1.8 байланыштары; МДСК клеткалары, Vero; канаттуулардын тумоосунун А вирусунун штаммдары; лабораториялык жаныбарлар, тоок эмбриондору.

Изилдөөнүн предмети: Канаттуулардын тумоосунун А вирусуна йод камтыган ФС-1 комплексинин таасиринин мүнөздөмөсү жана гриппке каршы препараттарды колдонуунун технологиясын өркүндөтүү

Изилдөөнүн максаты: Вируска каршы таасири бар, аз уулуулугун айкалыштырган жана макроорганизмге пайдалуу таасир этүүчү йод камтыган дары-дармек кошулмасы бар гриппке каршы препараттарды колдонуу технологиясын өркүндөтүү.

Изилдөөнүн ыкмалары: физика-химиялык, микробиологиялык, радиохимиялык, фармакологиялык жана молекулярдык генетикалык, статистикалык.

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы: Биринчи жолу йод камтыган ФС-1 дарылык кошулмасынын вируска каршы активдүүлүгү H7N1, H7N7, H13N6, H1N1, H5N1 түрүндөгү канаттуулардын тумоосунун А вирустарына каршы аныкталган. Биринчи жолу ФС-1 кошулмасы менен айкалышканда антивирустук препараттардын уулуулугунун төмөндөшү MDCK клетка культурасында *in vitro* экспериментинде көрсөтүлгөн; Эксперименттерде *in vitro*, *in ovo*, *in vivo*, гриппке каршы осельтамивир, римантадин, рибазол жана амиксин дарылар менен грипптин вирусунан ингибитордук таасирин күчөтүү аркылуу фармакологиялык активдүүлүктү жогорулаткан ФС-1ди биргелешип колдонуу технологиясы иштелип чыкты.

Колдонуу боюнча сунуштар: «Канаттуулар тумоосуна каршы вируска каршы активдүүлүк үчүн йод камтыган кошулмаларды изилдөө методдору» аттуу методикалык сунуштар басылып чыкты, №7196 2021-ж Казакстан Республикасынын Юстиция министрлигинин илимий изилдөө институтунда пайдалуу моделге патент алынды. ФС-1 таасири астында вируска каршы препараттардын терапиялык эффективдүүлүгүнүн олуттуу жогорулашы практикалык ветеринарияда жана медицинада дарылоо жана профилактикалык максаттарда да колдонулушу мүмкүн.

Колдонуу тармагы: биотехнология, ветеринария, медицина.

РЕЗЮМЕ

диссертации **Ивановой Людмилы Николаевны** на тему: «Характеристика воздействия йодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности **03.01.06 – биотехнология**

Ключевые слова: скрининг, вирус гриппа птиц А, синергетическая активность, противогриппозные препараты.

Объекты исследования: соединения ФС-1, ФС-1.1, ФС-1.2, ФС-1.3, ФС-1.4, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.7, ФС-1.8; клетки MDCK, Vero; штаммы вируса гриппа птиц А; лабораторные животные, куриные эмбрионы.

Предмет исследования: Характеристика воздействия йодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов.

Цели исследования: Совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов с йодсодержащим лекарственным соединением, обладающим противовирусным действием, сочетающего в себе низкую токсичность и оказывающего благоприятное воздействие на макроорганизм.

Методы исследования: физико-химические, микробиологические, радиохимические, фармакологические и молекулярно-генетические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: впервые установлена противовирусная активность йодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 в отношении вирусов гриппа птиц А подтипов H7N1, H7N7, H13N6, H1N1, H5N1; Показано снижение токсичности противовирусных препаратов при комбинированном применении с соединением ФС-1 в эксперименте *in vitro* на культуре клеток MDCK; Впервые в экспериментах *in vitro*, *in ovo*, *in vivo* разработана технология комбинированного применения ФС-1, с противогриппозными препаратами осельтамивир, римантадин, рибазол и амиксин повышающая фармакологическую активность путем усиления ингибирующего воздействия на вирус гриппа.

Рекомендации по использованию: изданы методические рекомендации: «Методы исследований йодсодержащих соединений на антивирусную активность в отношении гриппа птиц», получен Патент на полезную модель в НИИС МЮ РК №7196, 2021. Значительное усиление терапевтической эффективности противовирусных препаратов под воздействием ФС-1 может быть использовано в практической ветеринарии и медицине, как с лечебной, так и профилактической целью.

Область применения: биотехнология, ветеринария, медицина.

SUMMARY

dissertation by Ivanova Lyudmila Nikolaevna on the topic «Characteristics of the effect of the new coordination compound of iodine FS-1 on the avian influenza A virus and improvement of the technology for the use of anti-influenza drugs» for the scientific degree of candidate of biological sciences, on the specialty 03.01.06 - biotechnology

Keywords: screening, avian influenza A virus, synergistic activity, anti-influenza drugs.

Objects of research: compounds FS-1, FS-1.1, FS-1.2, FS-1.3, FS-1.4, FS-1.5, FS-1.6, FS-1.7, FS-1.8; MDCK, Vero cells; avian influenza A virus strains; laboratory animals, chicken embryos.

Subject of research: Characteristics of the effect of the iodine-containing complex FS-1 on the avian influenza A virus and improvement of the technology for the use of anti-influenza drugs

Objectives of the study: Improving the technology for using anti-influenza drugs with an iodine-containing medicinal compound that has an antiviral effect, combines low toxicity, and has a beneficial effect on the macroorganism.

Research methods: physic-chemical, microbiological, radiochemical, pharmacological, and molecular-genetics.

The results obtained and their novelty: - for the first time, the antiviral activity of the iodine-containing medicinal compound FS-1 has been established against avian influenza A viruses of subtypes H7N1, H7N7, H13N6, H1N1, H5N1. For the first time, a decrease in the toxicity of antiviral drugs has been shown when combined with the FS-1 compound in an in vitro experiment on MDCK cell culture. For the first time in experiments in vitro, in ovo, and in vivo, a technology for the combined use of FS-1 with anti-influenza drug oseltamivir, rimantadine, ribazol and amixin, has been developed that increases pharmacological activity by enhancing the inhibitory effect on the influenza virus.

Recommendations for use: Methodological Recommendations have been published: "Methods of research of iodine-containing compounds for antiviral activity in relation to avian influenza", a Patent for a utility model was obtained in the Research Institute of the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan No. 7196, 2021. A significant increase in the therapeutic effectiveness of antiviral drugs under the influence of FS-1 can be used in practical veterinary medicine and medicine, both for therapeutic and preventive purposes.

Application area: biotechnology, veterinary medicine, medicine.

Форматы: 60x84/16. Офсет кагазы.
Көлөмү: 1.75 б.т. Нускасы: 20

«Maxprint» басмасында басылды.

ИЗДАТЕЛЬСТВО
MAXPRINT
Б А С М А С Ы

Дарек: 720045, Бишкек шаары, Ялта көчөсү 114

Тел.: (+996 555) 57-47-98

(+996 505) 92-12-02

e-mail: maxprint@mail.ru