

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ИНСТИТУТ БИОТЕХНОЛОГИИ  
ИНСТИТУТ ГОРНОЙ ФИЗИОЛОГИИ и МЕДИЦИНЫ**

**ПРОТОКОЛ №17  
заседания диссертационного совета Д 03.23.680**

**26 декабря 2024 г.**

**г. Бишкек**

**Председатель заседания** – член корр. НАН КР, д.б.н., профессор Худайбергенова Б.М.

**Ученый секретарь** – к.б.н., Казыбекова А.А.

**Председатель:** Глубокоуважаемые члены диссертационного совета, согласно явочному листу, из 15 утвержденных членов диссертационного совета Д 03.23.680 на заседании сегодня присутствуют 13 человек. Идентификатор видеоконференция <https://vc.vak.kg/playback/presentation/2.3/d6e6e951aae40f7d68b757a139bd237ea596a29e-1735208848673>

№	Ф.И.О.	Ученая степень	Шифры специальностей в совете
1	Худайбергенова Бермет Мерлисовна (председатель)	д.б.н., проф., член-корр. НАН КР	03.02.07 генетика
2	Жунушов Асанкадыр Темирбекович (зам.пред.)	д.в.н., проф., академик НАН КР	03.01.06 биотехнология 03.02.07 генетика
3	Казыбекова Астра Ажымудуновна (уч.секретарь)	к.б.н.	03.03.01 физиология
4	Асанакунов Бактыбек Ашымович	к.б.н.	03.01.06 биотехнология
5	Бекболотова Айгуль Керимкуловна	д.б.н., проф.	03.03.01 физиология
6	Быковченко Юрий Григорьевич	д.б.н., проф.	03.01.04 биохимия 03.02.07 генетика
7	Жумабаева Гаасилкан Токтомаматовна	д.б.н., проф., член-корр. НАН КР	03.01.04 биохимия 03.03.01 физиология
8	Каркобатов Хасан Джолдубаевич	д.б.н., с.н.с.	03.03.01 физиология
9	Керимжанова Бахытжан Фазылжановна	д.в.н., проф.	03.01.06 биотехнология
10	Махмудова Жылдыз Акматовна	д.б.н., доц.	03.01.04 биохимия
11	Мурзахметова Майра Кабдраушевна	д.б.н., проф.	03.03.01 физиология 03.01.04 биохимия
12	Серикбаева Асия Демеухановна	д.б.н., проф.	03.01.06 биотехнология
13	Солтобаева Жаныл Осмонбековна	к.б.н., доц.	03.02.07 генетика
14	Умралина Анара Рустамовна	д.б.н., с.н.с.	03.01.04 биохимия 03.01.06 биотехнология
15	Чекиров Кадырбай Бекбалаевич	к.б.н., доц.	03.02.07 генетика 03.01.06 биотехнология

Отсутствуют: 2 по уважительной причине.

Уважаемые члены диссертационного совета, по профилю присутствует 4 докторов наук и 1 кандидат наук, кворум имеется, разрешите приступить к работе.

## ПОВЕСТКА ДНЯ:

Предварительная защита диссертации Ивановой Людмилы Николаевны на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология.

Научным руководителем данной работы является доктор ветеринарных наук, профессор, академик Национальной Академии Аграрных наук, Член-корреспондент Российской Академии Естествознания, заместитель начальника отдела международного сотрудничества Акционерное общество «Научный центр противоиныхфекционных препаратов» Республики Казахстан Керимжанова Бахытжан Фазылжановна.

**Председатель:** согласно положению диссертационного совета, предварительная защита кандидатской диссертации Ивановой Людмилы Николаевны на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология.

Научным руководителем данной работы является доктор ветеринарных наук, профессор, академик Национальной Академии Аграрных наук, Член-корреспондент Российской Академии Естествознания, заместитель начальника отдела международного сотрудничества Акционерное общество «Научный центр противоиныхфекционных препаратов» Республики Казахстан Керимжанова Бахытжан Фазылжановна.

Работа выполнена в лаборатории вирусологии Института биотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики и в Акционерном Обществе «Научный центр противоиныхфекционных препаратов» Министерства здравоохранения Республики Казахстана. Слово предоставляется Ученому секретарю для оглашения сведений о соискателе, пожалуйста.

**Ученый секретарь:** разрешите представить Вам краткую информацию о соискателе.

Иванова Людмила Николаевна, 1969 года рождения, русская, замужем.

В 1998 году окончила санитарно-гигиенический факультет Казахского национального университета. После окончания института Иванова Л.Н. работала врачом - лаборантом в диагностической лаборатории центра по профилактике и борьбе со СПИД: в отделении иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции.

С 2006 по 2009 гг. - научным сотрудником в лаборатории вирусологии РГП «Научный центр противоиныхфекционных препаратов» г. Алматы.

С 2009 г. по настоящее время работает заместителем заведующую в лабораторию вирусологии РГП «Научный центр противоиныхфекционных препаратов» г. Алматы.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории вирусологии Института биотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики и в Акционерном Обществе «Научный центр противоиныхфекционных препаратов» Министерства здравоохранения Республики Казахстана

Научным руководителем является доктор ветеринарных наук, профессор, академик Национальной Академии Аграрных наук, Член-корреспондент Российской Академии Естествознания, заместитель начальника отдела международного сотрудничества Акционерное общество «Научный центр противоиныхфекционных препаратов» Республики Казахстан, Керимжанова Бахытжан Фазылжановна

25.06.2018 г. сдан кандидатский экзамен по государственному языку с оценкой «хорошо», состав экзаменационной комиссии соответствует.

27.06.2018 г. сдан кандидатский экзамен по истории и философии науки с оценкой «отлично», состав экзаменационной комиссии соответствует.

22.06.2018 г. сдан кандидатский экзамен по иностранному языку с оценкой «хорошо», состав экзаменационной комиссии соответствует.

17.12.2024 г. сдан кандидатский экзамен по специальности 03.01.061 – биотехнология с оценкой «отлично», состав экзаменационной комиссии соответствует.

Тема диссертации и научный руководитель были утверждены 29 апреля 2021 года решением Ученого Совета Института биотехнологии НАН КР (выписка из протокола Ученого совета №2). Имеются: выписка из протокола заседания Ученого совета Института биотехнологии НАН КР об обсуждении работы Ивановой Л.Н. (выписка из Ученого совета №2, от 10 июня 2024г.), акты внедрения в производства, патент на полезную модель, методические рекомендации и монография. Список публикаций оценивается в 172 баллов. Все документы, необходимые для представления диссертационной работы в Диссертационный совет, соответствуют требованиям НАК ПКР. Документы, список публикаций, а также диссертационная работа и автореферат вывешены на сайте ДС (сайт НАК ПКР).

Экспертная комиссия Диссертационного совета Д 03.23.680 была назначена на предыдущем заседании в 22 ноября 2024 г. в составе: доктора биологических наук Умралиной А.Р., доктора биологических наук, профессора Серикбаевой А.Д. и кандидата биологических наук Асанакунуова Б.А. Эксперты, рассмотрев представленную соискателем Ивановой Л.Н. диссертационную работу на тему: «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов» на соискание ученой степени кандидата биологических наук, выполненной по специальности: 03.01.06 – биотехнология, а также проанализировав первичный материал соискателя, дали положительные заключения с рекомендацией назначить предзащиту в диссертационном совете.

**Председатель:** Есть вопросы к ученому секретарю по документам диссертанта? Вопросов нет. Слово предоставляется Ивановой Л.Н. для изложения основных положений диссертационной работы.

**Иванова Л.Н.:**

Уважаемый председатель, уважаемые члены Диссертационного совета и коллеги! Позвольте представить вашему вниманию нашу работу на тему: «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов» (**Слайд №1**).

**Актуальность темы** Проблема инфекционных заболеваний на сегодня остается актуальной во всех без исключения странах мира. Среди вирусных заболеваний человека и животных наибольшее распространение имеют грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция.

Высокопатогенный – вирус гриппа птиц типа А вызывает инфекцию как среди диких, так и домашних птиц, и может передаваться человеку, быть источником широкого распространения инфекции. При ослаблении профилактических мер борьбы с гриппом птиц и карантинных ветеринарно-санитарных мероприятий эпизоотия может перейти в панзоотию с нанесением значительных экономических потерь, а в случае мутации вируса гриппа – массовому заболеванию людей с летальным исходом. Так панзоотия птичьего гриппа в мире только в 2005 году нанесла ущерб, оцениваемый в 4 млрд евро.

Во время ежегодных эпидемий гриппом заболевает от 5 до 15 % населения Земли, а во время пандемий гриппа это число может возрасти в 4–6 раз. По данным экспертов ВОЗ, ежегодно в мире только тяжелыми формами гриппа заболевает до 5 млн человек, а погибает от 290 000 до 650 000 человек. Эпидемии гриппа наносят также огромный экономический ущерб обществу в целом.

Экономический ущерб от данного заболевания велик в связи с массовой гибелью заболевших птиц, необходимостью проведения жестких карантинных и ветеринарно-санитарных мероприятий, включая уничтожение всего поголовья больной птицы.

Актуальность проблемы борьбы с гриппом как среди людей, так и птиц, являющихся основным источником распространения, заключается в том, что вирусы гриппа А обладают уникальной особенностью к изменению антигенной структуры. Проблема устойчивости к противогриппозным лекарственным веществам в настоящее время приобрела глобальные масштабы. За последнее десятилетие в мире произошло несколько вспышек гриппа и, более того, развиваются такие новые заболевания, как атипичная пневмония и птичий грипп, возникновение лекарственной устойчивости у возбудителей вирусных заболеваний к противовирусным препаратам требующие принципиально новых подходов и решений при их лечении.

Проблема устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам приводит к снижению или полной потере эффективности проводимой терапии и борьбы с распространением инфекции, а также направляет на изыскание новых медикаментозных соединений.

Одним из основных направлений в разработке противовирусных соединений является синтез аналогов из известных препаратов. Так иодсодержащие препараты, применяемые в ветеринарии и медицине, проявляют высокую биологическую активность и разностороннее фармакологическое действие, не вызывая устойчивости у возбудителя.

Настоящая работа посвящена изложению полученных результатов исследований, направленных на усиление действия противогриппозных препаратов при комбинированном применении с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1, синтезированным в АО «Научный центр противинфекционных препаратов».

**Целью нашего исследования** являлось совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов с иодсодержащим лекарственным соединением, обладающим противовирусным действием, сочетающего в себе низкую токсичность и оказывающего благоприятное воздействие на макроорганизм.

**Задачи исследования** 1. Провести скрининг иодсодержащих лекарственных соединений, обладающих противовирусной активностью с определением безвредности и токсичности.

2. Определить противовирусную активность иодсодержащего лекарственного соединения на примере штаммов вируса гриппа птиц А в эксперименте *in vitro*, *in ovo* и *in vivo* на лабораторных животных.

3. Определить эффективность иодсодержащего лекарственного соединения при сочетанном применении с противовирусными препаратами: осельтамивир, римантадин, рибазол и амиксин (**слайд 2**)

**Объектом исследования:** иодсодержащие лекарственные 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; тест-система: культуры клеток MDCK, Vero; штаммы вируса гриппа птиц А: H7N7, H7N1, H13N6, H5N3, H3N2, N1H1, H5N1; лабораторные животные (крыс, мыши, цыплята), куриные эмбрионы; контрольные противовирусные препараты: ремантадин, рибавирин, амиксин, рибазол, осельтамивир, амизон.

**Методология и методы исследования:** Физико-химические свойства иодсодержащих комплексов. Изучение растворимости и проницаемости иодсодержащих лекарственных соединений проводили для оптимизации разрабатываемой лекарственной формы, оценки однородности, биодоступности и биоэквивалентности лекарственных соединений. Важнейшей стадией при этом является поведение лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте, проход через эпителиальную стенку кишечника, который является основным барьером на пути поступления лекарственного соединения в системный кровоток поэтому процесс растворения и проницаемость лекарственного

соединения имеет большое значение в биодоступности биофармацевтической классификационной системе.

Установлено, что при растворении иодсодержащих лекарственных соединений в воде и буферных растворах с рН 1,2, 4,5 и 6,8 растворимость была классифицирована как «высокая». Среднее значение количества исследуемого комплекса, растворившегося в течение 5 мин из твердой субстанции, составило от 80 % до 100 %. Степень проницаемости всех исследуемых иодсодержащих лекарственных соединений определена «низкой», количество проникшего вещества в культуру клеток MDCK составило от 23,0 % до 56,6 %, от исходной, что меньше 85 %. Изучение биофармацевтических свойств всех иодсодержащих лекарственных соединений на основании степени их растворимости в воде, буферных растворах с рН 1,2; 4,5; 6,8 и проницаемости на культуре клеток MDCK соответствуют III классу Биофармацевтической квалификационной системе. К III классу БКС относятся вещества с «высокой» растворимостью и «низкой» проницаемостью (слайд 3).

**Методы исследования:** Изучение безопасности иодсодержащих лекарственных соединений проведено в экспериментах *in vitro* на культуре клеток MDCK

При определении безопасности *in vitro* показано, что иодсодержащие лекарственные соединения ФС-1, ФС-1.1, ФС-1.3, ФС-1.4 обладают низкой токсичностью, ЦТК<sub>50</sub> через 72 часа инкубации на культуре клеток MDCK находится в пределах концентраций от 10.0 до 50.0 мг/мл. Иодсодержащие лекарственные соединения ФС-1.2, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.7, ФС-1.8 обладают умеренной токсичностью, ЦТК<sub>50</sub> которых находится в пределах от 0,20 до 1,77 мг/мл, а через 72 ч инкубирования на культуре клеток MDCK.

Изучение острой токсичности в экспериментах на мышах показало, что все соединения ФС-1.1, ФС-1.2, ФС-1.3, ФС-1.4, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.7, ФС-1.8, кроме ФС-1, в диапазоне доз от 1,12 до 2472,3 мг/кг вызывают токсический эффект в нарастающем порядке. Изучение острой токсичности ФС-1 в дозах менее 117,74 мг/кг не показал выраженных токсических действий: при визуальном осмотре животных и патологоанатомическом вскрытии. В дозах выше 117,74 мг/кг токсический эффект ФС-1 проявляется по нейротоксическому типу. (слайд 4).

На основании проведенных исследований установлено, что иодсодержащие лекарственные соединения ФС-1.1, ФС-1.2, ФС-1.3, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.8 не проявили значимой активности в отношении вируса гриппа птиц штамм А/FPV/Waybrige/78 (H7N7), поскольку снижение титра вируса составило 0–2,0 log. Наибольшая антивирусная активность из числа исследованных соединений отмечена у ФС-1, ФС-1.4 и ФС-1.7, которые снижали титр вируса гриппа птиц штамм А/FPV/Waybrige/78 (H7N7) на 5,0–8,0 log. Однако соединения ФС-1.7 и ФС-1.4 показали высокую токсичность в эксперименте на животных.

Таким образом на основании проведенного скрининга иодсодержащих лекарственных соединений, основанного на физико-химических свойствах биофармацевтической растворимости, проницаемости, противовирусной активности в эксперименте *in vitro* на культуре клеток MDCK на примере вируса гриппа птиц А, определении цитотоксичности соединений, установлена наиболее эффективная композиция иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1. Дальнейшие исследования направлены на определение степени фармакологического действия комплекса ФС-1 (слайд 5).

**Методы исследования:** Степень фармакологического действия иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1. **Определение острой токсичности ФС-1 на крысах** Установлено, что дозы ФС-1 равные 124,1; 248,3; 397,2; 496,5 мг/кг не приводили к смерти животных. Группа животных, получавшая дозу 596,0 мг/кг вызвала падеж двух крыс, в группе принимавшей дозу 794,4 мг/кг пали три животных, в группе от дозы 993,0 мг/кг пали четыре крысы. Максимальное количество павших животных наблюдали при введении доз 1191,6 и 1390,0 мг/кг, погибло восемь и девять животных соответственно.

Показатели соматических реакций после приема ФС-1 отмечены в первые сутки наблюдений. Через 7–14 дней наблюдения за животными общее физиологическое состояние организма у крыс опытной группы мало отличались от контрольных, не подвергавшихся воздействию ФС-1. Рассчитанные действующие в 50 % случаев и летальные дозы ФС-1 в эксперименте на крысах составили: ЛД<sub>16</sub> – 571 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> – 922 мг/кг, ЛД<sub>84</sub> – 1273 мг/кг, ЛД<sub>100</sub> – 1449 мг/кг. В соответствии со шкалой токсичности веществ введенных per os [Hodg G., Gleason S., 1975; С. А. Куценко, 2002], исследуемое соединение ФС-1 можно отнести к умеренно токсичным веществам или к третьему классу опасности. **Определение хронической токсичности ФС-1 на мышах** Установлено, что введение животным ФС-1 в дозе 0,58 мл/кг приводило к проявлению судорог пароксизмального характера. По окончании второго месяца общее число погибших животных в данной группе, составило 25 %. Отмечено снижение массы тела у оставшихся животных, изменений со стороны внутренних органов не было установлено. Дозы ФС-1 0,232 и 0,116 мл/кг, введенные животным, показали их безопасность. **Изучение кумулятивного эффекта ФС-1 в эксперименте на мышах** Рассчитаны летальные дозы многократного введения ЛД<sub>n84</sub>, ЛД<sub>n50</sub> и ЛД<sub>n16</sub> необходимые для вычисления коэффициента кумуляции: ЛД<sub>n84</sub> = 6,87 мл/кг (139,46 мг/кг), ЛД<sub>n50</sub> = 3,80 мл/кг (77,14 мг/кг), ЛД<sub>n16</sub> = 1,96 мл/кг (39,79 мг/кг). Коэффициент кумуляции (Ккум) в эксперименте на мышах составил 1,45, что по международной шкале оценки токсичности препаратов ФС-1 соответствует параметрам препаратов, со слабовыраженным кумулятивным эффектом (слайд 6).

**Фармакокинетика ФС-1, меченного радиоактивным иодом-131 в организме цыплят при однократном пероральном применении.** С целью изучения распределения ФС-1 в тканях и органах цыплят в эксперименте при однократном пероральном применении использован метод радиодиагностики. Количественное определение ФС-1, меченного радиоизотопом <sup>131</sup>I в организме цыплят при пероральном введении, показало его наличие во всех исследуемых органах, в период от 30 минут и до 24 часов в разных органах его содержание различно. Поскольку метод введения ФС-1 был пероральный, максимальное количество соединения в первые 30 минут от начала введения отмечалось в желудке, через один час содержание меченного ФС-1 в желудке резко снижалось в 5,8 раз, но в это же время (через час), было максимально повышено в почках и кишечнике, что свидетельствовало об отсутствии у него кумулятивных свойств. Терапевтическая концентрация соединения ФС-1 в системном кровотоке достигалась в течение трех часов после поступления препарата в организм и сохранялась до 24 ч.

В результате проведенных исследований было установлено, что процесс распределения накопления и выведения ФС-1 при однократном введении в организм цыплят подчиняется законам линейной кинетики, т. е. скорости и закономерности протекания химических процессов во времени, через которое система переходит из начального состояния в конечное (начальное – исходные вещества, конечное – продукты реакции).

Аналогичные результаты количественного определения ФС-1 – иода в плазме крови человека проведены сотрудниками НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН методом ВЖХ, в результате выявлено, что количество иода в крови у добровольцев установлено через 30 мин и наибольшая концентрация иода в плазме крови была достигнута через один час и держалась на этом уровне в период до трех часов, с последующим плавным снижением до 24 ч, полученные результаты совпали с результатами проведенных нами исследований по фармакокинетики меченного радиоактивным иодом-131 ФС-1 (слайд 7).

**Методы исследования:** Оценка противовирусной активности. Предварительное изучение эмбриотоксичности, показало, что иодсодержащее лекарственное соединения ФС-1 относится к малотоксичным соединениям. При этом степень токсичности обратно пропорционально сроку развития эмбриона. При изучении противовирусной активности ФС-1 на куриных эмбрионах в отношении вирусов гриппа установлено, что ФС-1 в

концентрации 3,3 мг/мл подавляет репродукцию вирусов на 2,0 log, а в концентрации 6,6 мг/мл полностью подавляет 100 инфекционных доз вируса гриппа А штаммов: А /FPV/Rostock/34 (H7N1), А /Алматы/5/98 (H3N2), А /черноголовый хохотун/Атырау/744/04 (H13N6).

Изучение токсичности ФС-1 в эксперименте на семидневных цыплятах в дозе от 0,8 до 26,3 мг/кг показало, что данный комплекс не оказывает токсического влияния. Увеличение дозы ФС-1 в два раза 52,5 мг/кг через 24 ч после введения ФС-1 вызывает гибель 50 % опытных цыплят. Показано, что ФС-1 хорошо всасывается после однократного перорального введения и характеризуется длительным суточным периодом выведения. Эти характеристики позволяют объяснить продолжительность действия ФС-1 у цыплят, после однократного перорального употребления.

Оценка противовирусной активности показала, что эффективность защиты после приема профилактической дозы ФС-1 у зараженных вирусом гриппа штамм А /FPV/Rostock/34 (H7N1) цыплят в концентрациях 6,6; 13,1 и 26,3 мг/кг составила 100 %. Концентрация 3,3 мг/кг ФС-1 проявила наименьшую профилактическую эффективность и составила 42 %. В то же время профилактическая эффективность коммерческого препарата римантадина у цыплят от инфекции составила только 28 %. Все контрольные цыплята, зараженные вирусом, не получавшие препараты погибли (100 % смертность). Терапевтическая доза ФС-1 при ежедневном приеме ФС-1 в течение семи дней в концентрации 26,3 мг/кг привела к 100 % сохранению поголовья зараженных вирусом гриппа цыплят, тогда как при приеме коммерческого препарата римантадина в концентрации 8,3 мг/кг в эти же сроки выживаемость цыплят составила только 43 %. Прием ФС-1 в дозе 13,1 мг/кг на протяжении семи дней показал меньшую терапевтическую эффективность в сравнении с противовирусной активностью первой группы (78 %), доза 6,6 мг/кг эффективность ФС-1 составила 43 %, что аналогично эффективности применяемого коммерческого препарата. Цыплята, зараженные вирусом, но не получавшие препаратов погибли от гриппозной инфекции. Смертность составила 100 %. (слайд 8).

Совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1. Комбинированное применение ФС-1 с противогриппозными препаратами в экспериментах *in vitro*, *in ovo*, *in vivo*. При комбинированном применении препаратов, выявлен значительный фармакологический эффект на вирус гриппа птиц А за счет способности ФС-1 оказывать синергетическое действие на широко используемые противогриппозные препараты, который защищен Патентом на полезную модель РК №7196, 2021. «Способ повышения фармакологической активности противогриппозных препаратов» (слайд 9, 10, 11).

Совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1. Изучение влияния ФС-1 на токсичность коммерческих противогриппозных препаратов при моно и комбинированном применении проведены в эксперименте *in vitro* на культуре клеток MDCK с количественной оценкой по методу Чоу-Талалая при помощи программного обеспечения CompuSyn 10.1. Впервые показано снижение токсичности противовирусных препаратов римантадина, осельтамивира, рибазола и амиксина при комбинированном применении под действием иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 (слайд 12).

#### **Научная новизна работы**

Впервые установлена противовирусная активность иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 в отношении вирусов гриппа птиц разных штаммов (А /FPV/Rostock/34/H7N1, А /FPV/Waybrige/78/H7N7, А /черноголовый хохотун/Атырау/744/04/H13N6) в т. ч. резистентных (вируса гриппа птиц штамм А /FPV/Waybrige/78/H7N7 и вируса свиного гриппа штамм А /Swine/Iowa/30/H1N1).

Впервые показано снижение токсичности противовирусных препаратов ремантадина, осельтамивира при комбинированном применении с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1 в эксперименте *in vitro* на культуре клеток MDCK.

Разработан «Способ повышения фармакологической активности противогриппозных препаратов», защищенный патентом на полезную модель в НИИС МЮ РК №7196, 2021.

Впервые в экспериментах *in vitro*, *in ovo*, *in vivo* разработана технология комбинированного применения иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1, с противогриппозными препаратами повышающая фармакологическую активность путем усиления ингибирующего воздействия на вирус гриппа (слайд 13)

**Практическая значимость работы.** Практическая значимость заключается в том, что лекарственное средство ФС-1 обладает выраженным терапевтическим и вирусингибирующим действием против штаммов гриппа птиц А.

Комбинированное применение лекарственного средства ФС-1 с противовирусными препаратами, снижающее токсичность и усиливающее терапевтическую активность может использоваться в медицине и ветеринарии, как с лечебной, так и профилактической целью. Данный способ защищен Патентом на полезную модель РК №7196,2021. «Способ повышения фармакологической активности противогриппозных препаратов»;

Разработаны Методические Рекомендации: «Методы проведения исследований иодсодержащих соединений на антивирусную активность в отношении гриппа птиц».

Издана в соавторстве монография «Синергетический эффект нового лекарственного препарата ФС-1 при комбинированном применении с противовирусными препаратами» (слайд 14).

Спасибо за внимание! (слайд 15).

**Выводы.** Разрешите не зачитывать. Благодарю за внимание! Спасибо!

**Председатель:** Презентация закончена. У кого есть вопросы к соискателю?

#### **Вопросы:**

**Жумабаева Таасилкан Токтомаматовна** д.б.н., проф., член-корр. НАН КР

**1. Вопрос:** Кто является разработчиком данных соединений, и кто проводит исследования этих соединений?

**Ответ: Спасибо за вопрос Таасилкан Токтомаматовна.** Разработчиком данных соединений является руководитель программы доктор химических наук, академик РАЕН Ильин Александр Иванович, им созданы новые биологически активные координационные соединения. Мы получаем эти соединения и их изучения проводят в соответствующих лабораториях: в лаборатории физико-химического анализа, контрольно-аналитической лаборатории, микробиологии, вирусологии, радиохимии, молекулярно-генетической лаборатории, лаборатории фармакологии-токсикологии.

**2. Вопрос:** Это комплексное соединение ФС-1 с чем?

**Ответ: Спасибо за вопрос Таасилкан Токтомаматовна.** ФС-1 по химическому составу многокомпонентное лекарственное соединение, содержащие молекулярный иод, галогениды калия и лития, хлорид магния,  $\alpha$ -декстрины и полипептиды. Активные центры лекарственного соединения ФС-1 представлены в декстриновом кольце.

**3. Вопрос:** Мышам какие дозы соединений вводили?

**Ответ: Спасибо за вопрос Таасилкан Токтомаматовна.** Эксперименты на мышах с ФС-1 проводили в разных дозах: 0,6; 2,7; 5,8; 8,9; 13,4 мл/кг веса животного.

**Каркобатов Хасан Джолдубаевич, д.б.н., с.н.с.**

**4. Вопрос:** Все животные были здоровы? Вы брали здоровых животных?

**Ответ: Спасибо за вопрос Хасан Джолдубаевич.** Да мыши были здоровыми. Эксперименты проводили на линейных мышах, имеющих сертификат качества.



**5. Вопрос:** При определении острой токсичности исследование ФС-1 в эксперименте на крысах у вас получился падеж, крысы были здоровы? Какова была ваша цель, что вы хотели этим выяснить?

**Ответ: Спасибо за вопрос Хасан Джолдубаевич.** Да крысы были здоровыми. Мы этим экспериментом определяли острую токсичность, безвредность соединения, дозу ЛД<sub>50</sub>, которая убивает 50 % животных для дальнейших экспериментов. Нами определена ЛД<sub>50</sub> на крысах равная 922 мг/кг, то есть допустимая для лечения.

**6. Вопрос:** Проведенные эксперименты вы хотите использовать для лечения?

**Ответ: Спасибо за вопрос Хасан Джолдубаевич.** Да полученные безопасные дозы использовать для лечения инфекций.

**Чекиров Кадырбай Бекбалаевич, к.б.н., доц.**

**7. Вопрос:** Когда изучали фармакокинетику животных убивали? Имеется разрешение этического комитета?

**Ответ: Спасибо за вопрос Кадырбай Бекбалаевич.** Да имеется. Перед началом эксперимента получаем разрешение этической комиссии согласно международным стандартам.

**Худайбергенова Бермет Мерлисовна, д.б.н., проф., член-корр. НАН КР**

**8. Вопрос:** Вы в какой лаборатории работаете и весь комплекс работ выполняли в одной лаборатории? Вы говорили о группе лабораторий?

**Ответ: Спасибо за вопрос Бермет Мерлисовна.** Я работаю в лаборатории вирусологии. Мы как вирусологи имеем (аккредитацию) разрешение на работу с вирусами и все эксперименты с животными и вирусами проводим сами.

**9. Вопрос:** Вы участвовали в секвенировании мутантных штаммов?

**Ответ: Спасибо за вопрос Бермет Мерлисовна.** Да в нашей лаборатории заведующий д.б.н. Коротецкий Илья Сергеевич обладает методами секвенирования, мною проведены этапы подготовки, выделения ДНК/РНК из материала и участие в составлении библиотеки.

**10. Вопрос:** Библиотека опубликована?

**Ответ: Спасибо за вопрос Бермет Мерлисовна.** Да, Опубликованы результаты исследований, статьи.

**11. Вопрос:** Сам препарат имеет практическое внедрение?

**Ответ: Спасибо за вопрос Бермет Мерлисовна.** Да. Был первоначально синтезирован препарат, обладающий противотуберкулезной активностью который зарегистрирован применяется в практике. Наше соединение, которое изучали мы адаптировано к вирусной инфекции, были проведены исследования по отношению к вирусным инфекциям в дальнейшем им присваивают название а первоначально они называются фармацевтическое соединение.

**Асанакунов Бактыбек Ашымович, к.б.н.**

**12. Вопрос:** Какая молекулярная формула соединения?

**Ответ: Спасибо за вопрос Бактыбек Ашымович.** Молекулярная формула координационного соединения представлена в Патенте РК на изобретение. № 28746 от 19.06.2014 г

**13. Вопрос:** Вот здесь препараты осельтамивир, римантадин, рибазол, амиксин они раньше применялись как противовирусные к птичьему гриппу и при сочетании с вашим ФС-1 дают эффект синергии? В каких дозах они брались в исследование *in vivo*?

**Ответ: Спасибо за вопрос Таасилкан Токтомаматовна.** В опытах *in vivo* в эксперименте на мышях взяты концентрации ФС-1 и римантадина как представлены на слайде 11.

**Каркобатов Хасан Джолдубаевич, д.б.н., с.н.с.**

**14. Вопрос:** Значит мышцы предварительно были заражены вирусом гриппа А?

**Ответ: Спасибо за вопрос Хасан Джолдубаевич.** Да перед экспериментом противовирусной активности ФС-1 в комбинации с противовирусными препаратами мыши были заражены вирусом гриппа птиц А штамм FPV/Waybrige/78 H7N7.

**Председатель:** Слово предоставляется научному руководителю, д.в.н., профессору, Керимжановой Бахытжан Фазылжановне.

**Керимжанова Б.Ф. – д.в.н., профессор:** Я хочу сказать, что Людмила несмотря на тяжелый период жизни нашла мужество и доложила работу, работа начата давно. В 1918 году работа была представлена, прошел срок сдачи экзаменов кандидатского минимума, за тем прошел ряд семейных проблем поэтому работа была отложена. Потом ей были сданы экзамены кандидатского минимума, она продолжила и представила работу. Прошу чтоб ее поддержали и приняли работу к защите. Как научный сотрудник подготовленный, сама собственными все выполнила, владеет своим материалом, и она специалист, мы ее сейчас назначили и. о. заведующей лабораторией вирусологии. Эта лаборатория сейчас разделилась на две части Коротецкий И.С отделился и возглавил генетическую сторону, а Людмила и.о. зав. лаб вирусологии. Исследуемый нами препарат

Готов к проведению клинического испытания, он апробирован на птицах в ветеринарии в 2022 году в Северо-Казахстанской области была вспышка инфекции птичьего гриппа H5N1 в пяти областях, а Бишкульской птицефабрикой нам была предоставлена возможность провести эксперименты на здоровом поголовье которое там находилось, у нас есть протокол о возможном его применении в птицеводстве.

**Председатель:** У диссертационного совета есть вопросы к научному руководителю? Нету. Слово предоставляется эксперту диссертационного совета, доктору биологических наук, профессору Умралиной Анаре Рустамовне.

**Д.б.н., с.н.с. Умралина А.Р.:** Уважаемый председатель, члены диссертационного совета.

Рассмотрев представленную соискателем Ивановой Л.Н. диссертацию, представляю следующее заключение:

**1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному Совету принимать диссертации к защите.**

Представленная кандидатская диссертация на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего 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 соответствует профилю диссертационного совета Д.03.23.680. Диссертационная работа затрагивает важную и актуальную тему, связанную с противогриппозными препаратами, демонстрирует значимый вклад в борьбу с вирусами гриппа птиц, выделяет несколько ключевых аспектов, которые подчеркивают научную и практическую значимость проведенных исследований. Работа основана на тщательно продуманных исследованиях и обширном анализе литературных источников, что подтверждает качество выполненной работы. Данная работа соответствует паспорту специальности 03.01.06 – биотехнология.

**2. Целью диссертации является совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов с иодсодержащим лекарственным соединением, обладающим противовирусным действием, сочетающего в себе низкую токсичность и оказывающего благоприятное воздействие на макроорганизм.**

Задачи исследования:

1. Провести скрининг иодсодержащих лекарственных соединений, обладающих противовирусной активностью с определением безвредности и токсичности.

2. Определить противовирусную активность иодсодержащего лекарственного соединения на примере штаммов вируса гриппа птиц А в эксперименте *in vitro*, *in ovo* и *in vivo* на лабораторных животных.

3. Определить эффективность иодсодержащего лекарственного соединения при сочетанном применении с противовирусными препаратами: осельтамивир, римантадин, рибазол и амиксин.

При выполнении поставленных задач были использованы методы исследований – физико-химический, культуральный, фармако-токсикологический, серологический, радиохимический, вирусологический, молекулярно-генетический.

Основные этапы экспериментальной работы представлены следующими разделами: технология размножения вируса гриппа птиц А, изучение биофармацевтической растворимости и проницаемости иодсодержащих лекарственных соединений, степень фармакологического действия иодсодержащих лекарственных соединений, скрининг наиболее активного иодсодержащего лекарственного соединений, изучение противовирусной активности на модели пандемического вируса гриппа птиц штамм А/FPV/Waybrige/78/H7N7, воздействие иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 на вирус гриппа птиц А, моделирование ингибирующего действия ФС-1 на лекарственно устойчивые варианты штаммов вируса гриппа А, совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1

В главе 3 «Результаты собственных исследований» представлены результаты проведенных экспериментальных исследований по теме диссертационной работы.

Первым этапом работы проведена технология размножения вирусов гриппа птиц А на перевиваемых линиях клеток MDCK и Vero. В результате работы показано, что размножения различных штаммов вирусов гриппа птиц А на культурах перевиваемых линий клеток MDCK и Vero (множественность заражения, время инкубации и концентрация трипсина) являются неодинаковыми, Перевиваемые линии клеток MDCK более чувствительны к вирусам гриппа птиц А в сравнении с линией клеток Vero.

Проведено изучение растворимости и проницаемости иодсодержащих лекарственных соединений. В результате проведенных исследований иодсодержащих лекарственных соединений на основании степени их растворимости в воде, буферных растворах с рН 1,2; 4,5 и 6,8 проницаемости на культуре клеток MDCK показано, что соединения соответствуют III классу БКС. К III классу БКС относятся вещества с «высокой» растворимостью и «низкой» проницаемостью.

Проведено определение безопасности иодсодержащих лекарственных соединений в экспериментах на культуре клеток MDCK, на мышах, куриных эмбрионах и цыплятах путем токсикологических исследований максимально переносимых доз. Было показано что, соединения ФС-1, ФС-1.1, ФС-1.3, ФС-1.4 являются низко токсичными, иодсодержащие лекарственные соединения ФС-1.2, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.7, ФС-1.8 обладают умеренной токсичностью в опытах *in vitro*, при определении острой токсичности в экспериментах на мышах показали, что все соединения ФС-1.1, ФС-1.2, ФС-1.3, ФС-1.4, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.7, ФС-1.8, кроме ФС-1, в диапазоне доз от 1,12 до 2472,3 мг/кг вызывают токсический эффект в нарастающем порядке. Изучения острой токсичности ФС-1 в дозах менее 117,74 мг/кг не показали выраженных токсических действий: при визуальном осмотре животных и патологоанатомическом вскрытии. В дозах выше 117,74 мг/кг токсический эффект проявляется по нейротоксическому типу.

Проведено изучение противовирусного действия иодсодержащих лекарственных соединений на культуре клеток MDCK показано, что репродукция вируса гриппа птиц штамм А /FPV/Waybrige/78 (H7N7) подавляется под воздействием ФС-1.1, ФС-1.2, ФС-1.3, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.8 в сравнении с контрольным титром (который равен 8,0 log) не более чем на 2,0 log, соединения ФС-1, ФС-1.4 и ФС-1.7 снижали титр вируса гриппа птиц на 5,0–8,0 log в сравнении с контролем.

Проведённый скрининг иодсодержащих лекарственных соединений, основанный на физико-химических свойствах биофармацевтической растворимости, проницаемости, противовирусной активности на примере вируса гриппа птиц А, определении

цитотоксичности. В результате выявлена наиболее эффективное иодсодержащее лекарственное соединение ФС-1.

Проведены изучения безопасности иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 на крысах, мышах. В результате изучения рассчитаны летальные дозы: ЛД<sub>50</sub> соединения ФС-1 при однократном пероральном введении составила для мышей 117,74 мг/кг, для крыс – 922,0 мг/кг, был рассчитан коэффициент кумуляции, который составил 1,45, установлено отсутствие хронической токсичности ФС-1 при многократном введении (24 раза) соединения животным. Проведенные биохимические исследования животных, получавших ФС-1 в дозах 1191,0 и 1390,0 мг/кг показали значительное увеличение уровня АЛТ до 2,6 мкмоль/мл, АСТ от 0,53 до 0,55 мкмоль/мл, щелочной фосфатазы от 152,8 до 158,6 ед./л и общего билирубина 15,6 мкмоль/л. При введении ФС-1 в концентрациях 1191,0 и 1390,0 мг/кг установлено снижение общего холестерина до 0,8 ммоль/л, от 2,6 ммоль/л в норме, что свидетельствует о функциональных нарушениях в печени.

Проведено изучение эмбриотоксичности, в результате было установлено, что иодсодержащее лекарственное соединения ФС-1 относится к малотоксичным соединениям. При этом степень токсичности обратно пропорционально сроку развития эмбриона.

Было проведено изучение токсичности ФС-1 в эксперименте на семидневных цыплятах. Было установлено, что ФС-1 не оказывает токсического влияния в дозах от 0,8 до 26,3 мг/кг, в дозе равной 52,5 мг/кг через 24 ч после введения ФС-1 вызывает гибель 50 % опытных цыплят.

Проведен анализ параметров фармакокинетики ФС-1, меченного радиоактивным иодом-131 на цыплятах. В результате показана хорошая биодоступность действующего лекарственного вещества в системный кровоток и содержания его в течение суток (срок наблюдения) в организме животного, связанного с накоплением препарата в крови и органах.

НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН методом ВЖХ было показано, что наибольшая концентрация иода-иона в плазме крови у добровольцев была достигнута через один час и держалась на этом уровне в период до трех часов, с последующим плавным снижением до 24 ч, полученные результаты совпали с результатами проведенных экспериментальных исследований по фармакокинетики меченного радиоактивным иодом-131 ФС-1, проведенным на цыплятах.

При проведении изучения противовирусной активности ФС-1 на модели вируса гриппа показано, что ФС-1 в концентрации 3,3 мг/мл подавляет репродукцию вирусов на 2,0 log, а в концентрации 6,6 мг/мл полностью подавляет 100 инфекционных доз вируса гриппа А разных штаммов: А /FPV/Rostock/34 (H7N1), А /Алматы/5/98 (H3N2), А /черноголовый хохотун/Атырау/744/04 (H13N6).

Проведена оценка противовирусной активности, в результате было показано, что эффективность защиты после приема профилактической дозы ФС-1 у зараженных вирусом гриппа штамм А /FPV/Rostock/34 (H7N1) цыплят в концентрациях 6,6; 13,1 и 26,3 мг/кг составила 100 %. При приеме терапевтической дозы ФС-1 в течение семи дней концентрация равная 26,3 мг/кг привела к 100 % сохранению поголовья зараженных вирусом гриппа цыплят, ФС-1 в дозе 13,1 мг/кг на протяжении семи дней показал выживаемость цыплят равную 78 %, эффективность ФС-1 в дозе 6,6 мг/кг составила 43 %, выживаемость цыплят получавших препарат римантадин в дозе 8,3 мг/кг в эти же сроки составила только 43 %. Смертность цыплят, зараженных вирусом, но не получавшие препаратов составила 100 %.

Проведено изучение влияние иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 на вирус гриппа А штамм H5N1 при заболевании птиц в производственных условиях. Результат изучения противовирусной активности применения соединения ФС-1 в виде биологической кормовой добавки «Эвритал» в эксперименте на птицах, зараженных вирусом гриппа птиц H5N1, показало, что лекарственное соединение в виде кормовой

добавки проявляет противовирусную активность, способствуя снижению гибели птицы в опытных корпусах на 91,9–98,9 %.

Проведено моделирование ингибирующего действия ФС-1 на лекарственно устойчивые штаммы вирусов гриппа А к препаратам римантадин и осельтамивир. Было продемонстрировано, что выбранные штаммы вируса гриппа А обладают чувствительностью к коммерческим противовирусным препаратам в исследуемых концентрациях от 0,0031 до 0,1000 мг/мл для препарата римантадин и от 0,009 до 0,300 мг/мл для препарата осельтамивир. Мутантные штаммы вируса гриппа А устойчивые (резистентные) к данным препаратам получены при последовательных длительных пассажах под воздействием препаратов римантадин и осельтамивир. Лекарственная устойчивость к препарату римантадин вируса гриппа штамм А /FPV/Waybrige/78 (H7N7) произошла в течение 12 последовательных пассажей, а вируса гриппа штамм А /Swine/Iowa/15/30 (N1H1) в течение 15 последовательных пассажей при тех же условиях (диапазон концентраций препарата составил от 0,0030 до 0,1000 мг/мл). К препарату осельтамивиру лекарственная устойчивость произошла за 15 последовательных пассажей при постоянном содержании и последовательном увеличении концентрации препарата от 0,009 до 0,300 мг/мл. В результате длительных последовательных пассажей *in vitro* получены варианты лекарственно устойчивых штаммов названных FPV\_RRim, Sw\_RRim, FPV\_RTam, Sw\_RTam. В дальнейшем проведен сравнительный анализ лекарственной устойчивости у мутантов. Анализ фенотипических характеристик чувствительности мутантных штаммов вируса гриппа А в сравнении с исходными штаммами к осельтамивиру и римантадину показал, что полученные мутантные штаммы оказались резистентными к противовирусным препаратам, так как исследуемые нетоксические для клеток концентрации противовирусных препаратов не оказывали влияния на репликацию полученных мутантных штаммов вирусов гриппа А. Представленные наблюдения подтверждены результатами молекулярно-генетического анализа резистентных штаммов вируса гриппа А. Проведено секвенирование участка гена М, ответственного за резистентность к препаратам осельтамивир и римантадин. Анализ аминокислотных последовательностей показал, что в структуре М2 белка мутантного штамма FPV\_RRim\_H7N7 произошла замена в положении S31N, а у мутанта Swine\_RRim\_N1H1 была выявлена замена в положении A30T, ответственных за развитие устойчивости к препарату римантадин. Приведенный анализ показал, что замена аминокислоты ALA (аланин) в 30-м положении на THR (треонин) приводит к утрате гидрофобной связи между аминокислотой и римантадином, возможно это приводит к возникновению устойчивости к препарату римантадин, так же замена SER (серин) на ASN (аспарагин) в 31-м положении ведет к пространственному изменению М2 канала, что в свою очередь, приводит к формированию резистентности.

Анализ последовательностей показал наличие специфической замены в позиции N207S, по-видимому, данная мутация имеет селективное значение в устойчивости к препарату осельтамивиру (так как в литературе влияние этой замены не описаны), возможно, что мутация в гене М1 может носить селективный характер и может влиять на фенотип устойчивости вируса гриппа А к препарату осельтамивир.

Был проведен анализ активности фермента нейраминидазы у мутантных вариантов по сравнению с исходными. Показано, что активность фермента нейраминидазы у полученных резистентных штаммов FPV\_RTam и FPV\_RRim снижается по сравнению с исходным вариантом А /FPV/Waybrige/78 (H7N7) на 21,27 и 28,86 % соответственно, в то время как у мутантов, полученных из штамма А /Swine/Iowa/15/30 (H1N1), наблюдается обратная картина. Активность нейраминидазы мутанта Sw\_RTam оставалась на уровне исходного штамма, а у мутанта Sw\_RRim активность увеличивалась на 50 % по сравнению с исходным вариантом.

Проведено изучение ингибирующего действия иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 на полученные в результате селекции лекарственно устойчивые

варианты штаммов вируса гриппа А FPV\_RTam, Sw\_RTam FPV\_RRim, Sw\_RRim. Показано изменение биологических свойств основных поверхностных белков у полученных мутантных вариантов, методом молекулярно-генетического исследования, показано проявление резистентности у исходных штаммов А /FPV/Waybrige/78 (H7N7), А /Swine/Iowa/15/30 (H1N1) вируса гриппа под воздействием противовирусных препаратов римантадин и осельтамивир путем длительных пассажей на культуре клеток MDCK.

Завершающим этапом цикла лабораторных исследований, нацеленных на совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1, показано влияния ФС-1 на токсичность коммерческих противогриппозных препаратов при моно и комбинированном применении в экспериментах *in vitro* на культуре клеток MDCK с количественной оценкой по методу Чоу-Талалая. В результате установлено снижение токсичности противовирусных препаратов римантадина, осельтамивира, рибазола и амиксина при комбинированном применении под действием иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1, комбинационный индекс исследуемых препаратов больше единицы -  $CI > 1$ , что указывает на проявление антагонизма желательного при изучении токсичности.

Проведено изучение комбинированного действия ФС-1 совместно с препаратами римантадин, осельтамивир в опытах *in vitro* на модели культуры клеток MDCK, *in ovo* на куриных эмбрионах и *in vivo* в экспериментах на цыплятах при экспериментальной гриппозной инфекции вирусом гриппа штаммом А /FPV/Waybrige/78 (H7N7). В результате выявлен значительный фармакологический эффект на вирус гриппа птиц А за счет способности ФС-1 оказывать синергетическое действие на широко используемые противогриппозные препараты.

**3. Актуальность темы диссертации:** Несмотря на успешную разработку новых противовирусных препаратов, вирусные заболевания, особенно грипп, остаются серьезной проблемой для здоровья как людей, так и животных, вызывая серьезные социальные и экономические проблемы. Экономический ущерб от гриппа птиц может быть значительным и проявляться в различных аспектах. Он включает следующие элементы:

- вспышки гриппа птиц могут привести к массовым убоям зараженных и находящихся в зоне риска птиц для контроля распространения вируса. Это ведет к значительным потерям для птицеводов;
- пандемия может вызвать сокращение производства мяса птицы и яиц, что, в свою очередь, приводит к дефициту на рынке, росту цен и потерям в доходах производителей;
- управление вспышками, включая разработку вакцин и проведение профилактических мероприятий, требует значительных затрат;
- некоторые штаммы вируса, такие как H5N1 и H7N9, могут передаваться от птиц к человеку и вызывать тяжелые заболевания. Эти случаи подчеркивают важность мониторинга и готовности к возможным вспышкам.

Вирусы гриппа птиц имеют способность к мутациям и реассортации, что увеличивает риск возникновения новых, более патогенных штаммов, способных вызывать пандемии у людей. Возникновение лекарственной устойчивости вирусов гриппа приводит к снижению эффективности проводимой терапии и борьбы с распространением вирусной инфекции и направляет на создание новых молекул с заданными свойствами. Поэтому создание новых противовирусных препаратов является главной и сложной задачей. Возбудители инфекций чувствительны к иодсодержащим препаратам поэтому препараты иода по-прежнему занимают лидирующее место в практической медицине и ветеринарии.

Задачи четко сформулированы и соответствуют заявленной цели, это позволяет рассматривать работу как достойный вклад в развитие биотехнологии, медицины и ветеринарной науки. Диссертация представляет обширное исследование, методы подобраны и применены в соответствии с целями диссертационной работы.

**аучные результаты:** В данной работе представлены научно обоснованные результаты,

актуальные для современной биологии, биотехнологии медицины и ветеринарии, которые имеют практическую значимость:

- впервые показано снижение токсичности традиционных противовирусных препаратов ремантадина, осельтамивира при комбинированном применении с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1 в эксперименте *in vitro* на культуре клеток MDCK;

- впервые установлена противовирусная активность иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 в отношении вирусов гриппа птиц А разных штаммов (А/FPV/Rostock/34/H7N1, А/FPV/Waybrige/78/H7N7, А/черноголовый хохотун/Атырау/744/04/H13N6) в т. ч. резистентных (вируса гриппа птиц штамм А/FPV/Waybrige/78/H7N7 и вируса свиного гриппа штамм А/Swine/Iowa/30/H1N1);

- впервые в экспериментах *in vitro*, *in ovo*, *in vivo* разработана технология комбинированного применения иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1, с противогриппозными препаратами повышающая фармакологическую активность путем усиления ингибирующего воздействия на вирус гриппа, защищённая Патентом на полезную модель № 7196, 2021 г. в Республиканском государственном предприятии «Национальный институт интеллектуальной собственности» Министерства юстиции Республики Казахстан - это значимые достижения, которые могут повлиять на клиническую практику.

#### **практическая значимость полученных результатов**

Разработка методических рекомендаций и Патента № 7196, 2021 на полезную модель подчеркивают применимость исследований.

Лекарственное средство ФС-1 обладает выраженным терапевтическим и вирусингибирующим действием против штаммов гриппа птиц А.

Комбинированное применение ФС-1 с другими противовирусными препаратами может стать важным шагом в лечении и профилактике гриппа. Однонаправленное действие лекарственных средств путем комбинированного применения повышает противовирусную активность, значительно усиливает терапевтическую эффективность против высокопатогенных штаммов гриппа птиц А.

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.

#### **6. Соответствие автореферата содержанию диссертации.**

Автореферат полностью отражает содержание представленной в диссертации работы, а также соответствует поставленным цели и задачам исследования.

#### **7. Замечания.**

В процессе рассмотрения диссертационной работы выявлены ошибки стилистического характера, которые не умаляют значимости исследования.

#### **8. Предложения.**

Предлагаю по кандидатской диссертации назначить:

- в качестве ведущей организации – Московскую государственную академию ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина, где работают доктора и кандидаты биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология.

- **первым официальным оппонентом** – доктора биологических наук, профессора, заведующую кафедрой «Технология и безопасность пищевых продуктов», Казахского национального аграрного исследовательского университета, Серикбаеву Асию Демеухановну (03.01.06 – биотехнология), которая имеет труды близкие к проблеме исследования:

1. Серикбаева А.Д. Биотехнологические основы конструирования пробиотических продуктов из верблюжьего молока // Известия национальной академии наук РК, серия Аграрных наук 2 (2), 2011. - С.53-64.

2. Bernard Faye & Gaukhar Konuspayeva & Meiramkul Narmuratova & Assiya Serikbaeva & Abdelgadir M. Musaad & Hechmi Mehri Effect of crude olive cake supplementation on camel milk production and fatty acid composition \\\ Dairy Science & Technology (2013) 93:225-236 Official journal of the Institut National de la Recherche Agronomique (INRA)Formerly 'Le Lait'.

3. Gulzhan Raiymbek, Bernard Faye, Assya Serikbayeva., Gaukhar Konuspayeva and Isam T. Kadim Chemical composition of Infraspinatus, Triceps brachii, Longissimus thoraces, Biceps femoris, Semitendinosus, and Semimembranosus of Bactrian (Camelus bactrianus) camel muscles \\\ Emirates Journal of FOOD AND AGRICULTURE, 2013. 25 (4): 261-266

**- вторым официальным оппонентом** – доктора ветеринарных наук, профессора, академика Казахстанской Национальной академии естественных наук, академик международной академии информатизации, главного научного сотрудника лаборатории бактериологии Казахского Научно-Исследовательского Ветеринарного Института Айтжанова Батырбека Доскожановича по специальности 06.00.03 - Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология, который имеет труды близкие к проблеме исследования:

1. Ryskeldinova.S., Zinina.N., Kydyrbayev Zh., Yespembetov B., Kozhamkulov Y., Inkarbekov D., Assanzhanova N., Mailybayeva A., Buggybayeva D., Sarmykova M., Khairullin B., Tabynov K., Bulashev A., Aitzhanov B., et all. Registered Influenza Viral Vector Based Brucella abortus Vaccine for Cattle in Kazakhstan: Age-Wise Safety and Efficacy Studies / Front. Cell. Infect. Microbiol. 11:669196. doi: 10.3389/fcimb.2021.669196.

2. Bizhanov A.B., Karatayev B.Sh., Aitzhanov B.D., Sembina F.E., Kanatov B., Yusupov M.R. Study of allergic reaction to somatic antigen made from a live plague vaccine of the EV strain // Herald of Science of S.Seifullin Kazakh Agrotechnical Research University: Veterinary Sciences. – Astana: S. Seifullin Kazakh Agrotechnical Research University, 2024. – № 3 (007). – P. 70-78. - ISSN 2958-5430, ISSN 2958-5449. doi.org/ 10.51452/kazatuvc.2024.3(007).1735.

3. Nurpeissova R, Yergazina M, Ryspekova S, Buralkhiyev B, Aitzhanov B, Muratbaev A, Bagdat A and Ussenbekov Y, 2024. Associative effects of the II-8 and II-17a genes on reproductive function and the occurrence of lethal mutations in cows. International Journal of Veterinary Science x(x): xxxx. <https://doi.org/10.47278/journal.ijvs/2024.242>.

#### **9. Рекомендации:**

На основании вышеизложенного после устранения замечаний экспертов рекомендовать к защите.

#### **10 . Заключение:**

Представленная работа Ивановой Людмилы Николаевны на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология является законченной научно-исследовательской работой, которая имеет научную актуальность, практическую значимость и соответствует современным требованиям биотехнологии.

**11. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 03.01.680 при Институте биотехнологии НАН КР и Института горной физиологии и медицины НАН КР принять диссертацию Ивановой Людмилы Николаевны на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», для публичной защиты на соискание ученой степени кандидата биологических наук по шифру специальности: 03.01.06 – биотехнология.**

**Председатель:** Слово Ивановой Л. для ответа доктору биологических наук Умралиной А.Р.



**Иванова Л.Н.:** Позвольте выразить благодарность уважаемой Анаре Рустамовне за положительный отзыв. Ваши замечания и предложения по оформлению работы мною учтены и уже начата работа.

**Председатель:** Вы удовлетворены ответом соискателя? Слово предоставляется второму эксперту д.б.н., профессору Серикбаевой А.Д.

**Д.б.н., профессор Серикбаева А.Д.:** Уважаемый председатель, члены диссертационного совета.

.....

**Председатель:** Слово Ивановой Л. для ответа доктору биологических наук, проф. Серикбаевой А.Д.

**Иванова Л.:** Позвольте выразить благодарность уважаемой Асие Демеухановне за положительный отзыв. Ваши замечания и предложения по оформлению работы мною учтены и исправлены.

**Председатель:** Вы удовлетворены ответом соискателя?

**Председатель:** Слово предоставляется третьему эксперту диссертационного совета, кандидату биологических наук Асанакуну Б.А.

**к.б.н. Асанакуну Б.А.:** Уважаемый председатель, члены диссертационного совета.

Рассмотрев представленную соискателем Ивановой Л.Н. диссертацию, пришел к следующему заключению:

**1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному Совету принимать диссертации к защите.**

Представленная кандидатская диссертация на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов» заслуживает положительной оценки и отвечает всем требованиям профиля диссертационного совета. В данной работе автор показала, что иодсодержащее лекарственное средство ФС-1 обладает выраженной противогриппозной активностью снижая размножение вируса на всех этапах репликации и комбинированном применении лекарственного средства на противовирусные препараты, оказывая высокое синергетическое действие, усиливая их фармакологическую активность, как потенциатор удешевляет и сокращает сроки проведения терапии, сохраняя поголовье птиц. Значительное усиление терапевтической эффективности противовирусных препаратов под воздействием ФС-1 может быть использовано в практической медицине и ветеринарии, как с лечебной, так и с профилактической целью. Подход автора соответствует требованиям паспорта специальности 03.01.06 – биотехнология.

Данная диссертационная работа представляет методику проведения исследований *in vitro*, *in ovo*, *in vivo*, хранения клеточных культур, хранение вируса, определение безопасности и эффективности лекарственных средств на клеточных культурах, куриных эмбрионах, на лабораторных животных и цыплятах, заражение исследуемого материала вирусом гриппа, оценку определения безопасности и эффективности в экспериментах. Работа основана на продуманных исследованиях, анализе литературы, что подтверждает качество выполненной работы.

Работа актуальна, имеет практическую ценность, результаты обоснованы и достоверны.

Автором поставлена цель и задачи работы, подробно описаны методические исследования, сделаны выводы, основанные на полученных данных. Это позволяет рассматривать работу как научный вклад в развитие биотехнологии и медицины.

Одной из главных сторон данной диссертационной работы является ее практическая значимость. Иодсодержащее лекарственное средство ФС-1, обладает выраженной противогриппозной активностью, снижая размножение вируса на всех этапах репликации и комбинированном применении лекарственного средства на противовирусные препараты, оказывая высокое синергетическое действие, усиливая их фармакологическую

активность. Результаты данной диссертационной работы могут быть рекомендованы как потенциатор удешевляющий и сокращающий сроки проведения терапии в борьбе с вирусной инфекцией. И для применения в ветеринарной практике с профилактической целью для сохранения поголовья птиц.

**2. Цель диссертации** посвящена совершенствованию технологии применения противогриппозных препаратов путем комбинированного действия с иодсодержащим лекарственным соединением, обладающим противовирусным действием, сочетающего в себе низкую токсичность и оказывающего благоприятное воздействие на макроорганизм. Цель была достигнута решением следующих задач:

1. Провести скрининг иодсодержащих лекарственных соединений, обладающих противовирусной активностью с определением безвредности и токсичности.

2. Определить противовирусную активность иодсодержащего лекарственного соединения на примере разных штаммов вируса гриппа птиц А в эксперименте *in vitro*, *in ovo* и *in vivo* на лабораторных животных.

3. Определить эффективность иодсодержащего лекарственного соединения при сочетанном применении с противовирусными препаратами: осельтамивир, римантадин, рибазол и амиксин.

Диссертация представляет обширное исследование, основанное на использовании физико-химических, фармакологических, вирусологических и молекулярно-генетических методов. Методы исследования подобраны в соответствии с целями диссертационной работы.

Подготовлены стандартные операционные процедуры, рабочие инструкции, предназначенные для использования в лабораторной практике работы с вирусом гриппа птиц А.

В результате исследований установлено, что иодсодержащее лекарственное средство ФС-1 проявляет противовирусную активность, обладает высоким синергетическим действием при совместном применении с препаратами римантадином, осельтамивиром, рибазолом и амиксином, повышением фармакологической активности, и усилением ингибирующего воздействия на возбудителя вируса гриппа птиц А. Уникальное сочетание компонентов в составе разработанного иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 обеспечивает такой широкий спектр действия и высокую эффективность против вируса гриппа птиц А.

Подобраны и разработаны стандартные операционные процедуры, рабочие инструкции, предназначенные для использования в лабораторной практике иодсодержащих лекарственных соединений с культурами клеток и вирусом гриппа. Подготовлены и изданы методические рекомендации «Методы проведения исследований иодсодержащих соединений на антивирусную активность в отношении гриппа птиц».

### **3. Актуальность темы диссертации:**

Разработка новых лекарственных препаратов для лечения вирусных заболеваний, таких как грипп, представляет собой значительную задачу, учитывая разнообразие вирусов, их способность к мутациям и изменениям, а также необходимость в эффективных и безопасных средствах. Вирусы гриппа имеют высокий уровень генетической изменчивости, что позволяет им быстро адаптироваться и сопротивляться существующим противовирусным препаратам и вакцинам. Это требует постоянного мониторинга и обновления препаратов. Существующие противовирусные препараты, такие как осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза), действуют на определенные этапы жизненного цикла вируса, например, препятствуя его репликации. Однако эффективность этих средств часто снижается из-за развития устойчивых штаммов. Разработка новых лекарств требует поиска альтернативных мишеней для воздействия. Например, исследуются ингибиторы различных ферментов, важных для жизненного цикла вируса (таких как нейраминидаза, протеаза), а также подходы, связанные с иммуномодуляцией и использованием моноклональных антител. Разработка

методов, которые усиливают иммунный ответ против вируса, включая вакцины нового поколения, активные противовирусные антитела, и применяемые в сочетании с другими терапиями. Необходимость в проведении клинических испытаний для оценки эффектов новых препаратов, их безопасности и потенциальных побочных эффектов. Необходимость обеспечить доступность новых препаратов, поскольку высокие затраты на исследование и разработку могут ограничивать возможности применения новых лекарств в развивающихся странах. Таким образом, проблемы, связанные с вирусными заболеваниями гриппа, требуют комплексного подхода, включающего как исследовательские, так и клинические усилия, для разработки эффективных и доступных лекарственных средств.

В АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» синтезирован иодсодержащий комплекс против лекарственно устойчивых вариантов возбудителей вирусных инфекций. Лекарственный препарат создан на основе применения новой формы соединения иода, обладающего выраженными противомикробными свойствами и не вызывающего резистентность у возбудителя инфекции. Иодсодержащее лекарственное средство – это комплекс декстрин-полипептидных лигандов с иодом, стабилизированных координационными связями между матрицей органических молекул с три иодидом, отрицательными ионами иода и хлорида, положительными ионами лития и магния.

Проведенной работой в рамках данного исследования установлено усиление ингибирующего действия противогриппозных препаратов на возбудителя инфекции путем комбинированного применения иодсодержащего лекарственного средства ФС-1, что повышает фармакологическую активность и терапевтический эффект.

Вышеизложенное позволяет заключить, что результаты данной диссертационной работы актуальны, имеют научную и практическую значимость.

#### **4. Научные результаты**

В данной работе представлены новые научно обоснованные результаты, актуальные для биотехнологии, медицины и ветеринарии:

1. Впервые установлена противовирусная активность иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 в отношении вирусов гриппа птиц А разных штаммов (А/FPV/Rostock/34/H7N1, А/FPV/Waybrige/78/H7N7, А/черноголовый хохотун/Атырау/744/04/H13N6) в т. ч. резистентных (вируса гриппа птиц штамм А/FPV/Waybrige/78/H7N7 и вируса свиного гриппа штамм А/Swine/Iowa/30/H1N1);

2. Впервые показано снижение токсичности противовирусных препаратов ремантадина, осельтамивира при комбинированном применении с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1 в эксперименте *in vitro* на культуре клеток MDCK;

3. Впервые в экспериментах *in vitro*, *in ovo*, *in vivo* разработана технология комбинированного применения иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1, с противогриппозными препаратами повышающая фармакологическую активность путем усиления ингибирующего воздействия на вирус гриппа. Данная разработка защищена патентом на полезную модель № 7196, 2021 г. в Республиканском государственном предприятии «Национальный институт интеллектуальной собственности» Министерства юстиции Республики Казахстан.

4. Данная работа соответствует биологическим наукам по специальности 03.01.06 – биотехнология.

#### **5. Практическая значимость полученных результатов**

В кандидатской диссертации Ивановой Л.Н. были получены новые результаты, вносящие практический вклад в дальнейшее развитие соответствующих областей современной биотехнологии, медицине и ветеринарии.

- экспериментальными исследованиями доказано, что лекарственное средство ФС-1 обладает выраженным терапевтическим и вирусингибирующим действием против штаммов гриппа птиц А.

- комбинированное применение лекарственного средства ФС-1 с противовирусными препаратами, снижающее токсичность и усиливающее терапевтическую активность может быть использовано в медицине и ветеринарии, как с лечебной, так и профилактической целью.

Данный способ повышения фармакологической активности противогриппозных препаратов защищен Патентом РК на полезную модель (2021).

Разработаны и выпущены Методические Рекомендации: «Методы проведения исследований иодсодержащих соединений на антивирусную активность в отношении гриппа птиц» с включением новых методов исследования, отдельно рекомендуемых наряду с широко распространенными методами исследований иодсодержащих лекарственных соединений для работающих в области клеточной биологии, микробиологии и биотехнологии. В методических рекомендациях показана последовательность (порядок) проведения исследований физико-химических характеристик, безопасности и эффективности иодсодержащих лекарственных соединений, что позволит повысить эффективность проводимых исследований иодсодержащих противовирусных препаратов, добиться воспроизводимости, сопоставимости и правильной интерпретации полученных результатов исследований.

#### **6. Соответствие автореферата содержанию диссертации**

Автореферат соответствует содержанию, цели и задачам, указанным в диссертации. В структуре автореферата имеется идентичное резюме на трех языках (кыргызском, русском и английском).

#### **7. Замечания:**

В диссертационной работе были обнаружены ошибки оформления, которые были устранены соискателем в ходе обсуждения работы. В тексте встречаются стилистические ошибки, которые не затрудняют понимание изложенной работы и не снижают достоинство проведенного исследования.

#### **8. Предложения:**

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

- **в качестве ведущей организации** – Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина, где работают доктора и кандидаты биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология.

- **первым официальным оппонентом** – доктора биологических наук, заведующую лабораторией биотехнологии растений Института биотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики Умралину Анару Рустамовну (основная 03.01.04 – биохимия, смежная 03.01.06 – биотехнология), которая имеет труды близкие к проблеме исследования:

1. Патент № 019010 В1 Евразийское патентное ведомство. Штамм культуры каллусной ткани шлемника андраховидного (*Scutella Andrachnoides Vved.*) – SCUT. ANDR. (TC) – продуцент вонозиды и актеозиды: № 201200749.: заявл. 2012.04.25 : опубл. 2013.12.30 / И.Н. Кузовкина, М.Ю. Прокофьева (RU), А.Р. Умралина, Т.П. Чернышева (KG); заявитель и патентовладелец Федеральное Государственное Бюджетное учреждение науки Институт Физиологии растений им. К.А. Темиряева Российской Академии наук (RU); Институт Биотехнологии Национальной Академии наук Киргизской Республики (KG).

2. Умралина, А.Р. Биотехнология сохранения ex-situ эндемиков и редких видов растений Кыргызстана. - Бишкек, 2012. - 124 с.

3. Получение быстрорастущих штаммов трансформированных корней фармакологически перспективных видов эндемиков и редких растений Кыргызстана для

создания лекарственного сырья нового поколения [Текст] // А.Р. Умралина, Т.П. Чернышева, Б.А. Асанакунунов // Известия НАН КР. – 2011. – №1. – С. 103-107.

- **вторым официальным оппонентом** – доктора ветеринарных наук, профессора, академика Казахстанской Национальной академии естественных наук, академик международной академии информатизации, главного научного сотрудника лаборатории бактериологии Казахского Научно-Исследовательского Ветеринарного Института Айтжанова Батырбека Доскожановича по специальности 06.00.03 - Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология, который имеет труды близкие к проблеме исследования:

1. Ryskeldinova.S., Zinina.N., Kydyrbayev Zh., Yespembetov B., Kozhamkulov Y., Inkarbekov D., Assanzhanova N., Mailybayeva A., Buggybayeva D., Sarmykova M., Khairullin B., Tabynov K., Bulashev A., Aitzhanov B., et all. Registered Influenza Viral Vector Based Brucella abortus Vaccine for Cattle in Kazakhstan: Age-Wise Safety and Efficacy Studies / Front. Cell. Infect. Microbiol. 11:669196. doi: 10.3389/fcimb.2021.669196.

2. Bizhanov A.B., Karatayev B.Sh., Aitzhanov B.D., Sembina F.E., Kanatov B., Yusupov M.R. Study of allergic reaction to somatic antigen made from a live plague vaccine of the EV strain // Herald of Science of S.Seifullin Kazakh Agrotechnical Research University: Veterinary Sciences. – Astana: S. Seifullin Kazakh Agrotechnical Research University, 2024. – № 3 (007). – P. 70-78. - ISSN 2958-5430, ISSN 2958-5449. doi.org/ 10.51452/kazatuvc.2024.3(007).1735.

3. Nurpeissova R, Yergazina M, Ryspekova S, Buralkhiyev B, Aitzhanov B, Muratbaev A, Bagdat A and Ussenbekov Y, 2024. Associative effects of the П-8 and П-17a genes on reproductive function and the occurrence of lethal mutations in cows. International Journal of Veterinary Science x(x): xxxx. <https://doi.org/10.47278/journal.ijvs/2024.242>.

#### **8. Рекомендации:**

После устранения замечаний экспертов по работе рекомендовать к защите.

#### **9. Заключение:**

На основании вышеизложенного считаю, что представленная Ивановой Л.Н. диссертационная работа на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», является законченной научно-исследовательской работой, которая имеет научную актуальность, практическую значимость и соответствует современным требованиям биотехнологии.

**10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 03.23.680 при Институте биотехнологии НАН КР и Института горной физиологии и медицины НАН КР принять диссертационную работу на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», на соискание ученой степени кандидата биологических наук по шифру специальности: 03.01.06 – биотехнология.**

**Иванова Л.:** Позвольте выразить благодарность уважаемому Бактыбеку Ашымовичу за положительный отзыв. Ваши замечания и предложения по оформлению работы мною учтены и уже начата работа.

**Председатель:** Вы удовлетворены ответом соискателя?

**к.б.н. Асанакунунов Б.А.:** Да, конечно.

**Председатель:** Экспертная комиссия Диссертационного совета Д 03.23.680 в составе: доктора биологических наук Умралиной А.Р., доктора биологических наук, профессора Серикбаевой А.Д. и кандидата биологических наук Асанакунунова Б.А., рассмотрев представленную соискателем Ивановой Л.Н. диссертационную работу на тему: «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов» на соискание ученой степени кандидата биологических наук, выполненной по специальности: 03.01.06 – биотехнология, пришла к следующему заключению.

Диссертационная работа Ивановой Людмилы Николаевны «Характеристика воздействия иодсодержащего 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, представляет собой законченный научный труд, в котором проведены научные исследования, имеющие большое научно-практическое значение.

По своей актуальности, научно-практической значимости и новизне полученных данных, работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук в разделе 2 п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» НАК ПКР.

Экспертная комиссия диссертационного совета предлагает по кандидатской диссертации Ивановой Людмилы Николаевны утвердить:

**В качестве ведущей организации** для рассмотрения диссертационной работы -

- Московскую государственную академию ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина, где работают доктора и кандидаты биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология.

- **первым официальным оппонентом** - доктора биологических наук, профессора, заведующую кафедрой «Технология и безопасность пищевых продуктов», Казахского национального аграрного исследовательского университета, Серикбаеву Асию Демеухановну (03.01.06 – биотехнология), который имеет труды близкие к проблеме исследования.

- **вторым официальным оппонентом** - доктора ветеринарных наук, профессора, академика Казахстанской Национальной академии естественных наук, академик международной академии информатизации, главного научного сотрудника лаборатории бактериологии Казахского Научно-Исследовательского Ветеринарного Института Айтжанова Батырбека Доскожановича по специальности: 06.00.03 - ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология, который имеет труды близкие к проблеме исследования.

**Председатель:** Уважаемые коллеги, спасибо, все мы сегодня активно поработали, позвольте мне сформулировать резюмирующую часть нашего заседания. На основании презентации соискателя Ивановой Л.Н., заданных вопросов членами диссертационного совета, выступлений членов экспертной комиссии, выступлений членов диссертационного совета, можно заключить, что диссертация Ивановой Л.Н., представленная к предварительной защите имеет большое научно-практическое значение.

Если нет возражений, предлагаю провести защиту 21 февраля 2025г. Прошу голосовать за то, чтобы принять оглашенное заключение заседания диссертационного совета с рекомендацией диссертации Ивановой Л.Н. к публичной защите.

**Итоги голосования:** голосовало 13 членов диссертационного совета.

«За» - 13

«Против» - нет

«Воздержавшихся» - нет

**Председатель:** Принято единогласно. На этом заседание диссертационного совета объявляю закрытым. Благодарю всех за участие в заседании.

**Председатель заседания**

Диссертационного совета Д 03.23.680

член корр. НАН КР, д.б.н., профессор

Ученый секретарь к.б.н.



Б.М. Худайбергенова

А.А. Казыбекова