

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2021

Глебова Т.И., Кливлеева Н.Г., Лукманова Г.В., Сактаганов Н.Т., Онгарбаева Н.С.

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

ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», 050010, Алматы, Казахстан

Цель. Изучение чувствительности казахстанских штаммов вируса гриппа A/H1N1 и типа B, выделенных в различных регионах Казахстана в 2018–2019 гг., к противовирусным препаратам. **Материал и методы.** Анализ чувствительности 20 штаммов вируса гриппа A/H1N1 и B проводили с химиопрепаратами: Ремантадин, Тамифлю, Арбидол и Ингавирин. Вирусы культивировали в аллантоисной полости развивающихся 10-дневных куриных эмбрионов в течение 48 ч при 36 °С. Гемагглютинирующую активность определяли по общепринятой методике на 96-луночных планшетах с использованием 0,75% взвеси куриных эритроцитов, инфекционность вычисляли по методу L. Reed и H. Muench. Чувствительность штаммов вируса к различным концентрациям противовирусных препаратов оценивали по степени подавления репродукции 100 лг ЭИД₅₀/0,2 мл вируса на куриных эмбрионах. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010. **Результаты.** Изучение чувствительности к химиопрепаратам показало гетерогенность популяции казахстанских вирусов гриппа A и B по этому признаку. Чувствительность к Тамифлю обнаружена у всех казахстанских штаммов вируса гриппа A/H1N1 и трех штаммов типа B (ингибирующая концентрация составляла 0,44–25,38 мкг/мл). Репродукция большинства вирусов эффективно ингибировалась препаратом Тамифлю в концентрации 0,68–3,23 мкг/мл. Для трех штаммов вируса A/H1N1 ингибирующая концентрация составила 7,23–25,38 мкг/мл. Ремантадин подавлял репродукцию вирусов в более высоких дозах (12,60–25,55 мкг/мл). К Арбидолу и Ингавирину все исследованные вирусы оказались резистентными. Один вирус гриппа типа B оказался слабо чувствительным к Ингавирину. **Выводы.** Гетерогенность популяции вирусов гриппа по чувствительности к противовирусным препаратам указывает на необходимость постоянного эпидемиологического надзора для выявления лекарственно-устойчивых вариантов.

Ключевые слова: вирус гриппа; штамм; резистентность; чувствительность к препаратам.

Для цитирования: Глебова Т.И., Кливлеева Н.Г., Лукманова Г.В., Сактаганов Н.Т., Онгарбаева Н.С. Чувствительность к противовирусным препаратам штаммов вируса гриппа, выделенных в различных регионах Казахстана в 2018–2019 годах. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):276–281. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-276-281>

Для корреспонденции: Кливлеева Наиля Галивеевна — канд. биол. наук, заведующая лабораторией биохимии вирусов; e-mail: i_nailya@list.ru

Glebova T.I., Klivleyeva N.G., Lukmanova G.V., Saktaganov N.T., Ongarbayeva N.S.

SENSITIVITY OF INFLUENZA VIRUS STRAINS ISOLATED FROM VARIOUS REGIONS OF KAZAKHSTAN IN 2018–2019 TO ANTIVIRAL DRUGS

LLC Research and Production Center of Microbiology and Virology, 050010, Almaty, Kazakhstan

The purpose of the study was to examine susceptibility of the Kazakhstan strains of influenza A/H1N1 and type B viruses, isolated from various regions of Kazakhstan in 2018–2019, to antiviral drugs. **Materials and methods.** The susceptibility analysis of 20 strains of influenza A/H1N1 and B viruses was carried out with chemotherapeutic agents including Remantadine, Tamiflu, Arbidol, and Ingavirin. Viruses were cultured in the allantoic cavity of developing 10-day-old chicken embryos for 48 hours at 36 °C. The hemagglutinating activity was determined according to the conventional method on 96-well plates using 0.75% chicken red blood cell suspension; the infectivity was calculated by the Reed-Muench method. The sensitivity of virus strains to different concentrations of antiviral drugs was evaluated by the level of reproductive suppression of 100 lg EID₅₀/0.2 ml of virus in chicken embryos. Statistical analysis was performed with the use of Microsoft Office Excel 2010 software. **Results.** A study of sensitivity to chemotherapeutic agents demonstrated heterogeneity of Kazakhstan 2018–2019 influenza A and B viruses population on this feature. The sensitivity to Tamiflu was found in all Kazakhstan strains of influenza A/H1N1 virus and three type B strains (inhibitory concentration was 0.44–25.38 µg/mL). The reproduction of most viruses was effectively inhibited by tamiflu at a concentration of 0.68–3.23 µg/mL. The inhibitory concentration for the three strains of A/H1N1 virus was 7.23–25.38 µg/mL. Remantadin inhibited the reproduction of viruses at higher doses (12.60–25.55 µg/mL). All viruses under study were resistant to Arbidol and Ingavirin. One type B influenza virus was found to be weakly sensitive to Ingavirin. **Conclusion.** The heterogeneity of the influenza virus population in their sensitivity to antiviral drugs indicates the need for constant epidemiological surveillance in order to identify drug-resistant variants.

Keywords: influenza virus; strain; resistance; drug sensitivity.

For citation: Glebova T.I., Klivleyeva N.G., Lukmanova G.V., Saktaganov N.T., Ongarbayeva N.S. Sensitivity of influenza virus strains isolated from various regions of Kazakhstan in 2018–2019 to antiviral drugs. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):276–281. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-276-281>

For correspondence: Nailya G. Klivleyeva — PhD, Head of the Laboratory, Scientific Production Center for Microbiology and Virology; e-mail: i_nailya@list.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Для практической медицины и вирусологии в плане создания вакцинных, диагностических и лечебных препаратов самой серьезной проблемой является способность возбудителя гриппа постоянно изменяться в процессе репликации. Сегментированная структура генома вируса гриппа способствует реассортации генов, зачастую приводящей к кардинальному изменению биологических свойств, таких как инфекционность и вирулентность [2–4]. Одной из важнейших характеристик вируса является его чувствительность к специфическим лекарственным средствам. Однако высокая мутационная изменчивость вирусов гриппа может способствовать быстрому приобретению устойчивости к лекарственным препаратам [5–7]. Поэтому изучение чувствительности вирусов гриппа к противовирусным препаратам необходимо для обоснования надлежащего применения лекарственных средств для терапии и профилактики гриппозной инфекции [8].

Химиотерапия вирусных инфекций возникла в конце 1960 гг. — начале 1970 гг., когда были установлены противовирусные свойства производных адамантана. К настоящему времени накоплен значительный опыт применения химиопрепаратов, разрабатываются принципиально новые средства лечения и профилактики гриппа и ОРВИ [9]. Эффективная стратегия по борьбе с гриппом предполагает применение этиотропных средств, оказывающих непосредственное воздействие на специфическую мишень — вирусный белок, участвующий в цикле репликации [10].

Наиболее широко применяемые в Казахстане лекарственные противогриппозные средства представлены четырьмя группами этиотропных препаратов [9]:

- блокаторы ионного канала — адамантаны, в том числе Ремантадин;
- ингибиторы нейраминидазы — Тамифлю (осельтамивир), Реленза (занамивир), Рапиваб (перамивир);
- специфический шаперон гемагглютинина — Арбидол (умифеновир);
- ингибиторы NP-белка — Ингавирин (витаглутам).

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

Материал и методы

Вирусы. Для исследований использовали 17 штаммов вирусов гриппа А/Н1N1 и три — вирусов гриппа типа В, выделенные в различных регионах Казахстана в 2018–2019 гг., а также референсные штаммы А/swine/Iowa/15/30, А/swine/USA/1976/31, А/New Jersey/8/76, А/So-

lomon Islands/03/06, А/California/04/09pdm и В/Shandong/07/97, хранящиеся в коллекции лаборатории биохимии вирусов ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии».

Противовирусные препараты. В экспериментах использовали следующие лекарственные средства:

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

Вирусы культивировали в аллантаоисной полости развивающихся 10-дневных куриных эмбрионов в течение 48 ч при 36 °С. Гемагглютинирующую активность определяли по общепринятой методике на 96-луночных планшетах с использованием 0,75% взвеси куриных эритроцитов [11]. Инфекционность вычисляли по методу L. Reed и H. Muench [12].

Чувствительность выделенных штаммов к различным концентрациям противовирусных препаратов оценивали по степени подавления репродукции 100 ЭИД₅₀/0,2 мл вируса на куриных эмбрионах. Препараты, растворенные в фосфатно-буферном растворе в концентрации 50 мг/мл, использовали в качестве исходных. Дозу препарата, подавляющую титр вируса в реакции гемагглютинации в 2 раза по сравнению с контролем, считали ингибирующей концентрацией (ИК₅₀) [13]. Для каждой комбинации концентраций препарата и вирусного материала проводили три независимых эксперимента.

Статистический анализ. При статистической обработке для всех серий результатов находили средние геометрические (geometric mean titer, GMT) и определяли их стандартные отклонения (± SD) [14] с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 [15].

Результаты

Результаты изучения чувствительности казахстанских вирусов гриппа к химиопрепаратам в сравнении с референсными штаммами представлены в таблице.

Изучение чувствительности к химиопрепаратам показало гетерогенность популяции казахстанских вирусов гриппа А и В 2018–2019 гг. по этому признаку. Так или иначе, все штаммы вирусов гриппа показали чувствительность к Тамифлю, репродукция всех изолятов ингибировалась в дозах от 0,44 ± 0,44 до 25,38 ± 1,5 мкг/мл. Большая часть вирусов гриппа А и В (А/Алматы/04/18, А/Алматы/05/18, А/Караганда/14/18, А/Павлодар/20/18, А/Алматы/01/19, А/Алматы/04/19, А/Алматы/05/19, А/Павлодар/09/19, А/Павлодар/11/19, А/СКО/13/19, А/Караганда/23/19, А/Караганда/24/19, А/ВКО/39/19, А/ЗКО/41/19 В/Алматы/06/18, В/Алматы/07/18, В/Алматы/08/18) эффективно ингибировалась препаратом Тамифлю (ИК₅₀ = от 0,68 до 3,23 мкг/мл), причем штамм В/Алматы/08/18 проявил чувствительность исключи-

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

Вирус	Ингибирующая концентрация препарата, мкг/мл			
	Тамифлю	Ремантадин	Арбидол	Ингавирин
Казахстанские штаммы:				
A/Алматы/04/18 (H1N1)	3,23 ± 0,6	12,60 ± 0,6	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Алматы/05/18 (H1N1)	1,38 ± 0,9	12,88 ± 0,8	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Караганда/14/18 (H1N1)	1,90 ± 0,6	3,94 ± 1,0	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Атырау/17/18 (H1N1)	7,23 ± 0,5	3,90 ± 0,3	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Атырау/18/18 (H1N1)	12,98 ± 0,5	3,49 ± 0,3	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Павлодар/19/18 (H1N1)	25,38 ± 1,5	13,23 ± 2,8	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Павлодар/20/18 (H1N1)	0,70 ± 1,0	25,50 ± 3,0	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Алматы/01/19(H1N1)	0,67 ± 0,13	50,22 ± 0,03	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Алматы/04/19(H1N1)	3,11 ± 0,40	42,01 ± 8,13	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Алматы/05/19(H1N1)	1,84 ± 0,21	25,42 ± 0,08	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Павлодар/09/19 (H1N1)	0,44 ± 0,44	25,08 ± 0,6	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Павлодар/11/19 (H1N1)	0,98 ± 0,9	25,50 ± 0,6	Не ингибирует	Не ингибирует
A/СКО/13/19(H1N1)	0,62 ± 0,06	25,55 ± 0,11	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Караганда/23/19(H1N1)	1,15 ± 0,09	50,17 ± 0,07	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Караганда/24/19(H1N1)	1,92 ± 0,07	50,26 ± 0,03	Не ингибирует	Не ингибирует
A/ВКО/39/19(H1N1)	0,97 ± 0,05	25,52 ± 0,11	Не ингибирует	Не ингибирует
A/ЗКО/41/19(H1N1)	1,28 ± 0,12	25,42 ± 0,08	Не ингибирует	Не ингибирует
B/Алматы/06/18	0,68 ± 1,0	15,13 ± 1,7	Не ингибирует	25,50 ± 0,6
B/Алматы/07/18	2,04 ± 1,1	25,38 ± 1,0	Не ингибирует	Не ингибирует
B/Алматы/08/18	1,22 ± 1,2	Не ингибирует	Не ингибирует	Не ингибирует
Референсные штаммы:				
A/swine/Iowa/15/30 (Hsw1N1)	6,51 ± 0,1	6,75 ± 0,2	Не ингибирует	Не ингибирует
A/swine/USA/1976/31 (Hsw1N1)	6,60 ± 0,6	7,05 ± 0,1	Не ингибирует	Не ингибирует
a/New Jersey/8/76 (H1N1)	6,25 ± 0,1	12,65 ± 0,2	Не ингибирует	Не ингибирует
A/California/04/09 (H1N1) pdm	3,50 ± 0,02	Не ингибирует	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Solomon Islands/03/06 (H1N1)	3,40 ± 0,02	6,4 ± 0,02	Не ингибирует	Не ингибирует
B/Shandong/07/97	9,31 ± 1,3	18,01 ± 1,2	25,85 ± 1,5	Не ингибирует

Примечание. Указана концентрация препарата, вызывающая снижение репродукции вируса в развивающихся куриных эмбрионах в 2 раза.

тельно к этому препарату. По данному признаку упомянутые изоляты сходны с референсными вариантами A/Solomon Islands/03/06 и B/Shandong/07/97, которые также более чувствительны к Тамифлю (ИК₅₀ = 3,40 и 9,31 мкг/мл соответственно). Менее чувствительными к Тамифлю были вирусы A/Атырау/17/18, A/Атырау/18/18 и A/Павлодар/19/18 (ИК₅₀ = от 7,23 до 25,38 мкг/мл).

В более высоких дозах подавлялись Ремантадином вирусы A/Алматы/04/18, A/Алматы/05/18, A/Павлодар/19/18, A/Павлодар/20/18, A/Алматы/05/19, A/Павлодар/09/19, A/Павлодар/11/19, A/СКО/13/19, A/ВКО/39/19, A/ЗКО/41/19, B/Алматы/06/18 и B/Алматы/07/18, ИК₅₀ которого для данных вирусов составила 12,60–25,55 мкг/мл. Штамм B/Алматы/08/18, аналогично эталону A/California/04/09 оказался резистентным к данному препарату. Три изолята (A/Атырау/17/18, A/Атырау/18/18 и A/Караганда/14/18), напротив, проявили большую чувствительность по отношению к Ремантадину (ИК₅₀ = 3,90, 3,49 и 13,23 мкг/мл) чем к Тамифлю (ИК₅₀ =

12,98, 7,23 и 25,08 мкг/мл соответственно). Вирус A/Караганда/14/18 оказался чувствительным и к Тамифлю (ИК₅₀ = 1,90 мкг/мл), и к Ремантадину (ИК₅₀ = 3,94 мкг/мл) аналогично эталонным вирусам (A/swine/Iowa/15/30, A/swine/USA/1976/31 и A/Solomon Islands/03/06).

К Арбидолу все исследованные вирусы оказались резистентными. К Ингавирину лишь один вирус (B/Алматы/06/18) оказался слабочувствительным (ИК₅₀ = 25,50 мкг/мл).

Таким образом, при изучении чувствительности по отношению к этиотропным химиопрепаратам вирусов, циркулировавших в 2018–2019 гг., установлена гетерогенность популяции казахстанских штаммов как среди вирусов гриппа A/H1N1, так и типа B.

Обсуждение

Амантадин и Ремантадин (α-метил-1-адамантан-метиламин) являются препаратами строго направленного действия на вирусоспецифическую мишень, ло-

кализированную в трансмембранной области минорного поверхностного белка М2 вирусов гриппа типа А. Они необратимо ингибируют М2-белок и тем самым останавливают поток протонов через мембраны вирионов. Препараты адамантана, блокируя функции ионных каналов, нарушают процесс «раздевания» вируса [16, 17]. Ремантадин можно отнести к категории выдающихся препаратов. Открытый относительно случайно, препарат являлся основным для лечения гриппа более 35 лет. Однако начиная с 1980 г. эффективность его снижается из-за появления резистентных форм вирусов [9, 18]. В литературе представлены данные многочисленных исследований, свидетельствующие о резистентности вариантов пандемического штамма А/Н1N1/2009 к препаратам адамантанового ряда [19, 20]. Результаты изучения чувствительности казахстанских штаммов по отношению к Ремантадину показали, что большее число вирусов, подобно эталонному штамму А/California/04/09 pdm, проявили резистентность. В отличие от них штаммы А/Караганда/14/18, А/Атырау/17/18 и А/Атырау/18/18 оказались чувствительными к данному препарату.

Ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа А и В (Реленза, Тамифлю) для лечения гриппа применяются с 1999 г., когда была показана более чем 80% эффективность препаратов [20, 21]. Нейраминидаза — фермент, контролирующий процессы почкования и высвобождения зрелых вирусных частиц от мембран инфицированных клеток путем отщепления остатков сиаловых кислот от олигосахаридов гемагглютинина. Кроме этого, нейраминидаза играет определенную роль в начальных стадиях проникновения вирусов гриппа в клетки, то есть в их инфицировании. Ингибиторы нейраминидазы взаимодействуют с активным центром фермента и являются конкурентными ингибиторами, нарушая процессы проникновения вирусов в клетку и почкования зрелых вирионов от мембран инфицированных клеток. Применение осельтамивира приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%, уменьшает проявление симптомов заболевания на 30–38% и на 67% снижает частоту вторичных осложнений гриппа. Препарат хорошо переносится больными и на 71% снижает смертность от осложнений у пожилых людей, относящихся к группе повышенного риска [9, 17]. В силу этого ингибиторы нейраминидазы, в особенности Тамифлю, широко используются при лечении гриппа. Однако в последнее время появляются сведения о приобретении вирусами гриппа устойчивости к данному препарату [22, 23].

В проведенных исследованиях все штаммы вирусов гриппа А/Н1N1 и В, как референсные, так и казахстанские, показали чувствительность к Тамифлю. Препарат в низких значениях ИК₅₀ эффективно подавлял репродукцию на куриных эмбрионах почти всех вирусов, взятых в эксперимент, за исключением трех штаммов: А/Атырау/17/18, А/Атырау/18/18 и А/Павлодар/19/18, которые можно охарактеризовать, как среднечувствительные по отношению к данному препарату.

Помимо препаратов прямого противовирусного действия, в России с той же целью используются вещества,

обладающие комбинированным механизмом активности [24]. Одним из эффективных российских противовирусных препаратов для лечения гриппа и других ОРВИ считается Арбидол (умифеновир) [25]. В литературе имеется ряд упоминаний об эффективности Арбидола по отношению к вирусам гриппа и отсутствию резистентных к нему штаммов [26]. Препарат действует на ранних стадиях репродукции вируса. Механизм действия Арбидола заключается в индукции конформационных изменений поверхностного белка гемагглютинина, тем самым нарушении слияния вирусной липидной оболочки с мембранами эндосом, необходимого для высвобождения вирусного нуклеокапсида и начала транскрипции вирусного генома [27]. Другой препарат этого класса — Ингавирин — является ингибитором олигомеризации белка NP вирусов гриппа [24, 28]. Однако есть мнение о том, что его терапевтическая эффективность обусловлена не прямым вирусоспецифическим действием, а иными фармакологическими эффектами. В частности, Ингавирин оказывает выраженное противовоспалительное действие [5]. Вопреки имеющимся данным об эффективности применения Арбидола и Ингавирина для лечения гриппа, в нашей работе не удалось выявить их ингибирующего действия к казахстанским вирусам гриппа, взятым в эксперимент.

В последнее время появляются литературные данные об изоляции резистентных штаммов из проб, полученных у пациентов, которые ранее не принимали специфические противовирусные средства, что можно объяснить передачей таких штаммов от человека к человеку [29]. Устойчивость вирусов гриппа к противовирусному препарату обусловлена мутациями в том вирусном белке, который является мишенью для его действия [30, 31], и развивается при многократном использовании данного лекарственного средства [32, 33].

Выводы

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- ВОЗ. Грипп. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). [WHO. In-

- influenza. [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). (in Russian)]
- Gregory V. Emergence of influenza A H1N2 reassortant viruses in the human population during 2001. *Virology*. 2002;300(1):1–7.
 - Xu X. International circulation of human influenza A (H1N2) reassortant viruses during the 2001–2002 influenza season. *J. Infect. Dis.* 2002;186(10):490–493.
 - Киселев О.И., Малый В.П., Зарубабаяев В.В., Коваленко А.Л., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. и др. Грипп А/Н1Н1 как типичная эмерджентная инфекция. [Электронный ресурс] URL: <https://medi.ru/info/426/>. [Kiselev O.I., Malyy V.P., Zarubabaev V.V., Kovalenko A.L., Sologub T.V., Romantsov M.G. et al. Influenza A/H1N1 as a typical emergent infection. [Electronic resource]. URL: <https://medi.ru/info/426/> (in Russian)]
 - Еропкин М.Ю., Коновалова Н.И., Лобова Т.Г. Антигенная изменчивость вирусов гриппа — причина ежегодных эпидемий. В кн.: Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И., ред. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2012:48–61. [Eropkin M.Yu., Konovalova N.I., Lobova T.G. Antigenic variability of influenza viruses is the cause of annual epidemics. In the book: Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovskiy V.I., ed. Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Medical Information Agency; 2012:48–61. (in Russian)]
 - Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Сологуб Т.В. Киселев О.И. Химиопрепараты для лечения гриппа — современное состояние. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;5:26–32. [Deeva E.G., Mel'nikova T.I., Sologub T.V. Kiselev O.I. Chemotherapy for the treatment of influenza — the current state. *Epidemiology and Infectious diseases*. 2013;5:26–32. (in Russian)]
 - De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006;5(12):1015–1025.
 - ВОЗ. Грипп. Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/ [WHO. Flu. Guided In fections Surveillance Standards. [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/ (in Russian)]
 - Деева Э.Г., Киселев О.И. Современные противовирусные химиопрепараты и принципы химиотерапии при гриппе. В кн.: Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И., ред. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2012:315–355. [Deeva E.G., Kiselev O.I. Modern antiviral chemotherapy and the principles of chemotherapy for influenza. In the book: Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovskiy V.I., ed. Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Medical Information Agency; 2012:315–355. (in Russian)]
 - FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research. 2002;1–266.
 - WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva: WHO Press. 2011:153. [Electronic resource]. URL: <http://apps.who.int/bookorders/MDIbookPDF/Book/11500806.pdf?ua=1>
 - Reed L. and Muench H. A simple method of estimation fifty percent and pints. *J. Amer. Hyg.* 1938;27:493–497.
 - Хабриев Р.У. ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., Медицина, 2005:832. [Khabriev R.U. ed. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M., Medicine, 2005:832. (in Russian)]
 - Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998:459. [Glants S. Biomedical statistics. Translation from English. Moscow: Practice, 1998:459. (in Russian)]
 - Статистический анализ в MS Excel. [Электронный ресурс] URL: <https://statanaliz.info/>. [Statistical analysis In MS Excel. [Electronic resource]. URL: <https://statanaliz.info/> (in Russian)]
 - Hay A.J., Wolstenholme A.J., Skehel J.J. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO J.* 1985;4(11):3021–3024.
 - Зарубабаяев В.В. Проблемы устойчивости вирусов гриппа к химиопрепаратам. В кн.: Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И., ред. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2012:355–382. [Zarubabaev V.V. Problems of resistance of influenza viruses to chemotherapy drugs. In the book: Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovskiy V.I., ed. Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Medical Information Agency, 2012:355–382. (in Russian)]
 - Логонова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Небольсин В.Е. Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). *Антибиотики и химиотерапия*. 2008;53(7–8):27–30. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P., Nebol'sin V.E. The study of the therapeutic effectiveness of the new domestic drug Ingavirin® against the causative agent of influenza A (H3N2). *Antibiotics and chemotherapy*. 2008;53(7–8):27–30. (in Russian)]
 - MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A(H1N1) viruses, April 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009;58:433–435.
 - Романовская А.А., Дурьманов А.М., Шаршов К.А., Зайковская А.В., Суслопаров И.М., Шестопалов А.М., и др. Изучение чувствительности вирусов гриппа А(H1N1), вызвавших заболевания в апреле–мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток MDCK. *Антибиотики и химиотерапия*. 2009;54(5–6):41–47. [Romanovskaya A.A., Durymanov A.M., Sharshov K.A., Zaykovskaya A.V., Susloparov I.M., Shestopalov A.M., et al. A study of the sensitivity of influenza A (H1N1) viruses that caused diseases in April–May 2009 to antiviral drugs In MDCK cell culture. *Antibiotics and chemotherapy*. 2009;54(5–6):41–47. (in Russian)]
 - Деева Э.Г., Мельникова Т.И. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;4(47):37–43. [Deeva E.G., Mel'nikova T.I. Antiviral drugs for the prevention and treatment of influenza. *Epidemiology and vaccination*. 2009;4(47):37–43. (in Russian)]
 - Nakazawa M., Kadowaki S.E., Watanabe I., Kadowaki Y., Takei M., Fukuda H., PA subunit of RNA polymerase as a promising target for anti-influenza virus agents. *Antiviral. Res.* 2008;78:194–201.
 - Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir — 2008/2009 influenza season, northern hemisphere. [Electronic resource]. URL: www.who.int
 - Шмелева Н.П., Грибкова Н.В., Яцышина С.Б., Миненко А.Н. Чувствительность к ремантадину и озелтамивиру вирусов гриппа А, изолированных на территории Республики Беларусь. *Военная медицина*. 2008;4:95–98. [Shmeleva N.P., Gribkova N.V., Yatsyshina S.B., Minenko A.N. Sensitivity to remantadine and oseltamivir of influenza A viruses isolated on the territory of the Republic of Belarus. *Military medicine*. 2008;4:95–98. (in Russian)]
 - Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Сологуб Т.В., Киселев О.И. Химиопрепараты для лечения гриппа — современное состояние. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;5:26–32. [Deeva E.G., Mel'nikova T.I., Sologub T.V., Kiselev O.I. Chemotherapy for the treatment of influenza — the current state. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;5:26–32. (in Russian)]
 - Еропкин М.Ю., Соловский М.В., Смирнова М.Ю., Брюзжикова Т.С., Гудкова Т.М., Коновалова Н.И. Синтез и биологическая активность водорастворимых полимерных комплексов Арбидола. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009;43(10):37–31. [Eropkin M.Yu., Solovskiy M.V., Smirnova M.Yu., Bryuzzhikova T.S., Gudkova T.M., Konovalova N.I. Synthesis and biological activity of water-soluble polymer complexes of Arbidol. *Chemical Pharmaceutical Journal*. 2009;43(10):37–31. (in Russian)]
 - Федякина И.Т., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Ленева И.А., Гудова Н. В., Кондрачева Т.В. и др. Изучение чувствительности пандемических вирусов гриппа А 2009 H1N1 и высоковирулентных вирусов гриппа птицы А (H5N1) к противовирусным химиопрепаратам. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011;56(3–4):3–9. [Fedyakina I.T., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Leneva I.A., Gudova N. V., Kondrat'eva T. V. et al. Study of the sensitivity of pandemic influenza A 2009 H1N1 viruses and highly virulent avian influenza viruses A (H5N1) to influenza chemotherapy drugs. *Antibiotics and chemotherapy*. 2011;56(3–4):3–9. (in Russian)]
 - Зарубабаяев В.В., Анфимов П.М., Штро А.А., Гаршинина А.В., Мелешкина И.А., Карпинская Л.А. и др. Разработка новых препаратов против вируса гриппа на основе синтетических и природных соединений. *Вопросы вирусологии*. 2012;57(6):30–36. [Zarubabaev V.V., Anfimov P.M., Shtro A.A., Garshinina A.V., Melleshkina I.A., Karpinskaya L.A. et al. Development of new drugs against influenza virus based on synthetic and natural compounds. *Questions of virology*. 2012;57(6):30–36. (in Russian)]
 - Соболев И.А., Романовская А.А., Курская О.Г., Дурьманов А.Г., Шестопалов А.М., Ильичева Т.Н. Чувствительность вирусов

- гриппа (сезон 2008–2009 гг.) к противовирусным препаратам. *Вестник НГУ. Серия биология, клиническая медицина*. 2011;9(3):13–19. [Sobolev I.A., Romanovskaya A.A., Kurskaya O.G., Durymanov A.G., Shestopalov A.M., Il'icheva T.N. The sensitivity of influenza viruses (season 2008–2009) to antiviral drugs. *Bulletin of NSU. Series biology, clinical medicine*. 2011;9(3):13–19. (in Russian)]
30. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., Ленева И.А., Селькова Е.П., Осипова Е.А., Обухов А.А., Надоров С.А., Куликова Е.В. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования АРБИТР. *Терапевтический архив*. 2015;1:88–96. [Kiselev O.I., Maleev V.V., Deeva E.G., Leneva I.A., Sel'kova E.P., Osipova E.A., Obukhov A.A., Nadorov S.A., Kulikova E.V. Clinical efficacy of Arbidol (umifenovir) in adult influenza therapy: interim results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled ARBITR study. *Therapeutic Archive*. 2015;1:88–96. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201587188-96
31. Коротецкий И.С., Зубенко Н.В., Швидко С.В. Анализ структурных изменений генов вируса гриппа А, ответственных за формирование фенотипа устойчивости к лекарственным препаратам. В кн.: *Вклад микробиологии и вирусологии в современную биоиндустрию: Материалы международной научной конференции*. Алматы, 2016:284–285. [Korotetskiy I.S., Zubenko N.V., Shvidko S.V. Analysis of structural changes in influenza A virus genes responsible for the formation of the drug resistance phenotype. In: *Contribution of Microbiology and Virology to the Modern Bioindustry: Proceedings of an International Scientific Conference*. Almaty, 2016:284–285. (in Russian)]
32. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб.: Фолиант, 2007:256. [Zheleznikova G.F., Ivanova V.V., Monakhova N.E. Immunopathogenesis options for acute infections in children. St. Petersburg: Foliant, 2007:256. (in Russian)]
33. Beigel J., Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Research*. 2008;78:91–102.

Поступила 14.05.2020

Информация об авторах

- Глебова Т.И. (Glebova T.I.), <https://orcid.org/0000-0002-1139-9868>
Кливлеева Н.Г. (Klivleyeva N.G.), <https://orcid.org/0000-0002-4094-137X>
Лукманова Г.И. (Lukmanova G.V.), <https://orcid.org/0000-0002-9809-6674>
Сактаганов Н.Т. (Saktaganov N.T.), <https://orcid.org/0000-0001-6526-956X>
Онгарбаева Н.С. (Ongarbayeva N.S.), <https://orcid.org/0000-0001-9022-331X>