

ISSN 2616-7034

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің

ХАБАРШЫСЫ

BULLETIN
of the L.N. Gumilyov Eurasian
National University

ВЕСТНИК
Евразийского национального
университета имени Л.Н. Гумилева

БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы

BIOSCIENCE Series

Серия **БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**

№2(123)/2018

Founded in 1995

1995 жылдан бастап шығады

Published 4 times a year

Издается с 1995 года

Жылына 4 рет шығады

Выходит 4 раза в год

Астана, 2018
Astana, 2018

Бас редакторы
ҚР ҰҒА академигі, б.ғ.д, профессор
Р.І. Берсімбаи (Қазақстан)

Бас редактордың орынбасары

Р.Т. Омаров, PhD, б.ғ.к.,
профессор (Қазақстан)

Редакция алқасы

Абжалелов А.Б.	б.ғ.д., проф. (Қазақстан)
Акильжанова А.Р.	PhD, м.ғ.д.(Қазақстан)
Алиқулов З.А.	б.ғ.к., проф. (Қазақстан)
Антипов А.Н.	б.ғ.к. (Ресей)
Аскарова Ш.Н.	б.ғ.к., PhD (Қазақстан)
Ау У.	PhD, проф. (АҚШ)
Бисенбаев А.К.	б.ғ.д., проф., ҚР ҰҒА академигі (Қазақстан)
Высоцкая Л.В.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Закиян С.М.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Изотти А.	PhD, проф. (Италия)
Ильдербаев О.З.	м.ғ.д., проф. (Қазақстан)
Константинов Ю.М.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Кухар Е.В.	б.ғ.д., доцент (Қазақстан)
Масалимов Ж.К.	PhD, б.ғ.к. (Қазақстан)
Моше Саги	PhD, проф. (Израиль)
Сарбасов Д.Д.	PhD, проф. (АҚШ)
Стегний В.Н.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Шустов А.В.	PhD, б.ғ.к. (Қазақстан)

Редакцияның мекенжайы: 010008, Қазақстан, Астана қ., Сәтпаев к-сі, 2, 408 б.
Тел.: (7172) 709-500 (ішкі 31-428)
E-mail: eurjourbio@enu.kz

Жауапты хатшы, компьютерде беттеген
А. Нұрболат

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің хабаршысы.
БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы

Меншіктенуші: ҚР БжҒМ "Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті" ШЖҚ РМК
Мерзімділігі: жылына 4 рет.

Қазақстан Республикасының Ақпарат және коммуникациялар министрлігімен тіркелген.
27.03.2018ж. №16998-Ж тіркеу куәлігі.

Тиражы: 20 дана

Типографияның мекенжайы: 010008, Қазақстан, Астана қ., Қажымұқан к-сі ,12/1,
тел.: (7172)709-500 (ішкі 31-428)

Editor-in-Chief

Academician of NAS RK, Doctor of Biological Sciences, Pof.
R.I. Bersimbaev (Kazakhstan)

Deputy Editor-in-Chief

R.T. Omarov, Prof., Candidate of Biological
Sciences, PhD (Kazakhstan)

Editorial board

Abzhalelov A.B.	Doctor of Biological Sciences, Prof. (Kazakhstan)
Akilzhanova A.R.	PhD, Doctor of Medical Sciences (Kazakhstan)
Alikulov Z.A.	Prof., Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Antipov A.N.	Can. of Biological Sciences (Russia)
Askarova Sh.N.	PhD, Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Au W.	PhD, Prof. (USA)
Bisenbayev A.K.	Doctor of Biological Sciences, prof. , academician of NAS RK, (Kazakhstan)
Ilderbayev O.Z.	Doctor of Medical sciences, Prof. (Kazakhstan)
Izzotti A.	PhD, Prof. (Italy)
Konstantinov Yu. M.	Doctor of Biological Sciences, Prof. (Russia)
Kukhar E.V.	Ass. Prof. Doctor of Biological Sciences (Kazakhstan)
Massalimov Zh.K.	PhD, Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Moshe Sagi	PhD, Prof. (Israel)
Shustov A.V.	PhD, Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Stegniy V.N.	Doctor of Biological Sciences, prof. (Russia)
Sarbasov D.D.	PhD, Prof. (USA)
Vycotskaya L.V.	Doctor of Biological Sciences, prof. (Russia)
Zakiyan S.M.	Doctor of Biological Sciences, prof. (Russia)

Editorial address: 2, Satpayev str., of. 408, Astana, Kazakhstan, 010008
Tel.: (7172) 709-500 (ext.31-428)
E-mail: eurjourbio@enu.kz

Responsible secretary, computer layout:
A.Nurbolat

Bulletin of the L.N. Gumilyov Eurasian National University. BIOSCIENCE Series

Owner: Republican State Enterprise in the capacity of economic conduct "L.N. Gumilyov Eurasian National University" Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan

Periodicity: 4 times a year

Registered by the Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan. Registration certificate №16998-ЖК from 27.03.2018. Circulation: 20 copies

Address of printing house: 12/1 Kazhimukan str., Astana, Kazakhstan 010008;
tel.: (7172) 709-500 (ext.31-428)

Главный редактор
профессор, д.б.н., академик НАН РК
Р.И. Берсимбай (Казахстан)

Зам. главного редактора

Р.Т. Омаров, PhD, к.б.н.,
профессор (Казахстан)

Редакционная коллегия

Абжалелов А.Б.	д.б.н., проф. (Казахстан)
Акильжанова А.Р.	PhD, д.м.н. (Казахстан)
Аликулов З.А.	к.б.н., проф. (Казахстан)
Антипов А.Н.	к.б.н. (Россия)
Аскарлова Ш.Н.	к.б.н., PhD (Казахстан)
Ау У.	PhD, проф. (США)
Бисенбаев А.К.	д.б.н., проф., академик НАН РК (Казахстан)
Высоцкая Л.В.	д.б.н., проф. (Россия)
Закиян С.М.	д.б.н., проф. (Россия)
Изотти А.	PhD, проф. (Италия)
Ильдербаев О.З.	д.м.н., проф. (Казахстан)
Константинов Ю.М.	д.б.н., проф. (Россия)
Кухар Е.В.	д.б.н., доцент (Казахстан)
Масалимов Ж.К.	PhD, к.б.н. (Казахстан)
Моше Саги	PhD, проф. (Израиль)
Сарбасов Д.Д.	PhD, проф. (США)
Стегний В.Н.	д.б.н., проф. (Россия)
Шустов А.В.	PhD, к.б.н. (Казахстан)

Адрес редакции: 010008, Казахстан, г. Астана, ул. Сатпаева, 2, каб. 408
Тел.: (7172) 709-500 (вн. 31-428)
E-mail: eurjourbio@enu.kz

Ответственный секретарь, компьютерная верстка
А. Нурболат

Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
Серия БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Собственник: РГП на ПХВ "Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева" МОН РК

Периодичность: 4 раза в год

Зарегистрирован Министерством информации и коммуникаций Республики Казахстан.

Регистрационное свидетельство №16998-Ж от 27.03.2018г.

Тираж: 20 экземпляров

Адрес типографии: 010008, Казахстан, г. Астана, ул. Кажимукана, 12/1,
тел.: (7172)709-500 (вн.31-428)

Л.Н. ГУМИЛЕВ АТЫНДАҒЫ ЕУРАЗИЯ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІНІҢ
ХАБАРШЫСЫ. БИОЛОГИЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР СЕРИЯСЫ

№2(123)/2018

МАЗМҰНЫ

Биология	
<i>Ақбасова А.Ж., Ермухамбетова Р.Ж., Муқиянова Г.С., Тлеуқұлова Ж.Б., Касенова С.М., Ділдабек А.Б., Ильясова Б.Б., Стамғалиева З.Б., Омаров Р.Т.</i> TBSV P19 ақуызы <i>Solanum lycopersicum</i> өсімдігінің салицил қышқылымен белсендендірілетін қорғаныс механизмінің триггері ретінде	8
<i>Бектұрова А.Ж., Сағындықов У.З., Масалимов Ж.К.</i> Кейбір көмірсутек тотықтырушы микроағзалардың эмульгирлеуші белсенділігі	19
<i>Бисенова Г.Н., Закаръя К.Д., Сармурзина З.С., Уразова М.С., Шахабаева Г.С., Рысбек А.Б.</i> Балықтың инфекциялық ауыру қозығуларына арналған пробиотиктерді қолдану	24
<i>Жантөлеуова А.К., Уқбаева Т.Д.</i> Патогендік микроорганизмдерді генотиптеу әдістері	34
<i>Наекова С.К., Құлатаева М.С., Аликулов З.А.</i> Өсімдіктердің құрғақшылыққа және тұздылыққа төзімділігіне диатомиттің биохимиялық әсері	41
<i>Қуанбай Ж.І., Адманова Г.Б.</i> Доңызтау флорасы мен өсімдіктерін зерттеу тарихы	49
<i>Уқбаева Т.Д., Дюсембекова Д.А.</i> Балалық аутизм проблемасы	54
<i>Стамғалиева З.Б., Ильясова Б.Б., Ділдабек А.Б., Тлеуқұлова Ж.Б., Муқиянова Г.С., Ақбасова А.Ж., Омаров Р.Т.</i> Патогенезді дамытуда сатилеттердің вирусының биологиялық рөлі.	61
<i>Секенова А.Е., Оғай В.Б.</i> Иммундық жауаптарды реттеудегі мезенхималды дңгек жасушаларының рөлі	69
<i>Тасбулатова Г.С., Мукатаева Ж.М.</i> Павлодар қаласындағы төменгі сынып оқушыларының морфологиялық жағдайы	84
<i>Чуленбаева Л.Е., Кашанский С.В., Ілдербаев О.З.</i> Шаң-радиация факторының қосарлы әсерінің кейінгі кезеңіндегі иммуноглобулин-дердің салыстырмалы сараптамасы	89

BULLETIN OF L.N. GUMILYOV EURASIAN NATIONAL UNIVERSITY. BIOSCIENCE
SERIES

№2(123)/2018

CONTENTS

Biology	
<i>Akbassova A.Zh., Yermukhambetova R.Zh., Mukiyanova G.S., Tleukulova Z h.B., Kassenova S.M., Dildabek A.B., Ilyasova B.B., Stamgaliyeva Z.B., Omarov R.T.</i> TBSV P19 protein as a trigger of salicylic acid-induced resistance of <i>Solanum lycopersicum</i>	8
<i>Bekturova A.Zh., Sagyndykov U.Z., Masalimov Zh.K.</i> The emulsifying activity of several hydrocarbon-degrading microorganisms	19
<i>Bissenova G.N., Zakarya K.D., Sarmurzina Z.S., Urazova M.S., Shahabayeva G.S., Rysbek A.B.</i> The use of probiotics for infectious agents of fish	24
<i>Zhantleuova A.K., Ukbaeva T.D.</i> Methods of genotyping of pathogenic microorganisms	34
<i>Nayekova S.K., Kulataeva M.S., Alikulov Z.A.</i> Biochemical Mechanisms of the Improvement of Plant Tolerance to the Salinity and Frought by the Diatomite	41
<i>Kuanbai Zh.I., Admanova G.B.</i> The History of Donyztau flora and vegetation research	49
<i>Ukbaeva T.D., Djusembekova D.A.</i> The problem of childhood autism	54
<i>Stamgaliyeva Z.B., Ilyasova B.B., Dildabek A.B., Tleukulova Z.B., Mukiyanova G.S., Akbasova A.Z., Omarov R.T.</i> Biological role of the satellite virus in the development of pathogenesis	61
<i>Sekenova A., Ogay V.</i> Role of mesenchymal stem cells in the regulation of immune response	69
<i>Tasbulatova G.S., Mukataeva Zh.M.</i> The primary school kids' morphological status of Pavlodar city	84
<i>Chulenbayeva L.E ., Kashanskiy S.V., Ilderbayev O.Z.</i> Comparative analysis of immunoglobulins in case of combined exposure of dust-radiation factors at remote period	89

ВЕСТНИК ЕВРАЗИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА
ИМЕНИ Л.Н.ГУМИЛЕВА. СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

№2(123)/2018

СОДЕРЖАНИЕ

Биология	
<i>Акбасова А.Ж., Ермухамбетова Р.Ж., Муқиянова Г.С., Тлеуқұлова Ж.Б., Касенова С.М., Ділдабек А.Б., Ильясова Б.Б., Стамғалиева З.Б., Омаров Р.Т.</i> Р19 белок TBSV в качестве триггера индуцированной салициловой кислотой резистентности <i>Solanum lycopersicum</i>	8
<i>Бектурова А.Ж., Сағындыков У.З., Масалимов Ж.К.</i> Эмульгирующая активность ряда углеводородокисляющих микроорганизмов	19
<i>Бисенова Г.Н., Закарья К.Д., Сармурзина З.С., Уразова М.С., Шахабаева Г.С., Рысбек А.Б.</i> Применение пробиотиков в отношении возбудителей инфекционных заболеваний рыб	24
<i>Жантлеуова А.К., Укбаева Т.Д.</i> Методы генотипирования патогенных микроорганизмов	34
<i>Наекова С.К., Кулатаева М.С., Аликулов З.А.</i> Биохимический механизм воздействия диатомита на засухоустойчивость и солеустойчивость растений	41
<i>Куанбай Ж.И., Адманова Г.Б.</i> Сравнительный анализ иммуноглобулинов при сочетанном воздействии пыль-радиационного фактора в отдаленном периоде	49
<i>Укбаева Т.Д., Дюсембекова Д.А.</i> Проблема детского аутизма	54
<i>Стамғалиева З.Б., Ильясова Б.Б., Ділдабек А.Б., Тлеуқұлова Ж.Б., Муқиянова Г.С., Ақбасова А.Ж., Омаров Р.Т.</i> Биологическая роль сатиллетного вируса в развитии патогенеза.	61
<i>Секенова А.Е., Огай В.Б.</i> Роль мезенхимальных стволовых клеток в регуляции иммунного ответа	69
<i>Тасбулатова Г.С., Мукатаева Ж.М.</i> Морфологическое состояние младших школьников г.Павлодара	84
<i>Чуленбаева Л.Е., Кашанский С.В., Ильдербаев О.З.</i> Сравнительный анализ иммуноглобулинов при сочетанном воздействии пыль-радиационного фактора в отдаленном периоде	89

БИОЛОГИЯ



МРПТИ 34.25.23

A.Zh. Akbassova¹, R.Zh. Yermukhambetova, G.S. Mukiyanova, Zh.B. Tleukulova,
S.M. Kassenova, A.B. Dildabek, B.B. Ilyasova, Z.B. Stangaliyeva, R.T. Omarov

L.N.Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan
(E-mail: ¹ a.j.alua@gmail.com)

TBSV P19 protein as a trigger of salicylic acid-induced resistance of *Solanum lycopersicum*

Abstract: Interaction between a virus and a host plant is of great current interest. In light of this, given article attempts to determine the role of virus proteins in an activation of defence mechanisms associated with salicylic acid in *Solanum lycopersicum* (tomatoes) during Tomato Bushy Stunt Virus (TBSV) infection. The influence of TBSV on tomatoes Money Maker cultivar and the tolerance of the cultivar to an infection were studied. No symptoms were observed during TBSV amplification in Money Maker. Protein P19 was identified as one of the signaling proteins in response to which plants activate a salicylic acid-induced defense mechanism. It might indicate the role of TBSV P19 protein as an initiator of salicylic acid-induced resistance. The obtained results might help to elucidate defence mechanisms of plants from viruses.

Keywords: TBSV, P19 protein, *Solanum lycopersicum*, Salicylic acid, PR-proteins.

INTRODUCTION. Plant resistance to viruses is determined by salicylic acid (SA)-induced defence mechanisms or an activation of RNA-interference (RNAi) process [2]. An activation of SA-induced mechanisms initiate several defense reactions including a generation of reactive oxygen species (ROS), hypersensitive response, synthesis of PR-proteins (pathogenesis-associated proteins) and apoptosis [2, 3]. An infection of *Nicotiana tabacum* with tobacco mosaic virus (TMV) leads to the significant elevation of SA, as well as to the increased expression of PR-genes in both inoculated and apical leaves [5]. Moreover, there was determined a synergetic interrelation between RNAi and SA-induced defence of plants during a viral infection [5, 6]. Interestingly, virus suppressors *Cucumber mosaic virus (CMV)* 2b and *Potyvirus* P1-HcPro interfere with SA-induced defence system of plants. Furthermore, RNA-dependent RNA-polymerase involved in RNAi is induced by a salicylic acid during an infection with *Tobacco mosaic virus* [7]. Thus RNA-interference and SA-induced resistance can functionally interact. Additionally this resistance mechanism can either directly or indirectly be activated by RNA-interference. Virus suppressors also might play a key role in SA-induced resistance [8].

MATERIALS AND METHODS. Plant and virus materials *Nicotiana benthamiana* and tomato (*Solanum lycopersicum*) plants were grown in 250 ml pots in a growth room. Growing conditions are 16/8 h photoperiod under white-fluorescent lamps and temperature regime of 25/20 (day/night) with relative humidity of 80%. For inoculation with virus material carborundum (d = 0,037mm) was applied to the surfaces of 3 middle leaves of 30 days old plants and they subsequently were mechanically inoculated with 50 μ l of material per plant (50 μ l of virus per 200 ml of 10 mM sodium phosphate/biphosphate buffer pH 6.9). Virus-infected and mock-inoculated (with 10 mM sodium phosphate/biphosphate buffer pH 6.9) plants were separated and grown under the same conditions.

Western blot analysis. Protein samples extracted from mock-inoculated and TBSV infected plants were separated by 12% SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE). Separated proteins

in the gels were electrophoretically blotted onto nitrocellulose membrane (Osmonics, Westborough, MA). Protein transfer efficiency was verified by staining the membranes with Ponceau S (Sigma, St. Louis, MO). The membrane was subsequently used for immunoblotting with the specific antibody raised against P19 TBSV protein. Primary antibodies were diluted 5000-fold and secondary antibodies (alkaline phosphatase conjugated goat anti-rabbit antiserum; Sigma) were diluted 3000-fold. The blots were visualized by hydrolysis of tetrazolium-5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate as the substrate.

RNA isolation. Extraction of total RNA was performed according to the protocol set of Total RNA Mini SI Isolation Spin-Kit (AppliChem). Total RNA was isolated from leaves according to the protocol set of Total RNA Mini SI Isolation Spin-Kit (AppliChem). The yield and quality of the RNA was determined by spectral photometry at 260 and 280 nm using the NanoDrop system (Germany).

qPCR. For qRT-PCR, 10 μ g of total RNA was used. Oligo-dT primers (5 μ g/ μ l) were used for first strand cDNA synthesis. Reverse transcription was carried out at 40 using M-MuLV RNase H+ (plus) Reverse Transcriptase (M-MuLV RT) according to the manufacturer's instructions (Phusion RT-PCR Kit, Thermo Scientific, Lithuania). Following RT-PCR, the cDNA was treated with ribonuclease H and RNase solution A (Thermo Scientific, Lithuania). The obtained cDNA was diluted 1:10, and PCR was performed in a volume of 15.5 μ l of Sybr Green PCR kit (Abgene, Hamburg, Germany) and 9.5 μ l of diluted cDNA, using the Applied Biosystems (Darmstadt, Germany) 7500 RealTime PCR System. The PCR conditions were as follows: 1 cycle at 50 °C for 1 min, 1 cycle at 9 °C for 3 min, 40 cycles at 90 °C for 10 s, 60 °C for 40 s, 72 °C for 5 min .

In order to find an internal standard for normalization, we generated specific primer sets with Primer Express 2.0 (Applied Biosystems). Primers were constructed on the *Oligo7* software (Table 1). Probes were constructed using SYBR Green and passive reference dyes ROX, FAM.

TABLE 1 – Primer sequences for real-time PCR

Gene	Primer sequence, 5'→3'
p19 – F	CGGCTACATAACGATGAGAC
p19- R	GCATAGTTAACCGAATCTCCC
<i>prp6</i> –F	GTACTGCATCTTCTTGTTTCCA
<i>prp6</i> -R	TAGATAAGTGCTTGATGTGCC
p33-F	CACGAGCACACATGGAGGAT
p33-R	GTGGACGCGATCACCTTAGT
Ubiquitin- F	AGGGATCCCACCAGATCAAC
Ubiquitin - R	GCAGCACACAGGACATTCAC

DISCUSSION. Middle level of leaves of 35 days old tomatoes cv. *Money Maker* were rub-inoculated with WT-TBSV virions as described previously. During 35 dpi (days post inoculation) of an experimental period all plants did not show any symptoms of viral infection such as curling, yellowing of leaves and stunting (Fig 1). Viral protein accumulation was analyzed by Western blot assay of P19 protein (Fig 2).

Four plant categories are distinguished based on the degree of resistance: sensitive, tolerant, supersensitive and extremely resistant. The diagnosis of a viral infection by western blotting assay of the viral protein P19 was carried out in order to determine a category of above-mentioned cultivars of tomatoes. The suppressor protein P19 is an indicator of a viral infection. Western blot analysis was performed according to the protocol using polyclonal antibodies against P19 (Fig. 2). Apical leaves of tomatoes were used for an experiment.

On the left - TBSV-infected *N. benthamiana* (*positive control*); on the right TBSV-infected tomatoes cv. *Money maker*

Note – an equal amount of proteins (20 μ g/ml) was loaded into an each well. Comparative intensity values correspond to the respective formazan bands of the protein P19 (upper row – 38 kDa proteins, lower row – P19). Images were processed using ImageJ software.



FIGURE 1 – Symptom development of TBSV infection on tomatoes cv. Money Maker
 A – Plants before inoculation. B – Plants after 21 days post inoculation (dpi). On the left mock - inoculated plant, on the right TBSV- inoculated plant

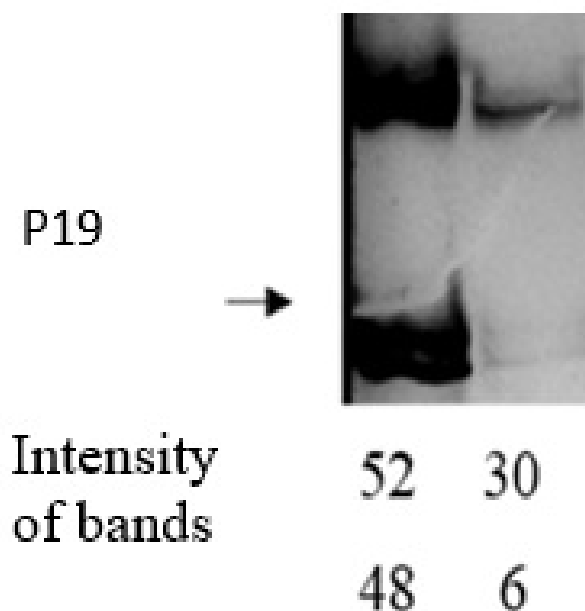


FIGURE 2 – Western blot analysis of P19 protein

The results of experiments demonstrate a tolerance of Money maker cultivar of tomatoes to an infection since despite an accumulation of the protein P19 in TBSV-infected plants, no apparent symptoms were detected.

An influence of TBSV infection on *N. benthamiana* and *Money maker* tomatoes cultivar was studied by mechanically inoculating 30 days old plant leaves.

Balachandran S. et al. (1997) showed that an early activation of defence mechanisms of *N. tabacum* against tobacco mosaic virus (TMV) leads to local damages of photosynthetic apparatus, resulting in a malfunction of photosynthetic parameters [9]. Moreover, a viral infection inhibits an expression of genes associated with functions of chloroplasts and photosynthesis [10].

Due to the fact that in the previous experiment during TBSV infection no visible symptoms and changes in the level of photosynthesis were observed, whereas the virus protein P19 was expressed, it was decided to study other parameters of the photosynthesis. Virus-infected plants demonstrate pronounced morphological and physiological changes in the form of symptoms, such as leaf chlorosis and necrosis, associated with alterations in the structure and function of the chloroplast [11].

In previous studies Chl-FI were used for an early diagnosis of a tobacco mosaic virus (TMV) infection in virus-infected *N. tabacum*. It has been shown that the early sign of an infection is the reduction in the level of fluorescence intensity and the light-dependent development of the

chlorotic-mosaic symptoms [12]. Similar results were obtained by M.L. Perez-Bueno (2006) by studying the effect of *Pepper mild mottle virus* (PMMo-V) on *N. benthamiana* [13]. According to the study, changes in the structure of the chloroplast and a corresponding decrease in the efficiency of photosynthesis have been established.

To date, more than 100,000 individual compounds of secondary metabolism have been identified. The secondary metabolism compounds, in contrast to primary metabolites, have a functional significance not at the cell level, but at the level of the whole plant. Secondary metabolites include alkaloids, terpenoids, phenolic and many other compounds. The group of phenolic compounds contains a couple of dozen members, including a salicylic acid [14]. Salicylic acid is one of the important signalling molecules in plants involved in the antiviral defense mechanism. Thus, it is of interest to study the effect of viral proteins on the accumulation of salicylic acid in plants during viral infection. For this purpose, an experiment was performed using *in vitro* synthesized transcripts of TBSV mutants (Fig. 3):

1. Mutant TBSV – RMJ, which does not express the capsid protein due to a complete elimination of the translatable sequence of its gene and with the incorporated gene of the GFP-reporter protein;
2. Mutant TBSV – 157, which does not express the protein P19.

30-35 days old Money maker (MM) tomatoes plants were inoculated with TBSV- RMJ, TBSV-WT, TBSV-157 transcripts. Control plants were inoculated with phosphate buffer without viral RNA. Total RNA was extracted at 14 dpi according to the protocol (Fig. 4) and cDNA was synthesized using RT-PCR. RNA concentration was measured on the NANO Drop spectrophotometer.

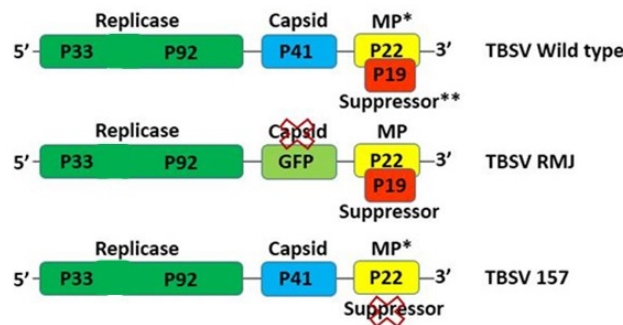
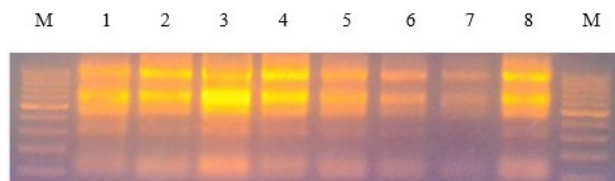


FIGURE 3 – schematic representations of genomes of wild-type TBSV and modified mutants obtained by site-directed mutagenesis

Note - TBSV (*Tomato Bushy Stunt Virus*) encodes the conservative suppressor protein P19. TBSV is a typical representative of the *Tombusviridae* family and contains a sense single-stranded molecule of 4800 nucleotides enveloped in the 41 kDa capsid of 180 identical protein subunits. The virus encodes five proteins: replicases P33 and P92 are translated by genomic RNA (gRNA), a capsid protein P41 by sub-genomic RNA1 (sgRNA1), suppressor protein of nuclease activity P19 and protein responsible for the movement of the virus in the host P22 by sub-genomic RNA2 (sgRNA2) [15].

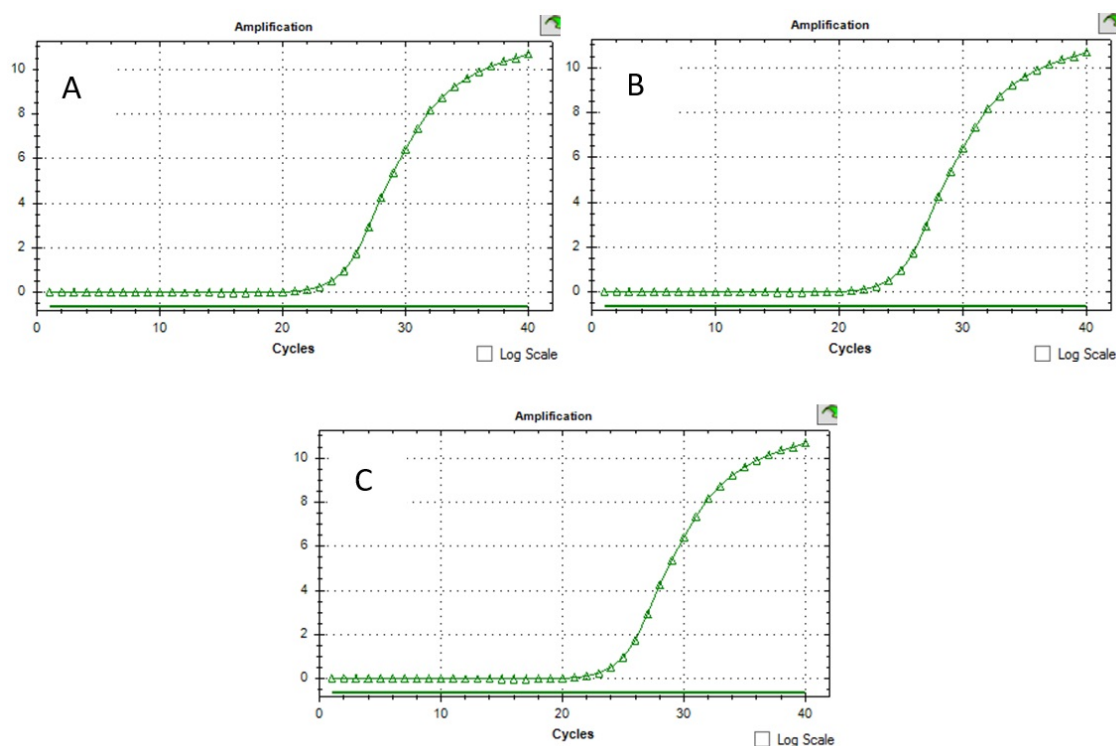


M – 100 kB molecular marker; 1 - a control plant; 2 - a plant inoculated with WT virus; 3 - a plant inoculated with RMJ-mutant; 4 - a plant inoculated with 157-mutant

FIGURE 4 – A detection of total RNA of Money Maker on 1% agarose gel

Real-time PCR was performed for 3 genes: two viral – *p19* (a factor of pathogenicity), *p33* (a viral replicase) and *prp-6* (a marker gene of SA). A housekeeping gene *ubiquitin* was used as a positive control. The experiment was repeated twice. The results of PCR analysis of control samples are shown below (Fig. 5).

20-21 nucleotides long forward and reverse primers with an annealing temperature interval of 0,6° C (54,9 - 55,5° C) for genes *p19*, *p33* and *prp-6* were selected on the *Oligo7* software. Products of selected primers were verified using the *BLAST* software. A synthesis of real-time PCR primers and PCR analysis were conducted at the laboratory of organic synthesis of the National centre of biotechnology in Astana.



A – Accumulation of protein p19; B - Accumulation of protein p33; C - Accumulation of protein PRP-6. Δ - ubiquitin; \circ - an analysed gene

FIGURE 5 – Accumulation of proteins in the control samples of MM tomatoes

As expected, control samples did not express *p19*, *p33* and *prp-6* but only a housekeeping gene *ubiquitin*. Further TBSV-infected samples were analysed.

The results for the samples inoculated with WT-TBSV transcripts are shown below (Fig. 6).

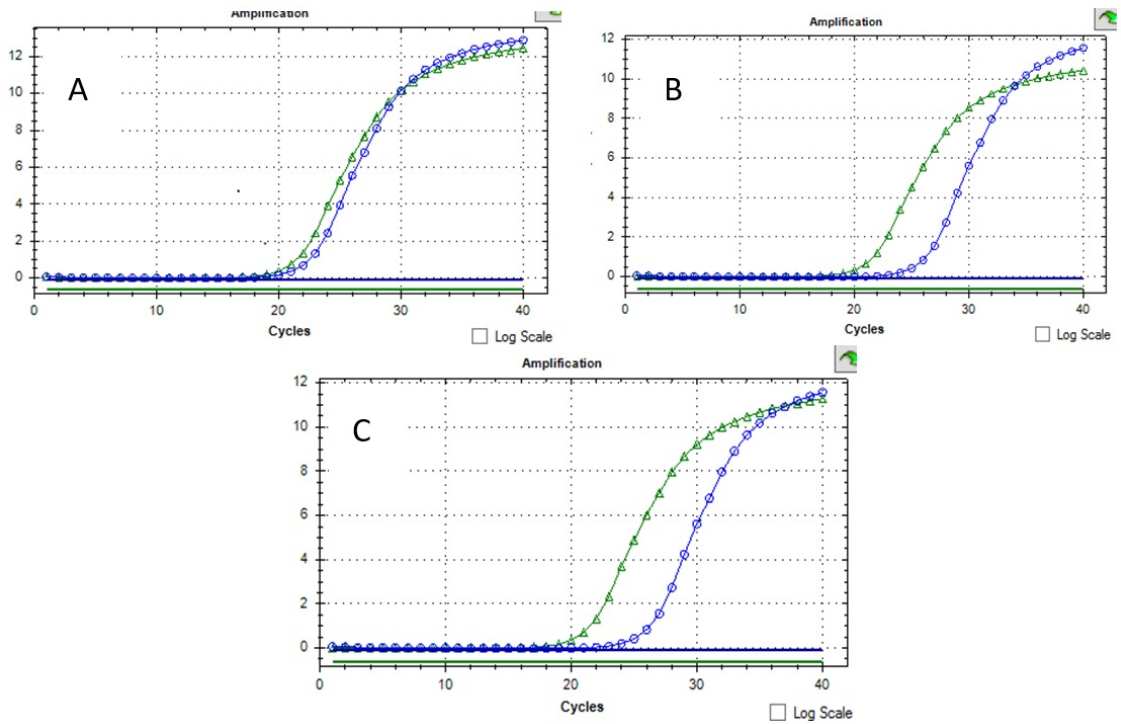
All of the viral proteins including PRP-6 are expressed in the WT-TBSV-infected samples.

The results for the RMJ-infected tomatoes samples are shown below (Fig. 7).

All of the viral proteins including PRP-6 are also expressed in the RMJ-infected MM tomatoes samples. An expression of viral proteins in these samples indicates an accumulation of viral infection. From obtained data it can be seen that the marker gene of SA-induced defence mechanisms *prp-6* is accumulated during viral infection.

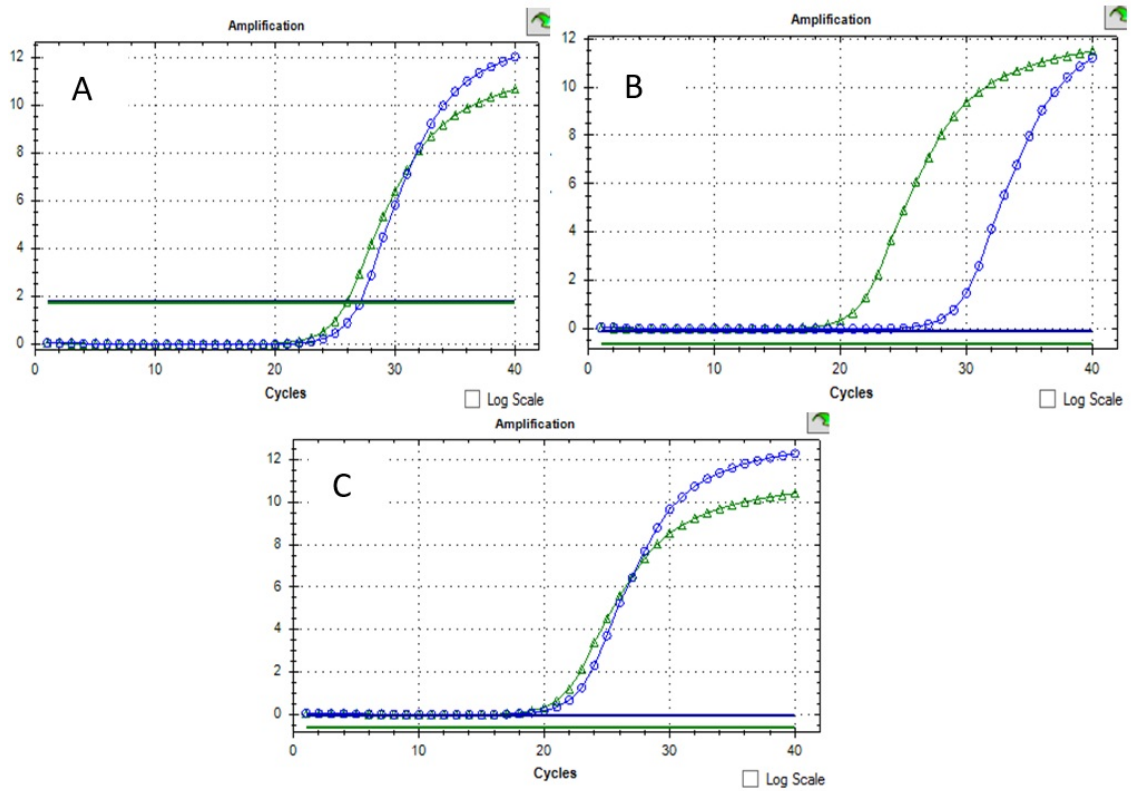
The results for the samples inoculated with 157-TBSV transcripts are shown below (Fig. 8).

All of the viral genes except *prp-6* are expressed in the samples inoculated with 157-TBSV transcripts. It is known that RMJ-mutant does not express the capsid protein due to a total elimination of the translatable sequence of its gene but contains a complete sequence of protein P19. Whereas 157-mutant does not express the protein P19 due to the presence of a stop-codon after an initiation site of *p19* gene. Therefore although PCR analysis demonstrates an expression of *p19* gene, functional protein P19 is not synthesized.



A - Accumulation of p19; B- Accumulation of p33; C - Accumulation of PRP-6. Δ - ubiquitin; \circ - an analysed gene

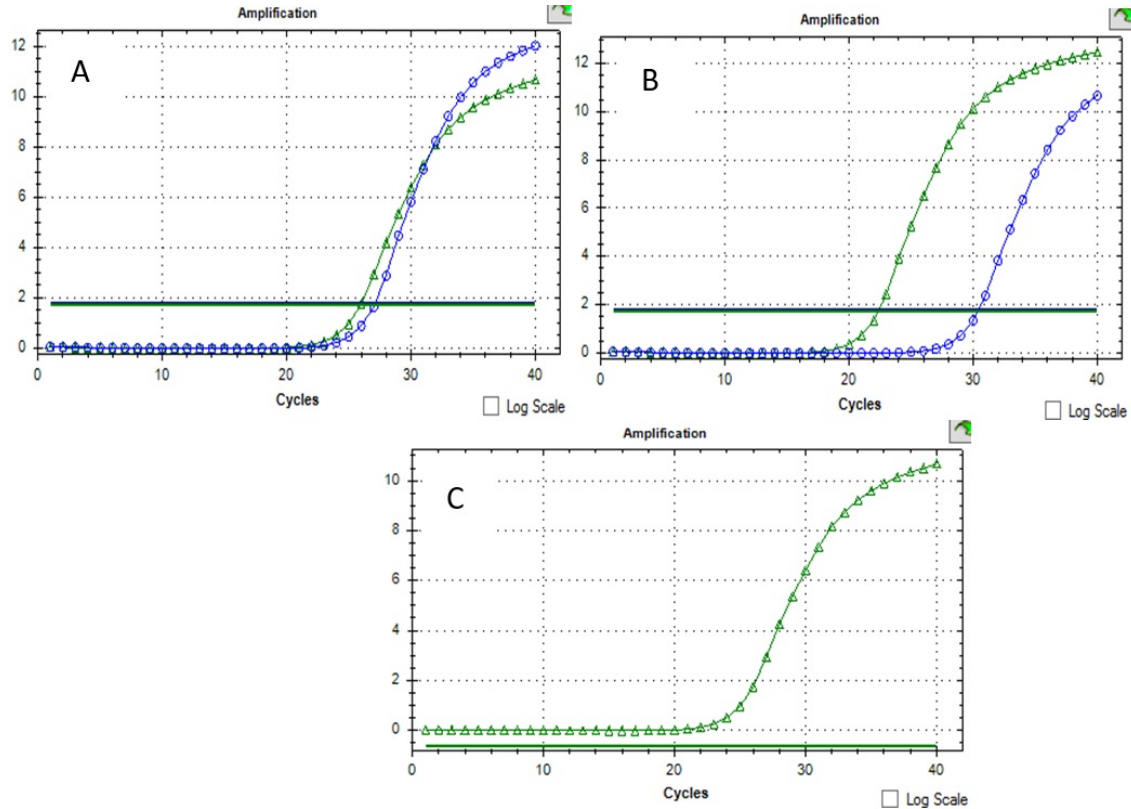
FIGURE 6 – The results of real-time PCR. An accumulation of proteins in the WT-TBSV-infected samples of MM tomatoes



A - Accumulation of p19; B - Accumulation of p33; B - Accumulation of PRP - 6. Δ - ubiquitin; \circ - an analysed gene

FIGURE 7 – The results of real-time PCR. An accumulation of proteins in the RMJ-TBSV-infected samples of MM tomatoes.

From these two mutants RMJ has greater ability of infecting *N.benthamiana*. It is determined by the total absence of capsid protein. The result of the lack of expression of protein P19 in the 157-mutant is the inability to suppress the mechanism of RNA interference of the host due to the weakened interaction with siRNA. This leads to a rapid recovery of the plant.



A - Accumulation of p19; B- Accumulation of p33; C- Accumulation of PRP-6; Δ - ubiquitin; \circ - an analysed gene

FIGURE 8 – The results of real-time PCR. An accumulation of proteins in the 157-TBSV-infected samples of MM tomatoes

According to real-time PCR data obtained from an analysis of a viral protein expression, it was found that the protein replicase P33 and the protein-suppressor of RNA interference P19 are expressed in all virus-infected samples, but not in the control plants inoculated with phosphate buffer. And the marker gene of the SA-dependent defence pathways PRP-6 is expressed only in the samples inoculated with transcripts of WT-TBSV and RMJ-TBSV which contain the P19 protein, but not in the samples with the lack of the protein P19.

Our results demonstrate that the protein P19 is one of the signalling proteins in response to which plants activate a SA-induced defense mechanism. That is, one of the functions of the TBSV protein P19 can be an initiation of SA-induced resistance.

The results of several studies support our obtained data. Plants developed a multifaceted immune system, including an effector-triggered immunity (ETI), to protect themselves from fungal, bacterial and oomycete pathogens [16, 17]. Many studies have shown that the SA serves as a key signalling molecule for the activation of the PAMP-triggered immunity (PTI) after infection with these various types of pathogens [18, 19]. For comparison, the mechanism by which plants resist the virus infection is less known. Because the viruses are intracellular pathogens and do not generate extracellular PAMP, they cannot initiate PTI, which is activated by PAMP-recognising receptors with extracellular recognition or binding domains. However, a number of plant resistance proteins (R-proteins) have been identified that recognize specific viruses. Similar to many of the R-proteins that recognize pathogens like bacteria, fungi and oomycetes, antiviral R-proteins belong to the class of nucleotide-binding site-leucine-rich repeat (NBS-LRR). They initiate the ETI and SAR via SA-dependent pathways that are identical to pathways activated by non-viral pathogens [20, 21].

In addition to these R-protein-mediated resistance reactions, plants use RNA to combat viral infection. Activation of this cellular process by viral double-stranded RNA leads to a targeted destruction of transcripts generated by both RNA and DNA viruses [22]. There have been some observations that the expression of RNA-dependent RNA polymerase 1, a critical component of the RNA suppression mechanism, is induced by SA in many plants [23] and the expression of the SA-induced gene is suppressed by some of the viral suppressor proteins [24]. Other studies have shown that resistance to various viruses, but not to bacteria or fungi, is mediated via the SA-induced activation of the mitochondrial alternative respiratory pathway [238], although this mechanism has not yet been determined. Together, these data show that the ability of SA to suppress all three major stages of a viral infection, including replication, cell-to-cell movement and long-distance movement [25], depends on its parallel activation of several antiviral defence mechanisms.

Foundation

This work was supported by Kazakhstan Grant National Program 2018-2020yy. Foundation was provided by Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (AP05135633 “The influence of virus protein determinants on acquired resistance of plants and generation plant seed material with pre-programmed resistance to the viral infection” and BR05236574 “The development of advanced technologies to produce crops resistant to stress factors in utilizing adaptive mechanisms of plants”).

Список литературы

- 1 Mazen Alazem, Na-Sheng Lin. Roles of plant hormones in the regulation of host-virus interactions // *Mol. Plant Path.* - 2015. - Vol. 16, № 5. - P. 529-540.
- 2 Jovel J., Walker M., Sanfacon H. Salicylic acid-dependent restriction of Tomato ringspot virus spread in tobacco is accompanied by a hypersensitive response, local RNA silencing and moderate systemic resistance // *Mol. Plant-Microbe Interact.* - 2011. - Vol. 24. - P. 706-718.
- 3 Lewsey M., Palukaitis P., Carr J. P. Plant-virus interactions: defence and counterdefence // *Annu. Plant Rev.* - 2009. - Vol. 34. - P. 134-176.
- 4 Vlot A.C., Dempsey D.A. Klessig, D.F. Salicylic acid, a multifaceted hormone to combat disease // *Annu. Rev. Phytopathol.* - 2009. - Vol. 47. - P. 177-206.
- 5 Baebler S., Witek K., Petek M., Stare K., Tusek-Znidaric M., Pompe-Novak M. et al. Salicylic acid is an indispensable component of the Ny-1 resistance gene-mediated response against Potato virus Y infection in potato // *J. Exp. Bot.* - 2014. - Vol. 65. - P. 1095-1109.
- 6 Hunter L.J., Westwood J.H., Heath G., Macaulay K., Smith A.G., Macfarlane S.A. et al. Regulation of RNA-dependent RNA polymerase 1 and isochorismate synthase gene expression in *Arabidopsis* // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8, № 6. - P. 245-254.
- 7 Sansregret R., Dufour V., Langlois M., Daayf F., Dunoyer P., Voinnet O. et al. Extreme resistance as a host counter-counter defense against viral suppression of RNA silencing // *PLoS Pathog.* - 2013. - Vol. 9. - P. 963-972.
- 8 Atkinson N.J., Urwin P.E. The interaction of plant biotic and abiotic stresses: from genes to the field // *J. Exp. Bot.* - 2012. - Vol. 263. - P. 3523-3543.
- 9 Balachandran S., Osmond C.B. Susceptibility of tobacco leaves to photoinhibition following infection with two strains of tobacco mosaic virus under different light and nitrogen nutrition regimes // *Plant Physiol.* - 1994. - Vol. 104. - P. 1051-1057.
- 10 Yinzi Li, Hongguang Cui, Xiaoyan Cui, Aiming Wang. The altered photosynthetic machinery during compatible virus infection // *Virology.* - 2016. - Vol. 17. - P. 19-24.
- 11 Almasi A., Ekes M., Gaborjanyi R. Comparison of ultrastructural changes of *Nicotiana benthamiana* infected with three different tobamoviruses // *Acta Phytopath. et Entomol Hung.* - 1996. - Vol. 31. - P. 181-190.
- 12 Esau K., Cronshaw J. Relation of tobacco mosaic virus to the host cells // *J. Cell Biol.* - 1967. - Vol. 33. - P. 665-678.
- 13 Maria Luisa Perez-Bueno, Massimo Cascato, Martin vande Ven, Isabel Garcia-Luque, Roland Valcke, Matilde Baron. Imaging viral infection: studies on *Nicotiana benthamiana* plants infected with the pepper mild mottle tobamovirus // *Photosynth. Res.* - 2006. - Vol. 90. - P. 111-123.
- 14 Horton P., Wentworth M., Ruban A. Control of the light harvesting function of chloroplast membranes: the LHClI aggregation model for non-photochemical quenching // *FEBS Lett.* - 2005. - Vol. 579. - P. 4201-4206.
- 15 Omarov R., Sparks K., Smith L., Zindovic J., Scholthof H.B. Biological relevance of a stable biochemical interaction between the tobamovirus-encoded P19 and short interfering RNAs // *J. Virol.* - 2006. - Vol. 80. - P. 3000-3008.
- 16 Jones J. D., Dangl J. L. The plant immune system // *Nature.* - 2006. - Vol. 444. - P. 323-329.
- 17 Durrant W. E., Dong X. Systemic acquired resistance // *Annu. Rev. Phytopathol.* - 2004. - Vol. 42. - P. 185-209.
- 17 An C., Mou Z. Salicylic acid and its function in plant immunity // *J. Integr. Plant Biol.* - 2011. - Vol. 53. - P. 412-428.

- 18 Vlot A. C., Liu P. P., Cameron R. K., Park S. W., Yang Y., Kumar D., Zhou F., Padukkavidana T., Gustafsson C., Pichersky, E., Klessig D. F. Identification of likely orthologs of tobacco salicylic acid-binding protein 2 and their role in systemic acquired resistance in *Arabidopsis thaliana* // *Plant J.* - 2008. - Vol. 56. - P. 445-456.
- 19 Vlot A. C., Liu P. P., Cameron R. K., Park S. W., Yang Y., Kumar D., Zhou F., Padukkavidana T., Gustafsson C., Pichersky, E., Klessig D. F. Identification of likely orthologs of tobacco salicylic acid-binding protein 2 and their role in systemic acquired resistance in *Arabidopsis thaliana* // *Plant J.* - 2008. - Vol. 56. - P. 445-456.
- 20 Baebler S., Witek K., Petek M., Stare K., Tusek-Znidaric M., Pompe-Novak M., Renaut J., Szajko K., Strzelczyk-Zyta D., Marczewski W., Morgiewicz K., Gruden K., Hennig J. Salicylic acid is an indispensable component of the Ny-1 resistance-gene-mediated response against Potato virus Y infection in potato // *J. Exp. Bot.* - 2014. - Vol. 65. - P. 1095-1109.
- 21 Sanchez G., Gerhardt N., Siciliano F., Vojnov A., Malcuit I., Marano M. R. Salicylic acid is involved in the Nb-mediated defense responses to Potato virus X in *Solanum tuberosum* // *Mol. Plant-Microbe Interact.* - 2010. - Vol. 23. - P. 394-405.
- 22 Carr J. P., Lewsey M. G., Palukaitis, P. Signaling in induced resistance // *Adv. Virus Res.* - 2010. - Vol. 76. - P. 57-121.
- 23 Liu Y., Gao Q., Wu B., Ai T., Guo X. NgrRDR1, an RNA-dependent RNA polymerase isolated from *Nicotiana glutinosa*, was involved in biotic and abiotic stresses // *Plant Physiol. Biochem.* - 2009. - Vol. 47. - P. 359-368
- 24 Alamillo J. M., Saenz P., Garc?a J. A. Salicylic acid-mediated and RNA-silencing defense mechanisms cooperate in the restriction of systemic spread of Plum pox virus in tobacco // *Plant J.* - 2006. - Vol. 48. - P. 217-227.
- 25 Murphy A. M., Chivasa S., Singh D. P., Carr J. P. Salicylic acid-induced resistance to viruses and other pathogens: A parting of the ways? // *Trends Plant Sci.* - 1999. - Vol. 4. - P. 155-160

А.Ж. Акбасова, Р.Ж. Ермухамбетова, Г.С. Мукиянова, Ж.Б. Тлеукулова, С.М. Касенова,
А.Б. Ділдабек, Б.Б. Ильясова, З.Б. Стамгалиева, Р.Т. Омаров

Л. Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

TBSV P19 ақуызы *Solanum lycopersicum* өсімдігінің салицил қышқылымен белсендендірілетін қорғаныс механизмінің триггері ретінде

Аннотация: Бүгінде вирус пен оның қожайын өсімдігі арасындағы өзара әрекеттесуін зерттеу үлкен қызығушылық тудырады. Сол себепті осы мақалада TBSV-инфекциясы кезінде *Solanum lycopersicum* (қызанақ) өсімдігінің салицил қышқылымен байланысты қорғаныс механизмдерінің белсендірілуінде вирустық P19 ақуызының рөлін зерттелді. TBSV инфекциясы кезінде *Solanum lycopersicum* Money Maker сұрыбында ешқандай ауыру белгілері байқалған жоқ. P19 ақуызының *Solanum lycopersicum* Money Maker сұрыбында салицил қышқылы арқылы туындайтын қорғаныс механизмін белсендіретін қосымша ролі анықталды. Алынған нәтижелер вирусқа төзімді өсімдіктер сұрыптарын алу үшін көмектеседі.

Түйінд сөздер: TBSV, P19 ақуызы, *Solanum lycopersicum*, салицил қышқылы, PR протеиндері.

А.Ж. Акбасова, Р.Ж. Ермухамбетова, Г.С. Мукиянова, Ж.Б. Тлеукулова, С.М. Касенова,
А.Б. Ділдабек, Б.Б. Ильясова, З.Б. Стамгалиева, Р.Т. Омаров

Евразийский национальный университет им. Л. Н. Гумилева, Астана, Казакстан

P19 белок TBSV в качестве триггера индуцированной салициловой кислотой резистентности *Solanum lycopersicum*

Аннотация: Изучение взаимодействия между вирусом и растением-хозяином представляет большой интерес. В свете данной статья посвящена изучению роли вирусных белков в активации защитных механизмов, связанных с салициловой кислотой в *Solanum lycopersicum* (томаты) во время TBSV -инфицирования. Изучено влияние TBSV на томаты сорта Money Maker и определена толерантность сорта к инфекции. Во время TBSV-инфицирования в томатах сорта Money Maker не наблюдалось никаких симптомов. Белок P19 был идентифицирован как один из сигнальных белков, в ответ на которые растения активируют защитный механизм, вызванный салициловой кислотой. Это может указывать на дополнительную роль P19 белка TBSV в качестве инициатора защитных механизмов растений, связанных с салициловой кислотой при вирусной инфекции. Полученные результаты могут помочь понять способы защиты растений от вирусов для создания вирусоустойчивых сортов растений.

Ключевые слова: TBSV, P19 белок, *Solanum lycopersicum*, салициловая кислота, PR-белки.

References

- 1 Mazen Alazem, Na-Sheng Lin. Roles of plant hormones in the regulation of host-virus interactions, *Mol. Plant Pathol.*, **16**(5), 529-540 (2015).
- 2 Jovel J., Walker M., Sanfacon H. Salicylic acid-dependent restriction of Tomato ringspot virus spread in tobacco is accompanied by a hypersensitive response, local RNA silencing and moderate systemic resistance, *Mol. Plant-Microbe Interact.*, **24**, 706-718 (2011).
- 3 Lewsey M., Palukaitis P., Carr J. P. Plant-virus interactions: defence and counter-defence, *Annu. Plant Rev.*, **34**, 134-176 (2009).
- 4 Vlot A.C., Dempsey D.A. Klessig, D.F. Salicylic acid, a multifaceted hormone to combat disease, *Annu. Rev. Phytopathol.*, **47**, 177-206 (2009).

- 5 Baebler S., Witek K., Petek M., Stare K., Tusek-Znidaric M., Pompe-Novak M. et al. Salicylic acid is an indispensable component of the Ny-1 resistance gene-mediated response against Potato virus Y infection in potato, *J. Exp. Bot.*, **65**, 1095-1109 (2014).
- 6 Hunter L.J., Westwood J.H., Heath G., Macaulay K., Smith A.G., Macfarlane S.A. et al. Regulation of RNA-dependent RNA polymerase 1 and isochorismate synthase gene expression in Arabidopsis, *PLoS One.*, **8** (6), 245-254 (2013).
- 7 Sansregret R., Dufour V., Langlois M., Daayf F., Dunoyer P., Voinnet O. et al. Extreme resistance as a host counter-counter defense against viral suppression of RNA silencing, *PLoS Pathog.*, **9**, 963-972 (2013).
- 8 Atkinson N.J., Urwin P.E. The interaction of plant biotic and abiotic stresses: from genes to the field, *J. Exp. Bot.*, **263**, 3523-3543 (2012).
- 9 Balachandran S., Osmond C.B. Susceptibility of tobacco leaves to photoinhibition following infection with two strains of tobacco mosaic virus under different light and nitrogen nutrition regimes, *Plant Physiol.*, **104**, 1051-1057 (1994).
- 10 Yinzi Li, Hongguang Cui, Xiaoyan Cui, Aiming Wang. The altered photosynthetic machinery during compatible virus infection, *Virology.*, **17**, 19-24 (2016).
- 11 Almasi A., Ekes M., Gaborjanyi R. Comparison of ultrastructural changes of *Nicotiana benthamiana* infected with three different tobamoviruses, *Acta Phytopath. et Entomol Hung.*, **31**, 181-190 (1996).
- 12 Esau K., Cronshaw J. Relation of tobacco mosaic virus to the host cells, *J. Cell Biol.*, **33**, 665-678 (1967).
- 13 Maria Luisa Perez-Bueno, Massimo Cascato, Martin vande Ven, Isabel Garc?a-Luque, Roland Valcke, Matilde Baron. Imaging viral infection: studies on *Nicotiana benthamiana* plants infected with the pepper mild mottle tobamovirus, *Photosynth. Res.*, **90**, 111-123 (2006).
- 14 Horton P., Wentworth M., Ruban A. Control of the light harvesting function of chloroplast membranes: the LHCI aggregation model for non-photochemical quenching, *FEBS Lett.*, **579**, 4201-4206 (2005).
- 15 Omarov R., Sparks K., Smith L., Zindovic J., Scholthof H.B. Biological relevance of a stable biochemical interaction between the tombusvirus-encoded P19 and short interfering RNAs, *J. Virol.*, **80**, 3000-3008 (2006).
- 16 Jones J. D., Dangl J. L. The plant immune system, *Nature.*, **444**, 323-329 (2006).
- 17 Durrant W. E., Dong, X. Systemic acquired resistance, *Annu. Rev. Phytopathol.*, **42**, 185-209 (2004).
- 18 An C., Mou Z. Salicylic acid and its function in plant immunity, *J. Integr. Plant Biol.*, **53**, 412-428 (2011).
- 19 Vlot A. C., Liu P. P., Cameron R. K., Park S. W., Yang Y., Kumar D., Zhou F., Padukkavidana T., Gustafsson C., Pichersky, E., Klessig D. F. Identification of likely orthologs of tobacco salicylic acid-binding protein 2 and their role in systemic acquired resistance in *Arabidopsis thaliana*, *Plant J.*, **56**, 445-456 (2008).
- 20 Baebler S., Witek K., Petek M., Stare K., Tusek-Znidaric M., Pompe-Novak M., Renaut J., Szajko K., Strzelczyk-Zyta D., Marczewski W., Morgiewicz K., Gruden K., Hennig J. Salicylic acid is an indispensable component of the Ny-1 resistance gene-mediated response against Potato virus Y infection in potato, *J. Exp. Bot.*, **65**, 1095-1109 (2014).
- 21 Sanchez G., Gerhardt N., Siciliano F., Vojnov A., Malcuit I., Marano M. R. Salicylic acid is involved in the Nb-mediated defense responses to Potato virus X in *Solanum tuberosum*, *Mol. Plant-Microbe Interact.*, **23**, 394-405 (2010).
- 22 Carr J. P., Lewsey M. G., Palukaitis, P. Signaling in induced resistance, *Adv. Virus Res.*, **76**, 57-121 (2010).
- 23 Liu Y., Gao Q., Wu B., Ai T., Guo X. NgrDR1, an RNA-dependent RNA polymerase isolated from *Nicotiana glutinosa*, was involved in biotic and abiotic stresses, *Plant Physiol. Biochem.*, **47**, 359-368 (2009).
- 24 Alamillo J. M., Saenz P., Garc?a J. A. Salicylic acid-mediated and RNA-silencing defense mechanisms cooperate in the restriction of systemic spread of Plum pox virus in tobacco, *Plant J.*, **48**, 217-227 (2006).
- 25 Murphy A. M., Chivasa S., Singh D. P., Carr J. P. Salicylic acid-induced resistance to viruses and other pathogens: A parting of the ways, *Trends Plant Sci.*, **4**, 155-160 (1999).

Сведения об авторах:

Акбасова А. Ж. - Ph.D., Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің "Биотехнология және микробиология" кафедрасының доцент м.а., Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Ермухамбетова Р.Ж. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің "Биотехнология және микробиология" кафедрасының оқытушысы, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Мукьянова Г.С. - Ph.D., Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің "Биотехнология және микробиология" кафедрасының оқытушысы, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Тлеужұлова Ж.Б. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің "Биотехнология және микробиология" кафедрасының оқытушысы, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Касенова С.М. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің "өсімдіктер биотехнологиясы" зертханасының кіші ғылыми қызметкері, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Ділдабек А. Б. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің төртінші курс студенті, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Ильясова Б. Б. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің төртінші курс студенті, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Стамгалмиева З. Б. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің төртінші курс студенті, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана,Қазақстан.

Омаров Р.Т. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің "Биотехнология және микробиология" кафедрасының меңгерушісі, профессор. Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана,Қазақстан.

Akbassova A.Zh. - PhD., the senior teaching assistant of the Department of "Biotechnology and Microbiology" of the L. N. Gumilyov Eurasian National University, L. N. Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukan, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Yermukhambetova R.Zh. - The teaching assistant of the Department of "Biotechnology and Microbiology" of the L. N. Gumilyov Eurasian National University, L. N. Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukan, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Mukiyanova G.S. - PhD., the teaching assistant of the Department of "Biotechnology and Microbiology" of the L. N. Gumilyov Eurasian National University, L. N. Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukan, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Tleukulova Z. B. - The teaching assistant of the Department of "Biotechnology and Microbiology" of the L. N. Gumilyov Eurasian National University, L. N. Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukan, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Kassenova S.M. - researcher assistant of the Plant Biotechnology laboratory of the L. N. Gumilyov Eurasian National University, L. N. Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukan, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Dildabek A.B. - a student of the 4th course of the L. N. Gumilyov Eurasian National University, L. N. Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukan, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Ilyasova B.B. - a student of the 4th course of the L. N. Gumilyov Eurasian National University, L. N. Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukan, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Stamgalieva Z.B. - a student of the 4th course of the L. N. Gumilyov Eurasian National University, L. N. Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukan, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Omarov R.T. - Prof., Head of the Department "Biotechnology and Microbiology" of the L. N. Gumilyov Eurasian National University, L. N. Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukan, 13, building 3, Astana, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 25.05. 2018

A.Zh. Bekturova, U.Z. Sagyndykov, Zh.K. Masalimov

L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

(E-mail: assemgulbekturova@gmail.com, utemuratsagyndykov@gmail.com, massalimov@gmail.com)

The emulsifying activity of several hydrocarbon-degrading microorganisms

Abstract: It is known that biosurfactants are capable of increasing the bioavailability of hydrocarbons in oil and petroleum products, as well as modifying the external surfaces of bacteria by hydrophobizing providing direct contact with hydrocarbon molecules. In this study the index of emulsification index was studied for four hydrocarbon-degrading strains of microorganisms such as *Achromobacter xylosoxidans*, *Bacillus subtilis*, *Tessaracoccus flavescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*. Diesel fuel and hexadecane were used as hydrophobic substrates.

It is shown that for all members of natural hydrocarbon-degrading microorganisms are characterized by high rates of emulsification index. The highest index of emulsification has shown for *Acinetobacter calcoaceticus* - 80-87%. Microorganisms having an emulsification index bigger than 50% are considered promising producers of surfactants. Since the microbial cell oxidizes hydrocarbons by adsorbing on their surface, as a result, the oil-oxidizing activity of the crops depends on its ability to utilize the hydrocarbon substrate. This could indicate a destructive activity of microorganisms.

Keywords: hydrocarbon-degrading microorganisms, emulsifying activity, hydrophobic substrates.

Introduction. Contamination of soil by petroleum hydrocarbons and their derivatives is a serious environmental problem all over the world.

Bioremediation is effective and environmental friendly but it often takes time and is not cost-effective on treating large volumes of polluted materials.

The primary mechanism for elimination of hydrocarbons from contaminated sites is biodegradation by the natural populations of microorganisms [1]. The enhancement of natural biological degradation processes in what is termed "bioremediation" can be a preferred cost-effective method of removing contaminant hydrocarbons from oil-contaminated environments [2]. Bioremediation, which is the use of microorganism's consortia or microbial processes to degrade and detoxify environmental contaminants, is also amongst these new technologies, which derives its scientific justification from the emerging concept of Green Chemistry and Green Engineering [3]. The success of bioremediation of oil spill not only depends on the ability of the strains but also on the physical, chemical and biological conditions of the contaminated environment [8].

One of the main problems that limit the effectiveness of this process is very low solubility and high hydrophobicity of oil pollutants. These compounds strongly bind to soil particles, and thereby they are poorly available for bacterial cells [5].

A large number of bacteria, yeast and fungi are able to metabolize one or more compounds in crude oil. A few species of microorganisms, in particular bacteria, are able, by de novo synthesis, to produce surface active compounds, so called biosurfactants. Crude oil emulsifying microorganisms are able to transform crude oil into an oil-in-water emulsion, often by a combination of production of biosurfactants and generation of surface active degradation products through their metabolism of crude oil components [6].

Biosurfactant reduces surface tension or interfacial tension of an interface, depending whether it is a water/air or water/oil interface. In water/oil interface, biosurfactant molecule generates a new surface area by forming a surfactant oriented monolayer around the hydrocarbon particle with hydrophobic tail of the surfactant pointing out to the liquid phase [6]. This leads to increase in surface area of hydrocarbon substrate and facilitates emulsification. The entire phenomena enhances the bioavailability of contaminants for microbial degradation through better solubilization of hydrocarbons in water or water in hydrocarbons [7]. Due to the lower toxicity and biodegradable nature in comparison to their synthetic counterparts, biosurfactants are considered to be more suitable

for environmental applications such as hydrocarbon remediation. The biosurfactant molecules enhance the solubility of these sparsely soluble hydrophobic pollutants through emulsification, thereby leading their better bioavailability for the existing micro-flora [8]

The aims of the study were to characterize emulsifying activity of natural hydrocarbon oxidizing microorganisms.

Materials and methods

Microbial strains: The bacterial cultures were selected from samples of sludge. Day cultures of microorganisms were transferred from agar medium on a standard medium.

Hydrophobic substrates: Diesel fuel and hexadecane were used as hydrophobic substrates. Diesel fuels consist primarily of C9-C20 hydrocarbons.

Hexadecane (also called cetane) is an alkane hydrocarbon with the chemical formula C₁₆H₃₄. Hexadecane consists of a chain of 16 carbon atoms, with three hydrogen atoms bonded to the two end carbon atoms, and two hydrogens bonded to each of the 14 other carbon atoms. Cetane is often used as a shorthand for cetane number, a measure of the detonation of diesel fuel. Cetane ignites very easily under compression; for this reason, it is assigned a cetane number of 100, and serves as a reference for other fuel mixtures. It has one of the lowest octane ratings, at < -30 .

Emulsification index: Emulsification index (E24) In this study, diesel fuel and hexadecane were added to the cell free supernatant in a ratio of 1:1 and vortexed vigorously for two minutes. After 24 hours of incubation at room temperature, the height of the emulsified layer was measured. The emulsification index (E24) was estimated as: $E24 (\%) = (HEL/HS) \times 100$ Where, E24 is the emulsification activity after 24 hours, HEL is the height of the emulsified layer, and HS is the height of the total liquid column [2].

Results and Discussion. In this study, as natural strains used strains isolated from sludge. Natural strains of the following microorganisms are - *Achromobacter xylosoxidans*, *Bacillus subtilis*, *Tessaracoccus flavescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*.

All selected natural strains were able to grow in synthetic medium with addition of diesel fuel and crude oil.

Emulsification activity is one of the criteria to determine the potential of biosurfactants. When evaluating the surface-active properties of microorganisms, an emulsifying activity indicator is used which is based on the property of surfactants to form an emulsion of a culture fluid of microorganisms with a hydrocarbon. Experiments were conducted to determine the ability of natural to form stable emulsions with an oil phase (emulsifying activity). Emulsifying activities (E24) determine the productivity of bioemulsifier and given as a percentage of the height of the emulsified layer divided by the total height of the liquid column.

Emulsification index of 30% or more was considered as significantly positive emulsification activity.

Our study revealed that all natural hydrocarbon-degrading microorganisms showed high rates of emulsification index.

The potential of emulsifying activity in the culture liquid as the hydrophobic substrate of hexadecane (% E24) of 80-87% was obtained from *Acinetobacter calcoaceticus*. In the supernatant, the index of the emulsification index was 45-50% (Fig.1, 2).

It is shown, that as a hydrophobic substrate used a diesel fuel, the emulsion index values for *Acinetobacter calcoaceticus* were 50-77% in the culture liquid and 40-50% in the supernatant.

When *Bacillus subtilis* used a diesel fuel as a hydrophobic substrate, the index of the emulsification index was 20-30%. In the supernatant, the index of the emulsification index was 4-5%.

It is shown, that as a hydrophobic substrate used a hexadecane, the emulsion index values for *Bacillus subtilis* were 30-40% in the culture liquid and 6-9% in the supernatant.

In this study, as a hydrophobic substrate used a hexadecane, the emulsion index values for *Tessaracoccus flavescens* were 40-42% in the culture liquid and 11-13% in the supernatant.

The potential of emulsifying activity in the culture liquid as the hydrophobic substrate of diesel fuel (% E24) of 30-35% was obtained from *Tessaracoccus flavescens*. In the supernatant, the index of the emulsification index was 10-14%. (Fig.1, 2).

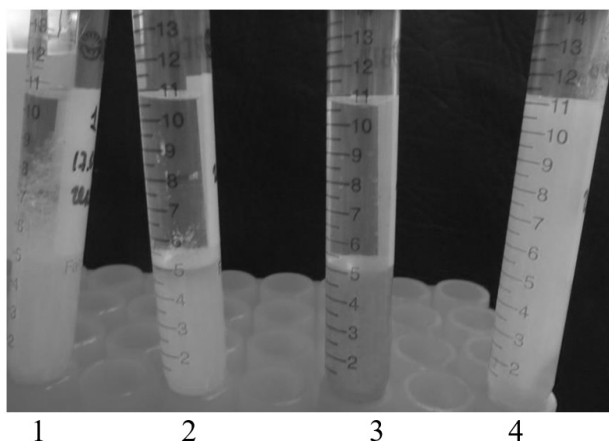


FIGURE 1 – Emulsifying activity of hydrocarbon degrading microorganisms in a culture liquid using hexadecane as a hydrophobic substrate

1 - *Achromobacter xylosoxidans*, 2 - *Bacillus subtilis*, 3-*Tessaracoccus flavescens*, 4 -*Acinetobacter calcoaceticus*

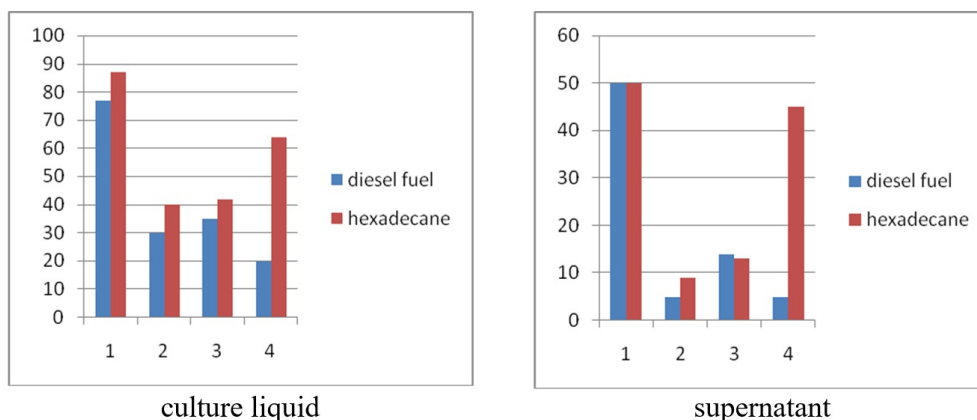


FIGURE 2 – The rates of emulsification index of hydrocarbon degrading microorganisms

1 - *Achromobacter xylosoxidans*, 2 - *Bacillus subtilis*, 3-*Tessaracoccus flavescens*, 4 -*Acinetobacter calcoaceticus*

The lowest values of the emulsification index of the culture liquid when used as a hydrophobic substrate for diesel fuel are shown for bacteria of the species *Achromobacter xylosoxidans*. The emulsification index was 10-20%. In the supernatant, the emulsification index values were 3-5%.

However, when using hexadecane as the hydrophobic substrate, the emulsification index values were 60-64% (Fig. 1, 2). In the supernatant, the index of the emulsification index was 40-45%.

The ability of biosurfactants to create emulsions of hydrocarbon compounds, and thereby increase their bioavailability, often used as a basis for determining their effectiveness in environmental bioremediation of hydrophobic contaminants. The biosurfactant produced showed a high hydrocarbon emulsification index.

According to the literature, it is known that cultures with an emulsification index of more than 30% are considered promising producers of surfactants.

All bacterial cultures had a high destructive activity, and this is due primarily to the oxidation of hydrocarbons. The availability of the hydrocarbon substrate is possibly provided by the synthesis of biosurfactants. Microorganisms isolated in this study could be a valuable source of novel environmentally friendly biosurfactants for the future replacement of synthetic surfactants.

References

- 1 Gojgic Cvijovic G.D., Milic JS, Solevic T.M., Beskoski V.P., Ilic M.V., Djokic L.S., Naracic T.M., Vrvis M.M. Biodegradation of petroleum sludge and petroleum polluted soil by a bacterial consortium: a laboratory study // Biodegradation. – 2012. – V. 23. –P. 1-14.

- 2 Seyyedeh Zahra Hashemi, Jamshid Fooladi, Gholamhossein Ebrahimipour, Sajad Khodayari Isolation and Identification of Crude Oil Degrading and Biosurfactant Producing Bacteria from the OilContaminated Soils of Gachsaran. //Appl Food Biotechnol, – 2016. – Vol. 3-№2.-P.83-89.
- 3 Asha A., Javarkar Sanjeev K., Singh Ackmez M. A comprehensive overview of elements in bioremediation. //Rev Environ Sci Biotechnol. – 2010. –V.9. – P. 215-288.
- 4 Chandankere R., Yao J., Cai M., Masakorala K., Jain A.K., Choi M.F. Properties and characterization of biosurfactant in crude oil biodegradation by bacterium Bacillus methylotrophicus USTBa// Fuel. – 2014. – V. 122.- P. 140-148.
- 5 Pacwa-Piociniczak M, Piazza GA, Piotrowska-Seget Z, Cameotra SS. Environmental applications of biosurfactants: recent advances //Int J Mol Sci. – 2011. – V.12. – P. 633-654.
- 6 Kaustuvmani Patowary, Rupshikha Patowary, Mohan C. Kalita, Suresh Deka. Characterization of Biosurfactant Produced during Degradation of Hydrocarbons Using Crude Oil As Sole Source of Carbon //Front Microbiol. 2017. – V. 8. – P. 279.
- 7 Banat I. M., Satpute S. K., Cameotra S. S., Patil R., Nyayanit N.V. Cost effective technologies and renewable substrates for biosurfactants' production. //Front. Microbiol. – 2014. –V.5. – P.697.
- 8 Das P., Yang X.-L. P., Ma L. Z. Analysis of biosurfactants from industrially viable Pseudomonas strain isolated from crude oil suggests how rhamnolipids congeners affect emulsification property and antimicrobial activity// Front. Microbiol. – 2014. – V.5. – P. 696.

А.Ж. Бектурова , У.З. Сағындыков, Ж.К. Масалимов

Евразийский национальный университет имени Л. Н. Гумилева, Астана, Казахстан

Эмульгирующая активность ряда углеводородокисляющих микроорганизмов

Аннотация: Известно, что биосурфактанты способны повышать биологическую доступность углеводородов нефти и нефтепродуктов, а также модифицировать внешние поверхности бактерий путём гидрофобизации обеспечивая прямой контакт с молекулами углеводородов.

В работе был исследован индекс эмульгирования углеводородокисляющих микроорганизмов видов *Achromobacter xylosoxidans*, *Bacillus subtilis*, *Tessaracoccus flavescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*. В качестве гидрофобных субстратов использовали дизельное топливо и гексадекан.

Показано, что для всех представителей природных углеводородокисляющих микроорганизмов характерны высокие показатели индекса эмульгирования. Наибольший индекс эмульгирования показан для *Acinetobacter calcoaceticus* – 80-87%. Микроорганизмы, имеющие индекс эмульгирования больше 50%, считаются перспективными продуцентами поверхностно-активных веществ. Поскольку микробная клетка окисляет углеводороды, адсорбируясь на их поверхности, вследствие этого нефтеокисляющая активность культур зависит от ее способности утилизировать углеводородный субстрат. Следовательно приведенные данные могут свидетельствовать о высокой деструктивной активности микроорганизмов.

Ключевые слова: углеводородокисляющие микроорганизмы, эмульгирующая активность, гидрофобные субстраты.

А.Ж. Бектурова , У.З. Сағындыков , Ж.К. Масалимов

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

Кейбір көмірсутектотықтырушы микроағзалардың эмульгирлеуші белсенділігі

Биосурфактантардың мұнай және мұнай өнімдердің көмірсутектірінің биологиялық жеткіліктігін ұлғайту қабілеті белгілі. Сонымен бірге көмірсутекті молекулалармен тікелей байланыста болатын гидрофобизациялау арқылы бактериялардың сыртқы беттерін өзгертуі. *Achromobacter xylosoxidans*, *Bacillus subtilis*, *Tessaracoccus flavescens*, *Acinetobacter calcoaceticus* табиғи көмірсутектотықтырушы микроағзалардың өкілдерінің эмульгирлеу индексіні зерттелді. Гидрофобтық субстраттар ретінде гексадекан және дизельды отын пайдаланды. Алынған табиғи көмірсутектотықтырушы микроағзалар өкілдерінің эмульгирлеу индексінің жоғарғы көрсеткіштеріне тән болғаны көрсетілді. Эмульгирлеудің ең жоғарғы индексі *Acinetobacter calcoaceticus* үшін көрсетіледі - 80-87%.

Эмульгаторлық индексі 50% -дан асатын микроағзалар беттік-белсенді заттардың перспективті өндірушілері болып табылады. Микробтық жасуша көмірсутегі субстратының пайдалану қабілетіне байланысты оның ерітіндісінің мұнай-тотықтырғыш белсенділігіне байланысты көмірсутектерді бетіне сіңіріп тотықтырады. Бұл микроағзалардың деструктивті белсенділігінің жоғары болуына байланысты.

Түйін сөздер: көмірсутектотықтырушы микроағзалар, эмульгирлеуші белсенділік, гидрофобтық субстраттар.

References

- 1 Gojgic Cvijovic GD, Milic JS, Solevic TM, Beskoski VP, Ilic MV, Djokic LS, Naracic TM, Vrvis MM. Biodegradation of petroleum sludge and petroleum polluted soil by a bacterial consortium a laboratory study, *Biodegradation*, **23**, 1-14 (2012).
- 2 Seyyedeh Zahra Hashemi, Jamshid Fooladi, Gholamhossein Ebrahimipour, Sajad Khodayari. Isolation and Identification of Crude Oil Degrading and Biosurfactant Producing Bacteria from the OilContaminated Soils of Gachsaran, *Appl Food Biotechnol*, **3**, (2), 83-89 (2016).

- 3 Asha A., Javarkar Sanjeev K., Singh Ackmez M. A comprehensive overview of elements in bioremediation, *Rev Environ Sci Biotechnol.*, **9**, 215-288 (2010).
- 4 Chandankere R., Yao J., Cai M., Masakorala K., Jain AK., Choi MF. Properties and characterization of biosurfactant in crude oil biodegradation by bacterium *Bacillus methylotrophicus* USTBa, *Fuel*, **122**, 140-148 (2014).
- 5 Pacwa-Piociniczak M, Piazza GA, Piotrowska-Seget Z, Cameotra SS. Environmental applications of biosurfactants: recent advances, *Int J Mol Sci.*, **12**, 633-654 (2011).
- 6 Kaustuvmani Patowary, Rupshikha Patowary, Mohan C. Kalita, Suresh Deka. Characterization of Biosurfactant Produced during Degradation of Hydrocarbons Using Crude Oil As Sole Source of Carbon, *Front Microbiol.*, **8**, 279, (2017).
- 7 Banat I. M., Satpute S. K., Cameotra S. S., Patil R., Nyayanit N.V. Cost effective technologies and renewable substrates for biosurfactants' production, *Front. Microbiol.*, **5**, 697 (2014).
- 8 Das P., Yang X.-L. P., Ma L. Z. Analysis of biosurfactants from industrially viable *Pseudomonas* strain isolated from crude oil suggests how rhamnolipids congeners affect emulsification property and antimicrobial activity, *Front. Microbiol.*, **5**, 696 (2014).

Сведения об авторах:

Бектурова А.Ж. - Биотехнология және микробиология кафедрасының доценті м.а., Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтпаев көш. 2, Астана, Қазақстан. *Сагындыков У.З.* - Биотехнология және микробиология кафедрасының доценті м.а., Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтпаев көш. 2, Астана, Қазақстан,

Масалимов Ж.К. - Биотехнология және микробиология кафедрасының доценті м.а., Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтпаев көш. 2, Астана, Қазақстан

Bekturova A.Zh. - associate professor of the Department of Biotechnology and Microbiology. L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan. *Sagyndykov U.Z.* - associate professor of the Department of Biotechnology and Microbiology. L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan, *Masalimov Zh.K.* - associate professor of the Department of Biotechnology and Microbiology. L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 24.05.2018

Г.Н. Бисенова¹, К.Д. Закарья², З.С. Сармурзина³, М.С. Уразова⁴,
Г.С. Шахабаева⁵, А.Б. Рысбек⁶

РГП на ПХВ «Республиканская коллекция микроорганизмов» КН МОН РК, Астана,
Казахстан

(E-mail: ¹ bissenova84@mail.ru, ² rkm_kz@mail.ru, ³ sarmurzina@list.ru, ⁴ maira_01@mail.ru,
⁵ klever973@gmail.com, ⁶ aidana.rysbek9@yandex.ru)

Применение пробиотиков в отношении возбудителей инфекционных заболеваний рыб

Аннотация: Инфекционные болезни рыб наносят огромный ущерб индустриальной аквакультуре, снижая ее результативность и выход рыбопродукции. Основным способом борьбы с болезнями рыб в аквакультуре является антибиотикотерапия, в результате которой у лекарственно устойчивых штаммов возбудителей проявляется антибиотикорезистентность. В статье приведен литературный анализ о применении и влиянии антибиотиков на жизнеспособность и устойчивость возбудителей инфекционных заболеваний рыб (бактериозы). Показаны наиболее часто встречающиеся опасные бактериальные заболевания рыб, возбудителями которых являются бактерии рода *Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Flavobacterium*. Таким образом, в настоящее время наблюдается замена химических препаратов биологическими препаратами. Отмечены перспективы создания и применения пробиотических препаратов для лечения инфекционных болезней рыб. Они не токсичны, не вызывают побочных явлений, обладают антагонистическим действием в отношении широкого спектра возбудителей инфекционных болезней рыб.

Ключевые слова: рыбы, аквакультура, возбудители, пробиотический препарат, бактериальные болезни рыб, антибиотикорезистентность.

Аквакультура - важнейшее направление, обеспечивающее продовольственную безопасность страны. Развитие аквакультуры решает важнейшие общегосударственные задачи: обеспечивает население рыбой и другими гидробионтами, снижает импортозависимость, сохраняет запасы водных биоресурсов и биоразнообразие [1-2].

Развитие индустриальной аквакультуры сдерживает ряд факторов, к числу важнейших из которых эксперты относят болезни рыб. Зачастую развитие болезней рыб в индустриальной аквакультуре обусловлено высокой плотностью популяции на единицу объема. В этих условиях отмечается высокий уровень органического загрязнения среды обитания рыб продуктами собственного метаболизма. Высокое содержание органики создает условия для развития условно-патогенной и патогенной микробиоты, вызывающей болезни рыб [3-7]. Болезни рыб в промышленной аквакультуре характеризуются массовостью, нанося невосполнимый ущерб отрасли [8].

Инфекционные заболевания относятся к наиболее опасным болезням рыб и сопровождаются большими потерями рыбопродукции. Данная проблема существует во многих странах, занимающихся аквакультурой, поэтому защита рыб от бактериальных заболеваний является актуальным вопросом ихтиопатологической науки [9-12].

Несмотря на большой арсенал химиотерапевтических средств, борьба с бактериозами рыб представляет значительную проблему. Эта ситуация во многом связана с развитием у возбудителей антибиотикорезистентности. Появление устойчивых штаммов отмечено у широкого круга бактериальных патогенов рыб, появились сообщения о появлении лекарственно устойчивых штаммов бактерий в товарном рыбоводстве, аквариумистике [13-15]. Устойчивость к антибиотикам формируется у широкого круга бактериальных патогенов рыб: аэромонад, псевдомонад, флавобактерий, миксобактерий и некоторых других [16-18]. Поэтому актуальным является знание и применение современных приемов защиты рыб от инвазионных болезней.

Возбудители инфекционных болезней рыб. Бактерии рода *Aeromonas* играют существенную роль в инфекционной ихтиопатологии. Аэромонадозы рыб – это заболевание, встречающееся

в рыбоводческих хозяйствах и вызываемое бактериями: *Aeromonas salmonicida*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*, *Aeromonas sobria* [19-21]. Аэромонады (в первую очередь *A. hydrophila* HG1, *A. veronii* серовариантов *Sobria* HG8 / 10 *A. caviae* HG4) могут вызвать истощение, диарею, особенно у детей [22]. Сепсис у человека, вызванный бактериями *Aeromonas*, очень опасен [23]. До 8,1% случаев острых кишечных заболеваний у 458 пациентов в России были вызваны *Aeromonas* [24].

Инфекционная анемия лососевых – острое, тяжело протекающее вирусное заболевание, которое сопровождается развитием сильно выраженной анемии и вызывает высокую смертность лососевых рыб уже через 7-10 дней после появления первых клинических признаков заболевания. Возбудитель этой болезни считается одним из наиболее опасных патогенов, который представляет угрозу коммерческой аквакультуре в Северном полушарии. Болезнь вызывает вирус, который по строению генома и генетическим особенностям был отнесен к семейству ортомиксовирусов [25]. На основании генетических данных, приуроченности к хозяевам и ряда других свойств вируса инфекционной анемии лососевых было предложено обосновать для него новый род *Aquaorthomyxovirus* в пределах семейства [26].

Бактерии *F. psychrophilum* являются возбудителями флавобактериоза – болезни рыб, которой подвержены все лососевые, а также другие виды рыб. Наиболее часто болезнь встречается при температуре воды 4-12 °С. Отход мальков, сеголетков и годовиков при флавобактериозе достигает 10-20 %. Флавобактерии, как и другие возбудители бактериальных болезней рыб могут играть роль вторичной инфекции, поражая открытые раны и проникая в мышцы тела ослабленных и травмированных рыб [27-30].

Среди широко распространенных патологий осетровых в условиях установках замкнутого водоснабжения (УЗВ) является псевдомоноз, наносящий значительный ущерб рыбоводческим хозяйствам [31-32]. При остром течении инфекции рыбы вялые, слабо реагируют на внешние раздражители, хаотично плавают у поверхности воды. На брюшной стенке, плавниках, жаберных крышках, в склере глаз – кровоизлияния; на теле очаговое или диффузное ерошение чешуи. Брюшко увеличено в объеме, мягкой консистенции. Отмечают одно- или двустороннее пучеглазие. Анальное отверстие обычно воспалено и выпячено. Псевдомонозы вызывают гибель отдельных особей, а зачастую и массовый мор рыбы [33].

Миксобактериозы – широко распространенные болезни у многих видов пресноводных и морских рыб, вызываемые скользящими бактериями группы *Flexibacter-Cytophaga*. Первоначально заболевания были зарегистрированы в рыбоводных хозяйствах, а также солоноватых водах и морях Северной Америки. В настоящее время они наиболее 20 распространены во многих тепловодных рыбоводных хозяйствах, выращивающих форель, карпа и осетровых по индустриальной технологии [34].

Проблема лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний животных, возбудителями которых являются условно-патогенные кишечные микроорганизмы имеет социально-экономическое значение.

Биопрепараты как альтернатива кормовым антибиотикам. В 50-х гг. прошлого века параллельно в странах СНГ и за рубежом были разработаны методики применения для рыб антибактериальных химиотерапевтических препаратов, проблема казалась практически решенной. Однако ее актуальность с течением времени только увеличивается. Это связано как с интенсификацией рыбоводных процессов, так и с развитием у возбудителей бактериальных болезней рыб резистентности к химиотерапевтическим препаратам, что затруднит профилактику и лечение бактериозов рыб в условиях хозяйств.

В зарубежных источниках отмечается, что все более часто регистрируется устойчивость бактерий рода *Aeromonas* к антибиотикам фторхинолонового ряда II поколения [35]. Сложившаяся ситуация требует поиска новейших способов лечения бактериозов разных видов рыб альтернативными антибиотиками препаратами.

Возникшая в последние годы необходимость развития производства экологически чистой, безопасной и обладающей хорошими вкусовыми качествами рыбопродукции открывает широкую перспективу использования в мировой ихтиопатологической практике препаратов нового поколения. Одним из основных препаратов являются пробиотики. Пробиотики

находят широкое применение в профилактике дисбактериозов молоди рыб [36]. Основой таких препаратов являются штаммы бактерий, имеющие антагонистическую активность в отношении этиологических агентов бактериальных болезней рыб [37].

В условиях высокоинтенсивных рыбоводных хозяйств и антропогенного загрязнения естественных водоемов возникают новые, ранее не встречавшиеся бактериозы рыб. Из паренхиматозных органов больных рыб все чаще выделяются не только высоковирулентные возбудители, но и представители сапрофитной флоры, что свидетельствует о значительном снижении общей резистентности. Для профилактики таких бактериозов предпочтительным является применение экологически чистых препаратов, основанное на повышении специфической и неспецифической резистентности рыб [38]. Рыбы, как и другие животные, подвержены заболеваниям различной этиологии (паразитарным, бактериальным, вирусным, микозным, незаразным) [39]. Бактериальные инфекции наиболее опасны, поскольку могут вызвать 100% гибель рыб.

В условиях интенсивного производства, когда на ограниченных площадях концентрируется большое количество рыб, возникает угроза инфицирования их микроорганизмами, что вынуждает использовать лечебные препараты, в том числе и кормовые антибиотики. Это неизбежно приводит к селекции и последующей циркуляции в хозяйствах условно-патогенных и патогенных микроорганизмов с повышенной резистентностью к антибиотикам [40].

Для коррекции подобных состояний наиболее интересным и биологически оправданным является применение препаратов, способствующих стабилизации деятельности желудочно-кишечного тракта и повышения иммунного статуса.

В настоящее время с распространением устойчивости микроорганизмов к антибиотикам поиск новых антимикробных средств становится всё более актуальным. Инфекционные болезни, которые считались побеждёнными, становятся сильны как никогда. Эффективные сейчас антибиотики со временем теряют свою силу. Антибиотики в огромных количествах применяют при выращивании скота, птицы, рыбы.

К настоящему моменту разработаны десятки молекул антибиотиков, на основе которых, изготавливаются сотни лекарственных форм, в том числе и предназначенных специально для лечения рыб. Но вместе с тем за это время возникли серьезные проблемы. Уже в начале 80-х годов рядом авторов отмечено снижение эффективности химиотерапевтических мероприятий. В литературе появились сообщения о появлении лекарственно устойчивых штаммов бактерий в товарном рыбоводстве, аквариумистике. Формирование устойчивости к антибиотикам отмечено у целого ряда, важнейших бактериальных патогенов рыб: аэромонад (*Aeromonas spp.*), псевдомонад (*Pseudomonas spp.*), миксобактерий (*Flexibacter spp.*, *Cytophaga spp.*) и некоторых других. Все чаще речь заходит о применении альтернативных экологических [41] и иммунопрофилактических методов борьбы [42-44].

В настоящее время в мире наблюдается тенденция постепенного отхода от применения в рыбоводстве химических препаратов и замены их биологическими. Прогрессивным методом профилактики бактериозов является использование пробиотиков. Пробиотики находят все более широкое применение в мировой аквакультуре. Эти биопрепараты предназначены для профилактики и лечения заболеваний бактериальной этиологии, нормализации кишечной микрофлоры при дисбактериозах различной природы. Их важной особенностью является способность смягчать стрессы, повышать противoinфекционную устойчивость организма, регулировать и стимулировать пищеварение. Наиболее благотворно влияют на организм рыбы, повышая его общую резистентность. Известны зарубежные микробные биопрепараты: азогилин, лактобактерин, субалин, зоонорм и др. [45-47].

Использование антибиотиков приводит к накоплению остаточных количеств препаратов в продукции рыбоводства. Современные требования к качеству и безопасности рыбной продукции инициируют исследования по созданию экологически безопасных средств для профилактики и лечения болезней рыб. Наиболее рациональным способом в борьбе с возбудителями бактериозов является использование пробиотических препаратов на основе бактерий рода *Bacillus* [48].

За рубежом в качестве лечебного средства, повышающего резистентность рыб при расстройствах пищеварения, повреждении поверхностей тела, вызываемых бактериальным загрязнением воды и кормов используют препарат «Аквалакт» на основе лактобактерий [49]. Основу препарата М-30 составляют бактерии *Lactobacillus acidophilus* быстро размножающиеся при попадании в кишечник рыб, создавая в нем биоценоз, подавляя рост патогенной микрофлоры. Лактобактерии оказывают антагонистическое действие по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, сохраняет и регулирует физиологическое равновесие кишечной микрофлоры.

Наибольший положительный эффект оказывает введение 0,2% лактобактерина в корма для молоди осетровых рыб [50].

Пробиотик азогилин, создан на основе живой культуры азотфиксирующих бактерий *Azomonas agilis*. Препарат хорошо зарекомендовал себя при борьбе с аэромоназом в прудовых хозяйствах [51]. Основу препарата Az-28 также составляют *Azomonas agilis*, выделенные из воды и способные ингибировать патогенную микрофлору кишечника рыб. Выпускается в виде гранул со слабым запахом кислоты – продукта ферментации бактерий. Спорообразующие пробиотики для рыбоводства - это новое направление. В частности, проведенные исследования возможностей применения пробиотика «Субтилис» на ранних стадиях выращивания рыб, показали, что обработка пробиотиком икры, эмбрионов и личинок форели увеличивает коэффициент выживаемости и снижает естественную смертность рыб на личиночной стадии развития, способствует стимуляции жизнестойкости рыб на ранних этапах онтогенеза и напряженности естественного иммунитета [52].

В Казахстане в «Казахском НИИ перерабатывающей и пищевой промышленности» созданы пробиотические препараты «Лактобардин» и «Биоконс». Препарат «Лактобардин» создан на основе консорциума молочнокислых бактерий *Lactobacillus pontis 67*, *Lb. casei 22*, *Lb. paracasei 104*, выделенных из зерна и активных антагонистов к *B. subtilis*, грибам родов *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *E. coli*, *S. aureus*, *S. reading*, *S. thyphimurium*. Противомикробные свойства консорциума обусловлены кислотностью, ферментативной активностью и синтезом термостабильных низкомолекулярных пептидов с молекулярной массой 2,4–4,5 кД. Пробиотический препарат на основе этого консорциума молочнокислых бактерий может быть использован в ветеринарии в качестве профилактического и лечебного средства от сальмонеллеза, колибактериоза, дисбактериоза и других желудочно-кишечных заболеваний молодняка сельскохозяйственных животных, птиц и рыб [53].

В результате исследований антагонизма консорциума молочнокислых бактерий *Lactobacillus plantarum-2*, *Lactobacillus fermentum-104*, *Lactobacillus brevis-67*, *Lactobacillus casei var. alactosus-22*, в отношении *E. coli*, *S. aureus*, *S. reading*, *S. Thyphimurium*, создан препарат пробиотического действия «Биоконс», который может быть использован в ветеринарии в качестве профилактического и лечебного средства от желудочно-кишечных заболеваний при кормлении молодняка сельскохозяйственных животных, птиц и рыб. Препарат «Биоконс» характеризуется высокой антагонистической и иммуностимулирующей активностью, количество живых клеток молочнокислых бактерий в одной дозе препарата составляет не менее 1×10^9 КОЕ [53]. Таким образом, на основании вышеизложенного можно сказать, что достаточно широко в медицине и ветеринарии применяются пробиотические препараты на основе лактобактерий, которые являются основными представителями нормальной микрофлоры кишечника. Перед рыбоводными хозяйствами актуальной задачей стоит поиск или разработка биопрепаратов для лечения и профилактики бактериальных инфекций рыб. Их применение позволит повысить качество рыбы и исключить формирование антибиотико-резистентных штаммов, патогенных как для выращиваемой рыбы, так и для человека. В этой связи, открывается перспектива использования в ихтиопатологической практике препаратов из лактобактерий, которые не токсичны, не вызывают побочных явлений, обладают антагонистическим действием в отношении широкого спектра возбудителей инфекционных болезней рыб.

Список литературы

- 1 Багров А.М. Ключевые составляющие развития аквакультуры России // Стратегия развития аквакультуры в условиях XXI века: Материалы Международной научно-практической конференции. - Минск, 2004. - С. 20 - 24.
- 2 Богерук А.К. Аквакультура - важнейшее направление в обеспечении населения страны высококачественными продуктами питания // Финансовый эксперт. - 2006. - № 1. - С. 65-71.
- 3 Каховский А.Е. Методы профилактики аэромоноза прудовых рыб и повышение продуктивности рыбоводных прудов // Рыбное хозяйство. - 1991. - Вып.1. - С. 7-10.
- 4 Шендеров, Б.А. Значение колонизационной резистентности в патогенезе инфекционных заболеваний / Б.А. Шендеров. - М.: ВНИРО, 1994.- 256 с.
- 5 Казарникова, А.В. Основные заболевания осетровых рыб в аквакультуре / А.В. Казарникова, Е.В. Шестаковская. - М.: ВНИРО, 2005. - 104 с.
- 6 Никоноров С.И. Оценка перспектив воспроизводства основных объектов аква- и мариккультуры в России с использованием опыта различных стран // Современное состояние и перспективы аквакультуры в России. - М., 2008. - С. 165.
- 7 Юхименко Л.Н. Перспективы использования суболина для коррекции микрофлоры кишечника рыб и профилактики БГС // Проблемы охраны здоровья рыб в аквакультуре: Тезисы научно-технической конференции. - Москва, 2005. - С. 133-136.
- 8 Гаврилин К.В. Экономическая эффективность терапевтических мероприятий в рыбоводстве // Рыбоводство. - 2012. - №2. - С. 38-40.
- 9 Афанасьев В.И. Источники и факторы, способствующие заболеванию карпа аэромонозом // VII Всесоюз. совещ. по параз. и болезням рыб: тез. докл., Ленинград, сент. 1979 г. - Л.: Зоол. ин-т, Ихтиол. комис., 1979. - С. 4-5.
- 10 Гаркави Б.Л. и др. Ассоциативное заболевание толстолобиков псевдомонозом и миксоболозом // Ассоциативные паразитарные болезни, проблемы экологии и терапии: мат. докл. науч. конф., Москва, 5-6 дек., 1995 г. - М.: Изд-во РАСХН, 1995. - С. 45-46.
- 11 Скурат Э.К. Применение ветдипасфена для профилактики и лечения краснухи карпов // Рыбохозяйственное использование внутренних водоемов БССР. - Минск: Ураджай, 1987. - С. 5-7.
- 12 Скурат Э.К. Пробиотики для профилактики бактериальных инфекций у рыб // Аналит. и реф. инф. сер.: Болезни гидробионтов в аквакультуре. - 2001. - № 2. - С. 30-32.
- 13 Brown J.H. Antibiotics: Their use and abuse in aquaculture // World Aquaculture. -1989. - P. 34-43.
- 14 Dixon B.A. Antibiotic resistance of bacterial fish pathogen //World Aquaculture Society. - 1994. - N 25. - P. 60-63.
- 15 Dixon B.A. The biology of antibiotic resistance // World Aquaculture. - 2001. - V 32, N 4. - P. 63-65.
- 16 Schlotfeldt H.J., Neumann W., Fuhrmann H., Pfortmueller K., Boehm H. Remarks on increasing resistance of fish pathogenic and facultative-fishpathogenic bacteria in Lower Saxony (FRG) // Fish Pathology. - 1985. - N 9. - P. 85-91.
- 17 Mc Pherson R.M., De Paola A., Zuwno S.R., Motes J.R., Miles L., Guarino A.M. Antibiotic resistance in Gram-negative bacteria from cultured catfish and aquaculture ponds // Aquaculture. - 1991. - N 3-4. - P. 203-211.
- 18 Lewin C.S., Mechanisms of resistance development in aquatic microorganisms // Chemotherapy in aquaculture from ther to reality. - Paris: O.I.E., 1992. - P. 288-301.
- 19 Блинов, А.И. Аэромонады: выделение, идентификация и дифференциация: учебно-методические рекомендации. - Новокузнецк, 1997. - 123с.
- 20 Austin B. Taxonomy of bacterial fish pathogens // Institute of Aquaculture, Pathfoot Building. University of Stirling, Stirling FK9 4LA, Scotland, UK. - 2011. N 42(1). - P. 20.
- 21 Rahman, M. Identification and Characterization of Pathogenic *Aeromonas veronii* Biovar Sobria Associated with Epizootic Ulcerative Syndrome in Fish in Bangladesh // Appl Environ Microbiol. - 2002. - N 68(2). - P. 650-655.
- 22 Kirov S.M. Investigation of the role of type IV *Aeromonas pilus* (Tap) in the pathogenesis of *Aeromonas* gastrointestinal infection // Infect. Immun. - 2000. - N 68. - P. 4040-4048.
- 23 Lehane L. Topicallyacquired bacterial zoonosesfromfish: a review // Med. J. Australia. - 2000. - P. 256-259.
- 24 Pogorelova N.P. Bacteria of the genus *Aeromonas* the causative agents of saprophyticinfection (in Russian) // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. - 1995.- N 4. - P. 9-12.
- 25 Kibenge F.S.B., Kibenge M.J.T., Joseph T., Mc Dougall J. The Development of Infectious Salmon Anemia Virus Vaccines in Canada // International Response to Infectious Salmon Anemia: Prevention, Control, and Eradication: Proc. Symp., New Orleans. - 2003. - P. 39-49.
- 26 Krossoy B., Hordvik I., Nilsen F., Nylund A., Endresen C. The putative polymerase sequence of infectious salmon anaemia virus suggests a new genus within the Orthomyxoviridae // J. of Virology. - 1999. - Vol. 73. - P. 2136-2142.
- 27 Васильев Д.А. Выделение бактериофагов бактерий *Pseudomonas putida* и их селекция в целях создания биопрепарата для диагностики псевдомоноза рыб // Естественные и технические науки. - 2011. - №2(52). - С.79-82.
- 28 Викторов Д.А., Гринева Т.А., Васильев Д.А., Артамонов А.М., Золотухин С.Н. Усовершенствование методов диагностики псевдомонозов рыб // Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности: Материалы международной научно- практической

- конференции, Ульяновск, ФГБОУ ВПО «Ульяновская ГСХА им. П.А. Столыпина», 23-25 апреля 2013. – Т. 1. - Ульяновск, 2013. - С. 162-164.
- 29 Куклина Н.Г., Горшков И.Г., Викторов Д.А., Васильев Д.А., Насибуллин И.Р. Разработка инновационных подходов решения проблем аэромонозов в рыбоводстве // Стратегия инновационного развития агропромышленного комплекса: Материалы Международной научно-практической конференции, Курган, 25-26 апреля 2013. - Курган: Изд-во Курганской ГСХА, 2013. – С. 243-247.
- 30 Насибуллин И.Р., Горшков И.Г., Куклина Н.Г., Викторов Д.А., Васильев Д.А., Нафеев А.А. Применение реакции нарастания титра фага для индикации аэромонад в рыбной продукции // Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности: Материалы международной научно-практической конференции, Ульяновск, ФГБОУ ВПО «Ульяновская ГСХА им. П.А. Столыпина», 23-25 апреля 2013. – Т. 2. – Ульяновск, 2013. – С. 158-161.
- 31 Гинаятов Н.С., Абсатиров Г.Г., Сариев Б.Т. Микробный пейзаж в УЗВ и их чувствительность к антибиотикам *in vitro* // Материалы международной научно-практической конференции «Наука и образование XXI века: опыт и перспективы», – Уралск: РИО ЗКАТУ им. Жангир хана, - 2015. - С. 111-114.
- 32 Мирзоева Л.М. Болезни рыб при индустриальном выращивании // Обзорная информация. Рыбное хозяйство. Серия Болезни гидробионтов в аквакультуре. ВНИЭРХ, 2000. - Вып.1. - С 54-58.
- 33 Гринева Т.А., Викторов Д.А., Васильев Д.А. Схема выделения *Pseudomonas chlororaphis* // Вестник ветеринарии. – Ставрополь: «Энтропос», 2013. – №64 (1/2013). – С. 18-20.
- 34 Ajmal M., Hobbs B.C. Columnaris disease in roach and perch from English waters // Nature. - London. - 1967. - Vol. 215. - №5097. - P. 141-142.
- 35 Shahzad A. Isolation and characterization of *Aeromonas sobria* in *Catla catla* (Thailand) affected with hemorrhagic septicemia // Bulletin of the European Association of Fish Pathologists. - 2014. - V. 34(2). - P. 3-9.
- 36 Wilkinson G. Some aspect of the germination of *Bacillus cereus* in milk // Spore Res. – London: New York, 1974. - P. 153-159.
- 37 Harikrishnan R. Probiotics and herbal mixtures enhance the growth, blood constituents, and nonspecific immune response in *Paralichthys olivaceus* against *Streptococcus parauberis* // Fish & Shellfish Immunology. - 2011. - № 31. - P. 310-317.
- 38 Гротеску Ю.Н. Инновационные методы повышения эффективности кормления осетровых рыб на основе использования в рационах нетрадиционного кормового сырья и биологически активных препаратов: дис. докт. с/х. наук 06.02.08, Астрахан. техн. ун-т. - Астрахань, 2016. - 307 с.
- 39 Радько М.М. Борьба с болезнями рыб - актуальная задача рыбоводства Беларуси // Белорус. с/х. - 2008. - № 2 - С. 52-54.
- 40 Трифонова Е.С. Применение пробиотиков для компенсации воздействия агрессивных факторов водной среды при выращивании осетровых рыб в системах с замкнутым водоснабжением // Тез. Всерос. науч.-практич. конф.: Проблемы иммунологии, патологии и охраны здоровья рыб и других гидробионтов. - Москва, 2003. - С. 130-131.
- 41 Бычкова Л.И., Юхименко Л.Н. Экологический подход к эпизоотологии бактериальных болезней рыб // Рыбоводство и рыбное хозяйство. - 2013. - №8. - С. 45-50.
- 42 Юхименко Л.Н., Бычкова Л.И. Испытания лечебного корма с субалином в рыбхозах Московской области // Рыбное хозяйство. - 2012. - №4. - С. 96-98.
- 43 Юхименко Л.Н., Бычкова Л.И., Зюкин А.Н., Климов А.В. Рыбное хозяйство. -2009. - №1. - С. 86-88.
- 44 Лукьянова Н.А., Юхименко Л.Н., Бычкова Л.И. «Зоонорм» пробиотический препарат, используемый в прудовом рыбоводстве // Рыбное хозяйство. - 2008. - №5. - С.64-67.
- 45 Sverchkova N.V. Phytoprotective and disinfective properties of biopreparation «Enatin» // Phytopathologia Polonica. - 2007. - Vol. 45. - P. 17-27.
- 46 Kolomiets, E.I. New approaches in development of biological control products // Biotechnology: State of Art and Prospects for Development / Ed. G.E. Zaikov. - New York: Nova Science Publishers, 2008. – P. 165-174.
- 47 Chavan S. Significance of Cuticle Degrading Enzymes With Special Reference to Lipase in Biocontrol of Sugarcane Woolly Aphids // J. Mycol. Pl. Pathol. – 2009. - Vol. 39, № 1 - P.118-123.
- 48 Скурат Э.К., Сиволецкая В.А., Говор Т.А. Пробиотики для профилактики бактериальных инфекций у рыб // Аналит. и реф. инф. Сер.: Болезни гидробионтов в аквакультуре. - 2001. - № 2 - С.30-32.
- 49 Ouwehand A., Tolkkio S., Kulmala J., Salminen S., Salminen E. Adhesion of inactivated probiotic strains to intestinal mucus // Lett Appl Microbiol Jul. - 2000. - V. 31(1). - P.326-328.
- 50 Киянова Е. В. Влияние лактобактерина на продуктивные качества стартовых комбикормов // Тезисы докладов I конгресса ихтиологов России. - Астрахань, 1997.- С.329.
- 51 Tuomola E., Ouwehand A., Salminen S. The effect of probiotic bacteria on the adhesion of pathogens to human intestinal mucus // FEMS Immunol Med Microbiol Nov. -1999. - N26 (2). - P. 137-142.
- 52 Кулаков, Г.В. Субтилис - натуральный концентрированный пробиотик / Г.В. Кулаков. - М.: ООО Типография «Визави», 2003. - 48 с.
- 53 Дудикова Г.Н., Чижаева А.В. Роль пробиотических препаратов в получении экологически безопасной животноводческой продукции в Казахстане // Международный журнал экспериментального образования [Электрон. ресурс]. - 2016. - №10-1. - С. 9-11. - URL: <http://expeducation.ru/ru/article/view?id=10526> (дата обращения: 06.04.2018).

Г.Н. Бисенова, К.Д.Закарья, З.С. Сармурзина, М.С. Уразова, Г.С. Шахабаева, А.Б. Рысбек

ҚР БҒМ ҒК «Микроорганизмдердің республикалық коллекциясы» ШЖҚ бойынша РМК, Астана, Қазақстан,

Балықтың инфекциялық ауыру қозығуларына арналған пробиотиктерді қолдану

Аннотация: Балықтың жұқпалы аурулары индустриалды аквакультураға үлкен зиян келтіреді, оның тиімділігі мен балық өнімдерінің өнімділігін төмендетеді. Балық ауруларымен күресудің басты жолы антибиотикалық терапия болып табылады, соның салдарынан антибиотиктердің дәрілікке төзімді штаммдары антибиотикалық қарсылықты көрсетеді. Мақалада антибиотиктердің балық жұқпалы агенттерінің (бактериоздың) өміршеңдігі мен тұрақтылығына қолданылуы мен оның әсері туралы әдеби талдау бар. Балықтың ең жиі қауіпті бактериалды аурулары көрсетілген, олардың қоздырғыштары *Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Flavobacterium* түрлерінің бактериялары болып табылады. Осылайша, қазіргі кезде химиялық препараттарды биологиялық препараттармен алмастыру байқалады. Инфекциялық балықтар ауруларын емдеуге арналған пробиотикалық препараттарды жасау және пайдалану перспективалары хабарланған. Олар улы емес, жанама әсер етпейді, балықтың жұқпалы ауруларының патогендерінің кең ауқымына қарсы әрекет жасайды.

Түйін сөздер: балық, аквакультура, қозығулар, пробиотикті препарат, балықтардың бактериялық аурулары, антибиотикке қарсы тұру.

G.N. Bissenova, K.D. Zakarya, Z.S. Sarmurzina, M.S. Urazova, G.S. Shahabayeva, A.B. Rysbek

RSE on RD «Republican collection of microorganisms» KN MES RK, Astana, Kazakhstan

The use of probiotics for infectious agents of fish

Abstract: Infectious diseases of fish cause huge damage to industrial aquaculture, reducing its effectiveness and yield of fish products. The main way to combat fish diseases in aquaculture is antibiotic therapy, as a result of which antibiotic resistance manifests itself in drug-resistant strains of pathogens. The article presents a literature analysis on the use and effects of antibiotics on the viability and stability of infectious agents of fish (bacteriosis). The most frequently occurring dangerous bacterial diseases of fish are shown, the causative agents of which are bacteria of the genus *Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Flavobacterium*. Thus, at present there is a substitution of chemical preparations with biological preparations. Prospects for the creation and use of probiotic preparation for the treatment of infectious fish diseases. They are non-toxic, do not cause side effects, have antagonistic action against a wide range of pathogens of infectious diseases of fish.

Keywords: fish, aquaculture, pathogens, probiotic preparation, bacterial diseases of fish, antibiotic resistance.

References

- 1 Bagrov A.M. Kljuचेve sostavlja jushhie razvitija akvakul'tury Rossii [Key components of aquaculture development in Russia] *Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii « Strategija razvitija akvakul'tury v uslovijah XXI veka »* [Materials of the International Scientific and Practical Conference]. Minsk, 2004, pp. 20-24.
- 2 Bogeruk A.K. Akvakul'tura - vazhnejshee napravlenie v obespechenii naselenija strany vysokokachestvennymi produktami pitaniya [Aquaculture - the most important direction in providing the country's population with high-quality food products], *Finansovyy jekspert* [Financial expert], (1), 65-71 (2006). [in Russian]
- 3 Kahovskij A.E. Metody profilaktiki ajeromonoza prudovyh ryb i povыshenie produktivnosti rybovodnyh prudov [Methods of prevention of pond fish aeromonosis and increase in productivity of fish ponds], *Rybnое hozjajstvo* [Fisheries], (1), 7-10 (1991). [in Russian]
- 4 Shenderov B.A. Znachenie kolonizacionnoj rezistentnosti v patogeneze infekcionnyh zaboлевanij [The Importance of Colonization Resistance in the Pathogenesis of Infectious Diseases] (VNIRO, Moscow, 1994).
- 5 Kazarnikova A.V. Osnovnye zabolevanija osetrovyh ryb v akvakul'ture [Main diseases of sturgeons in aquaculture] (VNIRO, Moscow, 2005).
- 6 Nikonorov S.I. Ocenka perspektiv vosпроизводства osnovnyh obреktov akva- i marikul'tury v Rossii s ispol'zovaniem opыta razlichnyh stran [Assessment of the prospects for the reproduction of the main aqua and mariculture facilities in Russia using the experience of different countries], *Sovremennoe sostojanie i perspektivy akvakul'tury v Rossii* [The current state and prospects of aquaculture in Russia]. Moscow, 2008, pp.165.
- 7 Juhimenko L.N. Perspektivy ispol'zovanija subolina dlja korrekcii mikroflory kishechnika ryb i profilaktiki BGS [Prospects for the use of suboline for correction of fish intestinal microflora and prevention of BSE]. *Tezisy nauchno-tehnicheskoy konferencii. «Problemy ohrany zdorov'ja ryb v akvakul'ture»* [Theses of the scientific and technical conference]. Moscow, 2005, pp. 133-136.
- 8 Gavrilin K.V. Jekonomicheskaja jeffektivnost' terapevticheskikh meroprijatij v rybovodstve [Economic efficiency of therapeutic measures in fish farming], *Rybovodstvo* [fish farming]. (2), 38-40 (2012). [in Russian]
- 9 Afanas'ev V.I. Istochniki i faktory, sposbstvujushhie zabolevaniju karpa ajeromonozom [Sources and factors contributing to carp disease with aerosols]. *Tez. dokladov «VII Vsesojuzn. soveshh. po paraz. i boleznjam ryb»* [abstracts]. Leningrad, 1979, pp. 4-5.
- 10 Garkavi B.L. Associativnoe zabolevanie tolstolobikov psevdomonozom i miksobolezom [Associated carnal carcinoma with pseudomonas and myxobiosis]. *Mat. dokl. nauch. konf. «Associativnye parazitarnye bolezni, problemy jekologii i terapii»* [Materials of scientific conference reports]. Moscow, 1995, pp. 45-46.
- 11 Skurat Je.K. Primenenie vetdipasfena dlja profilaktiki i lechenija krasnuhi karpov [The use of vetipaphene for the prevention and treatment of carpous rubella], *Rybohozjajstvennoe ispol'zovanie vnutrennih vodoemov BSSR* [Fishery use of internal reservoirs of the BSSR], 5-7 (1987). [in Russian]

- 12 Skurat Je.K. Probiotiki dlja profilaktiki bakterial'nyh infekcij u ryb [Probiotics for the prevention of bacterial infections in fish]. Analit. i ref. inf. ser. "Bolezni gidrobiontov v akvakul'ture" [Diseases of aquatic animals in aquaculture]. 2, 30-32 (2001). [in Russian]
- 13 Brown J.H. Antibiotics: Their use and abuse in aquaculture, World Aquaculture, 34-43 (1989).
- 14 Dixon B.A. Antibiotic resistance of bacterial fish pathogens, World Aquaculture Society, 25, 60-63 (1994).
- 15 Dixon B.A. The biology of antibiotic resistance, World Aquaculture, 4 (32), 63-65 (2001).
- 16 Schlotfeldt H.J., Neumann W., Fuhrmann H., Pfortmueller K., Boehm H. Remarks on increasing resistance of fish pathogenic and facultative-fish pathogenic bacteria in Lower Saxony (FRG), Fish Pathology, 9, 85-91 (1985).
- 17 Mc Pherson R.M., De Paola A., Zuwno S.R., Motes J.R., Miles L., Guarino A.M. Antibiotic resistance in Gram-negative bacteria from cultured catfish and aquaculture ponds, Aquaculture, 3-4, 203-211 (1991).
- 18 Lewin C.S., Mechanisms of resistance development in aquatic microorganisms, Chemotherapy in aquaculture from theory to reality, 288-301 (1992).
- 19 Blinov A.I. Ajeromonady: vydelenie, identifikacija i differenciacija: uchebno-metodicheskie rekomendacii [Aeromonades: selection, identification and differentiation] (Novokuzneck, 1997).
- 20 Austin B. Taxonomy of bacterial fish pathogens, Institute of Aquaculture, Pathfoot Building, 1 (42), 20 (2011).
- 21 Rahman, M. Identification and Characterization of Pathogenic *Aeromonas veronii* Biovar Sobria Associated with Epizootic Ulcerative Syndrome in Fish in Bangladesh, Appl Environ Microbiol, 2 (68), 650-655 (2002).
- 22 Kirov S.M. Investigation of the role of type IV *Aeromonas pilus* (Tap) in the pathogenesis of *Aeromonas* gastrointestinal infection, Infect. Immun, 68, 4040-4048 (2000).
- 23 Lehane L. Topically-acquired bacterial zoonoses from fish: a review, Med. J. Australia, 256-259 (2000).
- 24 Pogorelova N.P. Bacteria of the genus *Aeromonas* the causative agents of saprophytic infection (in Russian), Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol, 4, 9-12 (1995).
- 25 Kibenge F.S.B., Kibenge M.J.T., Joseph T., Mc Dougall J. The Development of Infectious Salmon Anemia Virus Vaccines in Canada, International Response to Infectious Salmon Anemia: Prevention, Control, and Eradication: Proc. Symp. New Orleans, 39-49 (2003).
- 26 Krossoy B., Hordvik I., Nilsen F., Nylund A., Endresen C. The putative polymerase sequence of infectious salmon anaemia virus suggests a new genus within the Orthomyxoviridae, J. of Virology, 73, 2136-2142 (1999).
- 27 Vasil'ev D.A. Vydelenie bakteriofagov bakterij *Pseudomonas putida* i ih selekcija v celjah sozdanija biopreparata dlja diagnostiki psevdomonozov ryb [Isolation of bacteriophages of *Pseudomonas putida* bacteria and their selection for the purpose of creating a biopreparation for the diagnosis of fish pseudomonas], Estestvennye i tehniczeskie nauki [Natural and technical sciences], 2 (52), 79-82 (2011). [in Russian]
- 28 Viktorov D.A., Grineva T.A., Vasil'ev D.A., Artamonov A.M., Zolotuhin S.N. Uovershenstvovanie metodov diagnostiki psevdomonozov ryb [Improvement of diagnostic methods for pseudomonoses of fish]. Materialy mezhdunarodnoj nauchno- prakticheskoj konferencii "Bakteriofagi: teoreticheskie i prakticheskie aspekty primenenija v medicine, veterinarii i pishhevoj promyshlennosti" [Materials of the International Scientific and Practical Conference]. Ul'janovsk, 2013, pp. 162-164.
- 29 Kuklina N.G., Gorshkov I.G., Viktorov D.A., Vasil'ev D.A., Nasibullin I.R. Razrabotka innovacionnyh podhodov reshenija problem ajeromonozov v rybovodstve [Development of innovative approaches to solving the problems of aeromonoses in fish farming]. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Strategija innovacionnogo razvitiya agropromyshlennogo kompleksa" [Materials of the International Scientific and Practical Conference]. Kurgan, 2013, pp. 243-247.
- 30 Nasibullin I.R., Gorshkov I.G., Kuklina N.G., Viktorov D.A., Vasil'ev D.A., Nafeev A.A. Primenenie reakcii narastanija titra faga dlja indikacii ajeromonad v rybnoj produkcii [Application of the reaction of phage titer growth for the indication of aeromonads in fish products]. Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Bakteriofagi: teoreticheskie i prakticheskie aspekty primenenija v medicine, veterinarii i pishhevoj promyshlennosti" [Materials of the International Scientific and Practical Conference]. Ul'janovsk, 2013, pp.158-161.
- 31 Ginajatov N.S., Absatirov G.G., Sariev B.T. Mikrobnnyj pejzazh v UZV i ih chuvstvitel'nost' k antibiotikam in vitro [Microbial landscape in RAS and their sensitivity to antibiotics in vitro]. Materialy mezhdunarodnoj nauchno- prakticheskoj konferencii "Nauka i obrazovanie XXI veka: opyt i perspektivy" [Materials of the International Scientific and Practical Conference]. Ural'sk, 2015, pp.111-114.
- 32 Mirzoeva L.M. Bolezni ryb pri industrial'nom vyrashhivanii [Diseases of fish in industrial cultivation], Rybnoe hozjajstvo. Serija Bolezni gidrobiontov v akvakul'ture [Fisheries. A series of diseases of aquatic animals in aquaculture], 1, 54-58 (2000). [in Russian]
- 33 Grineva T.A., Viktorov D.A., Vasil'ev D.A. Shema vydelenija *Pseudomonas chlororaphis* [Selection scheme *Pseudomonas chlororaphis*], Vestnik veterinarii [Herald of veterinary medicine], 1 (64), 18-20 (2013). [in Russian]
- 34 Ajmal M., Hobbs B.C. Columnaris disease in roach and perch from English waters, Nature. London, 141-142 (1967).
- 35 Shahzad A. Isolation and characterization of *Aeromonas sobria* in *Catla catla* (Thailand) affected with hemorrhagic septicemia, Bulletin of the European Association of Fish Pathologists, 2 (34), 3-9 (2014).
- 36 Wilkinson G. Some aspect of the germination of *Bacillus cereus* in milk, London: New York, 153-159 (1974).
- 37 Harikrishnan R. Probiotics and herbal mixtures enhance the growth, blood constituents, and nonspecific immune response in *Paralichthys olivaceus* against *Streptococcus parauberis*, Fish & Shellfish Immunology, 31, 310-317 (2011).

- 38 Grottesku Ju.N. Innovacionnye metody povysheniya jeffektivnosti kormlenija osetrovyyh ryb na osnove ispol'zovaniya v racionah netracionnogo kormovogo syr'ja i biologicheskii aktivnyh preparatov. Diss. dokt. [Innovative methods for increasing the efficiency of feeding sturgeon on the basis of the use in the rations of unconventional feed raw materials and biologically active preparations]. Astrahan', 2016. 307 p.
- 39 Rad'ko M.M. Bor'ba s boleznyami ryb - aktual'naja zadacha rybovodstva Belarusi [The fight against fish diseases is an actual task of fish farming in Belarus], *Belorusskoe sel'skoe hozjajstvo* [Belarusian agriculture], 2, 52-54 (2008). [in Russian]
- 40 Trifonova E.S. Primenenie probiotikov dlja kompensacii vozdeystvija agressivnyh faktorov vodnoj sredy pri vyrashhivanii osetrovyyh ryb v sistemah s zamknutym vodosnabzheniem [The use of probiotics to compensate for the impact of aggressive factors in the aquatic environment in the cultivation of sturgeon in systems with closed water supply], *Tezisy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii: Problemy immunologii, patologii i ohrany zdorov'ja ryb i drugih gidrobiontov* [Abstracts of the All-Russian Scientific and Practical Conference: Problems of Immunology, Pathology and Protection of Health of Fish and Other Hydrobionts], 130-131 (2003). [in Russian]
- 41 Bychkova L.I., Juhimenko L.N. Jekologicheskij podhod k jepizootologii bakterial'nyh boleznej ryb [Ecological approach to the epizootology of bacterial fish diseases], *Rybovodstvo i rybnoe hozjajstvo* [Pisciculture and fish industry], 8, 45-50 (2013). [in Russian]
- 42 Juhimenko L.N., Bychkova L.I. Ispytaniya lechebnogo korma s subalinom v rybhozah Moskovskoj oblasti [Tests of medicinal forage with subalin in the fish farms of the Moscow Region], *Rybnoe hozjajstvo* [Fisheries], 4, 96-98 (2012). [in Russian]
- 43 Juhimenko L.N., Bychkova L.I., Zjukin A.N., Klimov A.V. Rybnoe hozjajstvo [Fisheries], 1, 86-88 (2009). [in Russian]
- 44 Luk'janova N.A., Juhimenko L.N., Bychkova L.I. «Zoonorm» probioticheskij preparat, ispol'zuemyj v prudovom rybovodstve ["Zoonorm" is a probiotic preparation used in pond fish farming], *Rybnoe hozjajstvo* [Fisheries], 5, 64-67 (2008). [in Russian]
- 45 Sverchkova N.V. Phytoprotective and desinfective properties of biopreparation «Enatin», *Phytopathologia Polonica*, 45, 17-27 (2007).
- 46 Kolomiets, E.I. New approaches in development of biological control products, *Biotechnology: State of Art and Prospects for Development*. New York, 165-174 (2008).
- 47 Chavan S. Significance of Cuticle Degrading Enzymes With Special Reference to Lipase in Biocontrol of Sugarcane Woolly Aphids, *J. Mycol. Pl. Pathol*, 1 (39), 118-123 (2009).
- 48 Skurat Je.K., Sivolockaja V.A., Govor T.A. Probiotiki dlja profilaktiki bakterial'nyh infekcij u ryb [Probiotics for the prevention of bacterial infections in fish], *Analit. i ref. inf. Ser.: Bolezni gidrobiontov v akvakul'ture* [Analyte. and ref. information series: Diseases of aquatic animals in aquaculture], 2, 30-32 (2001). [in Russian]
- 49 Ouwehand A., Tolkkko S., Kulmala J., Salminen S., Salminen E. Adhesion of inactivated probiotic strains to intestinal mucus, *Lett Appl Microbiol Jul*, 1 (31), 326-328 (2000).
- 50 Kijanovа E. V. Vlijanie laktobakterina na produktivnye kachestva startovyh kombikormov [The influence of lactobacterin on the productive qualities of starting mixed fodder]. *Tezisy dokladov I kongressa ihtologov Rossii* [Abstracts of the I Congress of Ichthyologists of Russia]. Astrahan', 1997, P. 329.
- 51 Tuomola E., Ouwehand A., Salminen S. The effect of probiotic bacteria on the adhesion of pathogens to human intestinal mucus, *FEMS Immunol Med Microbiol Nov*, 2 (26), 137-142 (1999).
- 52 Kulakov, G.V. Subtilis - natural'nyj koncentrirovannyj probiotik [Subtilis - a natural concentrated probiotic] (Vizavi, Moscow, 2003).
- 53 Dudikova G.N., Chizhaeva A.V. Rol' probioticheskikh preparatov v poluchenii jekologicheskii bezopasnoj zhivotnovodcheskoj produkcii v Kazahstane [The role of probiotic drugs in obtaining ecologically safe livestock products in Kazakhstan], *Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija* [International Journal of Experimental Education], 10-1, 9-11 (2016). Available at: <http://expeducation.ru/ru/article/view?id=10526.pdf> [in Russian]. (accessed 06.04.2018).

Сведения об авторах:

Бисенова Г.Н. - кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии, РГП на ПХВ «Республиканская коллекция микроорганизмов» КН МОН РК, ул. Валиханова 13/1, Астана, Казахстан.

Закарья К.Д. - доктор биологических наук, заместитель директора по науке, РГП на ПХВ «Республиканская коллекция микроорганизмов» КН МОН РК, ул. Валиханова 13/1, Астана, Казахстан.

Сармурзина З.С. - кандидат биологических наук, заведующая лабораторией микробиологии, РГП на ПХВ «Республиканская коллекция микроорганизмов» КН МОН РК, ул. Валиханова 13/1, Астана, Казахстан.

Уразова М.С. - кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии, РГП на ПХВ «Республиканская коллекция микроорганизмов» КН МОН РК, ул. Валиханова 13/1, Астана, Казахстан.

Шахабаева Г.С. - кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии, РГП на ПХВ «Республиканская коллекция микроорганизмов» КН МОН РК, ул. Валиханова 13/1, Астана, Казахстан.

Рысбек А.Б. - младший научный сотрудник лаборатории микробиологии, РГП на ПХВ «Республиканская коллекция микроорганизмов» КН МОН РК, ул. Валиханова 13/1, Астана, Казахстан.

Bissenova G.N. - Candidate of Agricultural Sciences, Researcher of the Laboratory of Microbiology, RSE on RD "Republican collection of microorganisms" KN MES RK, 13/1 Valikhanov St., Astana, Kazakhstan.

Zakarya K.D. - Doctor of Biological Sciences, Deputy General Director for Science, RSE on RD "Republican collection of microorganisms" KN MES RK, 13/1 Valikhanov St., Astana, Kazakhstan.

Sarmurzina Z.S. - Candidate of Biological Sciences, Head of Microbiology Laboratory, RSE on RD "Republican collection of microorganisms" KN MES RK, 13/1 Valikhanov St., Astana, Kazakhstan.

Urazova M.S. - Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Laboratory of Microbiology, RSE on RD "Republican collection of microorganisms" KN MES RK, 13/1 Valikhanov St., Astana, Kazakhstan.

Shahabaeva G.S. - Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Laboratory of Microbiology, RSE on RD "Republican collection of microorganisms" KN MES RK, 13/1 Valikhanov St., Astana, Kazakhstan.

Rysbek A.B. - Junior Researcher of Microbiology Laboratory, RSE on RD "Republican collection of microorganisms" KN MES RK, 13/1 Valikhanov St., Astana, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 22.05.2018

А.К. Жантлеуова , Т.Д. Укбаева

*Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Республика
Казахстан*

(E-mail: ah-s-ia@mail.ru, toma.ukbaeva@mail.ru)

Методы генотипирования патогенных микроорганизмов

Аннотация: Существуют различные фенотипические методы идентификации микроорганизмов, недостатки которых привели к формированию новейших инновационных способов типирования на основе последовательности ДНК микроорганизмов, которые сводят к минимуму проблемы с дискриминирующей силой и воспроизводимостью и, в некоторых случаях, позволяют создавать большие совместимые базы данных охарактеризованных организмов. В данном обзоре дается характеристика некоторых молекулярно-генетических методов типирования патогенных микроорганизмов, в том числе и основанных на полимеразной цепной реакции: MLVA, гер-PCR, WGS. Приведенные данные могут быть использованы исследователями в их практической деятельности, так как дают некоторые данные о их свойствах и значимости. Применение этих методов позволяет проводить долгосрочный эпидемиологический надзор над инфекционными заболеваниями, что в свою очередь повлечет к существенному сокращению числа инфицированных людей и устранению путей распространения заболеваний.

Ключевые слова: геном, молекулярная диагностика, генотипирование, микроорганизмы, инфекционные заболевания, полимеразная цепная реакция, электрофорез.

Своевременная идентификация и типирование патогенных штаммов микроорганизмов имеет особую важность не только для лечения людей и животных, но также и для обнаружения источника заражения, устранения путей распространения и проведения профилактических мероприятий. Несмотря на огромное количество методов типирования, их многообразие оправдано различными характеристиками и целью проводимого исследования. Наиболее оптимальным методом является тот, который, имея высокую дискриминирующую силу и воспроизводимую, прост в исполнении и имеет низкую себестоимость [1]. В настоящее время для идентификации микроорганизмов все чаще используются молекулярно-генетические методы исследования, что связано с быстрым развитием инновационных технологий в практической генетике. К таким методам можно отнести исследования, основанные на анализе плазмидной или хромосомной ДНК [2].

Плазмидный анализ (ПА), или анализ плазмидного профиля, является классическим генетическим методом, который используется на протяжении многих лет. Суть ПА заключается в анализе картины электрофореза целостных плазмид или их фрагментов. Это дает возможность изучить количество и молекулярную массу плазмидного спектра. Плазмиды, не являясь обязательным компонентом клетки, могут легко приобретаться либо теряться в результате горизонтального переноса генов. Однако, некоторые виды имеют серовароспецифические плазмиды, ответственные за вирулентность штаммов и имеющие разные размеры. ПА характеризуется как простой в исполнении метод при хорошей воспроизводимости, невысокой стоимости и неплохой разрешающей возможности [3].

Пульс-электрофорез (ПЭФ) признан «золотым стандартом» генотипирования, он часто является основой для разработки новых методов. Несомненным недостатком ПЭФ является резкое изменение электрофоретического профиля всего лишь из-за одной мутации. Кроме того, данный метод является длительным (3-4 дня) и достаточно трудоемким. Суть метода состоит в разделении крупных молекул ДНК, предварительно обработанных рестриктазами, с помощью электрофореза с периодически меняющимся направлением тока. Таким образом, большие рестрикционные фрагменты разделяются независимым образом, и этот способ дает относительно немного полос на геле, что облегчает анализ результатов [4]. Для большинства бактерий ПЭФ может кластиризовать фрагменты ДНК размером от 30 кб до более 1 Мб [5]. В течение многих лет ПЭФ был основным инструментом для

генотипирования в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях, а также успешно использовался для передачи данных между лабораториями. Успех ПЭФ обусловлен его превосходной дискриминирующей силой, относительной низкой себестоимостью и отличной воспроизводимостью. Благодаря стандартизации протоколов для ПЭФ стало возможно межлабораторное сравнение [6].

Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) основан на свойстве рестриктаз «разрезать» целостную ДНК на многочисленные фрагменты, количество и размеры которых сильно отличаются у разных штаммов. Несмотря на простоту выполнения, методика сложна для интерпретации, что вызвано большим количеством фрагментов ДНК. Поэтому данный метод, как правило, используется в сочетании с молекулярными зондами, и чаще всего для рибосомальных генов [7].

Полиморфизм длин амплифицированных фрагментов (ПДАФ) базируется на лигировании расщепленной ДНК с помощью адаптеров. В начале тотальную ДНК обрабатывают частоцепящими и редкоцепящими рестриктазами, с последующим само лигированием. После амплификации с флуоресцентно-мечеными праймерами проводят капиллярный электрофорез [8]. На эффективность ПДАФ сильно влияет адаптер, при недостаточной оптимизации метод может иметь меньшую разрешающую способность. ПДАФ описывается как метод, имеющий столь же высокую дискриминирующую силу, что и ПЭФ [9]. Кроме того, ПДАФ является высокопроизводимым методом и, как и другие методы, основанные на ДНК, может быть автоматизирован [10]. Основные ограничения включают в себя тот факт, что метод трудоемкий (типичный анализ занимает около трех дней), а комплекты для экстрагирования ДНК, систем обнаружения флуоресценции и адаптеров являются дорогостоящими [11].

ПЦР с произвольными праймерами (RAPD) основан на использовании произвольных олигонуклеотидных праймеров длиной 9–10 нуклеотидов, в результате чего получается разное количество фрагментов. RAPD-типирование имеет множество достоинств: быстрота исполнения, низкая себестоимость, высокая показательная способность. Также при использовании данного метода не требуется дополнительно подбирать праймеры и сам процесс нельзя назвать трудоемким. Основным минусом RAPD-типирования является то, что результат исследования находится в тесной зависимости от качественного выделения ДНК и протокола проведения ПЦР [12]. Метод RAPD основан на параллельной амплификации набора фрагментов с использованием праймеров, которые нацелены на несколько неуточненных геномных последовательностей. Амплификацию проводят при низкой, не строгой температуре отжига, что позволяет гибридизировать несколько несоответствующих последовательностей. Важно отметить, что количество и положение сайтов связывания праймера уникальны для конкретного бактериального штамма. RAPD ампликоны могут быть проанализированы электрофорезом в агарозном геле или секвенированием ДНК в зависимости от маркировки праймеров соответствующими флуоресцентными красителями. Хотя, RAPD и имеет более низкую дискриминирующую способность, этот метод широко используется в случаях вспышек [13,14], поскольку он прост, недорог, быстр и прост в использовании. К недостаткам метода RAPD так же можно отнести его низкую внутрилабораторную воспроизводимую, так как используются очень низкие температуры отжига. Более того, RAPD испытывает недостаток в межлабораторной воспроизводимости, поскольку он чувствителен к тонким различиям в реагентах, протоколах и лабораторном оборудовании [15].

ПЦР с праймерами на повторяющиеся элементы называют гер-PCR. Увеличение количества нужных фрагментов проводится с использованием праймеров к консенсусной последовательности повторяющихся элементов, расположенных по всему геному. Совокупность амплифицированных последовательностей разной длины, расположенных между повторами, визуализируется с помощью гель-электрофореза. Из числа повторяющихся нуклеотидных последовательностей можно отметить 3 группы: экстрагенные - повторяющиеся палиндромы длиной 35–40 п.н. REP, повторяющиеся межгенные последовательности длиной 124–127 п.н., ERIC и BOX-элементы длиной 154 п.н. [16]. Поскольку этот подход к генотипированию основан на ПЦР-амплификации и последующем электрофорезе ДНК, результаты гер-PCR могут быть получены за относительно короткий период времени. Это

также является причиной того, что данный подход очень дешев. Для многих бактериальных организмов гер-PCR может иметь весьма высокую дискриминирующую способность [17, 18]. Основным ограничением гер-PCR в сочетании с гель-электрофорезом является то, что метод не обладает достаточной воспроизводимостью. Примером гер-PCR может служить ERIC-PCR. Эукариотический геном в своем составе имеет большой объем некодирующей информации, в том числе повторяющиеся последовательности ДНК, функция которых остается в основном неизученной. Геном прокариот в процессе эволюционного давления для быстрой реакции на изменения окружающей среды стал намного меньше и в основном некодирующая ДНК в них сведена к минимуму, так у прокариот отсутствуют интроны, геном демонстрирует высокую плотность транскрибируемых последовательностей. Есть даже примеры кодирующих областей, где терминальный кодон одного гена перекрывается с начальным кодоном следующего гена. Тем не менее, в 1990 году Sharples и Lloyd сообщили о повторяющемся элементе семейства *Enterobacteriaceae*, который был назван энтеробактериальной повторяющейся межгенной консенсусной последовательностью (ERIC). Последовательность ERIC представляет собой элемент длиной 126 bp, содержащий высококонсервативные инвертированные повторы, праймеры для которого были разработаны в 1991 году Versalovic и другими. Олигонуклеотид ERICALL содержит центральный коровый инвертированный повтор. Праймеры ERIC1R и ERIC2 были сконструированы из каждой половины ERICALL в противоположных ориентациях, так что 3'-концы направлены наружу от центра элемента ERIC [19].

Принцип мультилокусного анализа числа переменных tandemных повторов (MLVA) заключается в выявлении tandemно расположенных повторяющихся последовательностей, число повторов которых варьирует у различных штаммов. Варибельное число tandemных повторов (VNTR) в зависимости от длины можно разделить на три класса: более 7 нуклеотидов, 2–6 нуклеотидов и однонуклеотидные повторы. Последний тип относят к анализу однонуклеотидных повторов (SNR), когда как первые два - к MLVA-типированию. Анализировать tandemные повторы можно несколькими техническими приемами: с использованием полиакриламидного или агарозного геля, капиллярного электрофореза. Применение полиакриламидного или агарозного геля намного доступнее и дешевле, однако, использование автоматических анализаторов повышает точность результата [20]. Преимущество данного метода состоит в том, что вся процедура может быть выполнена в лаборатории без сложного оборудования. Когда MLVA не позволяет удобно и однозначно вычислить количество повторов на locus, некоторые исследователи называют его мультилокусным фингерпринтингом переменных tandemных повторов (MLVF) [21]. Недостатком MLVF является то, что полученные данные не могут сравниваться напрямую между различными лабораториями. Это связано с тем, что сгенерированные ампликоны представлены как полосы на агарозных гелях с низким разрешением. Оба метода не позволяют определить точное количество повторов в полученных ампликонах. Достоинством MLVF является возможность определения длины нескольких последовательностей одновременно за счет различных меток [22].

Однако наилучшим способом внутривидового типирования считается метод секвенирования нуклеиновых кислот. Именно использование этого метода позволяет провести не только первичную характеристику, но и обнаружить взаимосвязь между различными бактериями. В процессе используется так называемый «cycle sequencing», то есть полимеразная реакция, в которой в качестве матрицы применяется очищенная ДНК из предыдущего ПЦР, и используется один из праймеров (forward или reverse). Количество циклов может варьировать в относительно широких пределах, но в большинстве случаев составляет 25. Продуктом реакции являются последовательности ДНК различных длин, что достигается случайной остановкой реакции в ходе присоединения «терминатора» (специфическое меченное основание). Выравнивая полученные последовательности можно собрать всю ДНК, которую и сравнивают с библиотеками баз данных [23].

Сравнительная геномная гибридизация представляет собой метод, в котором для типирования используют микроматрицу ДНК - набор ДНК-зондов, упорядоченно

прикрепленных к твердой поверхности. Эти зонды могут быть использованы для обнаружения комплементарных нуклеотидных последовательностей, в частности бактериальных изолятов. Таким образом, микрочипы представляют собой легкие инструменты для обнаружения генов, которые служат маркерами для специфических бактериальных штаммов, или для обнаружения аллельных вариантов гена, который присутствует во всех штаммах конкретного вида. Зондами могут быть ПЦР-ампликоны или олигонуклеотиды. В зависимости от количества зондов, помещенных на твердую поверхность, различают низкоплотные (сотни зондов) и высокоплотные (сотни тысяч зондов) ДНК-микрочипы. Экстрагированную ДНК метят либо химическим, либо ферментативным способом, после чего проводят гибридизацию с микрочипом ДНК. Не связавшуюся ДНК удаляют во время последующих стадий, а сигнал от гибридизации между меченой ДНК-мишенью и иммобилизованным зондом автоматически регистрируется сканером. Затем эти данные анализируются с использованием специального программного обеспечения. В настоящее время микрочипы широко используются для анализа геномных мутаций, таких как однонуклеотидные полиморфизмы (SNP). Кроме того, технология микрочипов является эффективным инструментом для обнаружения внегеномных элементов [24, 25].

В настоящее время происходит настоящая трансформация молекулярно-генетических методов типирования. Секвенирование нового поколения (WGS), представляет собой экономически эффективный способ определения нуклеотидной последовательности всего генома. Явным преимуществом данного метода по сравнению с традиционным секвенированием является способность генерировать миллионы чтений в одиночных сериях при сравнительно низких затратах. WGS становится мощным и привлекательным инструментом для эпидемиологических исследований [26-29], и весьма вероятно, что в ближайшем будущем применение технология WGS в клинике позволит точно идентифицировать и характеризовать бактериальные изоляты.

В последние годы мы стали свидетелями существенных биотехнологических улучшений в существующих подходах к генотипированию бактериальных изолятов, появились совершенно новые технологии, которые существенно повлияют на то, как в ближайшем будущем можно будет определить и выделить патогенные микроорганизмы. Это связано с большим прогрессом в автоматизации методов, улучшению их дискриминирующей способности, а также разработке новых и совершенствованию старых инструментов биоинформатики. Постоянно увеличивающееся число баз данных генотипирования теперь позволяет легче и быстрее проводить межлабораторные сравнения и долгосрочный эпидемиологический надзор за бактериальными инфекциями. К сожалению, в настоящее время нет единого идеального метода генотипирования, и каждый подход имеет различные преимущества и недостатки. Поэтому, в зависимости от цели исследования необходимо применять один или несколько разных методов типирования.

Список литературы

- 1 Van Belkum A. et al. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology //Clinical Microbiology and Infection. – 2007. – Т. 13. № 3. – Р. 1-46.
- 2 Леванова Г.Ф., Сидорова Н.Н. и др. Эпидемические штаммы различных плазмидоваров бактерий рода SHIGELLA //Микробиология. - 2008г. - № 3. - С. 13-15.
- 3 Ломов Ю.М., Телесманич Н.Р., Кругликов В.Д. и др. Фенотипическая и молекулярно-биологическая характеристика штаммов холерных вибрионов Эль-Тор, выделенных из водных объектов окружающей среды Ростова-на-Дону в 2003–2008 гг. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. - № 1. - С. 24–28.
- 4 Li Z.J., Cui B.Y., Chen H. et al. Molecular typing of *Brucella suis* collected from 1960s to 2010s in China by MLVA and PFGE //Biomed. Environ. Sci. – 2013. – Т. 26. № 6. - Р. 504–508.
- 5 Goering R. V. Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease //Infection, Genetics and Evolution. – 2010. – Т. 10. № 7. – Р. 866-875.
- 6 McDougal L. K. et al. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database //Journal of clinical microbiology. – 2003. – Т. 41. № 11. – Р. 5113-5120.
- 7 Ерошенко Г.А., Павлова А.И., Куклева Л.М. и др. Генотипирование штаммов *Yersinia pestis* на основе варибельности генов биосинтеза рРНК //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. - № 3. - С. 6–10.

- 8 Cariri F.A., Costa A.P., Melo C.C., Theophilo G.N., Hofer E., de Melo Neto O.P. et al. Characterization of potentially virulent non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strains isolated from human patients // *J. Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Т. 16. № 1. - P. 62–67.
- 9 Zhao S. et al. Genomic typing of *Escherichia coli* O157: H7 by semi-automated fluorescent AFLP analysis // *Microbes and infection.* – 2000. – Т. 2. № 2. – P. 107-113.
- 10 Duim B. et al. High-Resolution Genotyping of *Campylobacter* Strains Isolated from Poultry and Humans with Amplified Fragment Length Polymorphism Fingerprinting // *Applied and environmental microbiology.* – 1999. – Т. 65. №. 6. – P. 2369-2375.
- 11 Talkington D., Bopp C., Tarr C., Parsons M.B., Dahourou G., Freeman M. et al. Characterization of toxigenic *Vibrio cholerae* from Haiti, 2010-2011 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Т. 17. № 11. - P. 2122–2129.
- 12 Ерошенко Г.А. Молекулярное типирование штаммов *Vibrio cholerae* не O1/не O139, выделенных на территории Российской Федерации и других стран СНГ от больных людей // *Проблемы особо опасных инфекций.* – 2005. – Т. 2. № 90. - С. 64-67.
- 13 Lanini S. et al. Molecular epidemiology of a *Pseudomonas aeruginosa* hospital outbreak driven by a contaminated disinfectant-soap dispenser // *PloS one.* – 2011. – Т. 6. №. 2. – P. e17064.
- 14 Chang H. L. et al. Nosocomial outbreak of infection with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical center in Taiwan // *Infection Control & Hospital Epidemiology.* – 2009. – Т. 30. №. 1. – P. 34-38.
- 15 Sabat A. J. et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance // *Eurosurveillance.* – 2013. – Т. 18. №. 4. – P. 20380.
- 16 de la Puente-Redondo V.A., del Blanco N.G., Gutiérrez-Martín C.B., García-Peca F.J., Rodríguez Ferri E.F. Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains // *J. Clin. Microbiol.* - 2000. – Т. 38. № 3. - P. 1016–1022.
- 17 Sabat A. et al. Comparison of PCR-based methods for typing *Staphylococcus aureus* isolates // *Journal of Clinical Microbiology.* – 2006. – Т. 44. №. 10. – P. 3804-3807.
- 18 Wilson M. K. et al. Analysis of the pan genome of *Campylobacter jejuni* isolates recovered from poultry by pulsed-field gel electrophoresis, multilocus sequence typing (MLST), and repetitive sequence polymerase chain reaction (rep-PCR) reveals different discriminatory capabilities // *Microbial ecology.* – 2009. – Т. 58. №. 4. – P. 843.
- 19 Рязанова А.Г., Еременко Е.И., Цыганкова О.И., Цыганкова Е.А., Куличенко А.Н. Использование методов молекулярного типирования *Bacillus anthracis* в референс-центре по мониторингу за возбудителем сибирской язвы // *Проблемы особо опасных инфекций.* – 2011. – Т. 4. № 110. - С. 68–70.
- 20 Danin-Poleg Y., Cohen L.A., Gancz H., Broza Y.Y., Goldshmidt H., Malul E. et al. *Vibrio cholerae* strain typing and phylogeny study based on simple sequence repeats // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – Т. 45. № 3. – P. 736–46.
- 21 Cavanagh J. P. et al. Core genome conservation of *Staphylococcus haemolyticus* limits sequence based population structure analysis // *Journal of microbiological methods.* – 2012. – Т. 89. №. 3. – P. 159-166.
- 22 Vogler A.J., Birdsell D., Wagner D.M., Keim P. An optimized, multiplexed multi-locus variable-number tandem repeat analysis system for genotyping // *Francisella tularensis. Lett. Appl. Microbiol.* – 2009. – Т. 48. № 1. – P. 140–144.
- 23 Ахметова Д.Г. Современные методы типирования микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae // *Клиническая медицина Казахстана.* – 2011. – Т. 2. № 21. – С. 155-159.
- 24 McCarthy A. J., Breathnach A. S., Lindsay J. A. Detection of mobile genetic element (MGE) variation between colonising and infecting hospital-associated (HA)-MRSA isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Т. 50. №. 3. – P. 1073-1075.
- 25 McCarthy A. J., Lindsay J. A. The distribution of plasmids that carry virulence and resistance genes in *Staphylococcus aureus* is lineage associated // *BMC microbiology.* – 2012. – Т. 12. №. 1. – P. 104.
- 26 Mellmann A. et al. Prospective genomic characterization of the German enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 outbreak by rapid next generation sequencing technology // *PloS one.* – 2011. – Т. 6. №. 7. – P. e22751.
- 27 Zakour N. L. B. et al. Analysis of a *Streptococcus pyogenes* puerperal sepsis cluster by use of whole-genome sequencing // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Т. 50. №. 7. – P. 2224-2228.
- 28 Chin C. S. et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain // *New England Journal of Medicine.* – 2011. – Т. 364. №. 1. – P. 33-42.
- 29 Grad Y. H. et al. Genomic epidemiology of the *Escherichia coli* O104: H4 outbreaks in Europe, 2011 // *Proceedings of the national academy of sciences.* – 2012. – Т. 109. №. 8. – P. 3065-3070.

А.К. Жантлеуова, Т.Д. Укбаева

Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

Патогендік микроорганизмдерді генотиптеу әдістері

Аннотация: Микроорганизмдерді анықтау үшін түрлі фенотиптік әдістер бар. Олардың кемшіліктері ДНҚ негізінде типтеудің жаңа инновациялық тәсілдерінің қалыптастыруға әкелді. Бұл әдістер кемсітушілік күші мен қайталанатын қабілеті мәселелерді азайтады. Және, кейбір жағдайларда, сипатталған организмдердің үлкен үйлесімді деректер қорын жасауға мүмкіндік береді. Осы шолуда патогендік микроорганизмдердің генотиптеу үшін пайдаланатын кейбір молекулалық-генетикалық әдістердің сипаттамасы берілген. Оның ішінде полимеразды тізбекті реакцияға негізделген әдістері бар: MLVA, гер-PCR, WGS. Берілген деректер зерттеушілердің практикалық қызметінде пайдаланылуы мүмкін, себебі осы генотиптеу әдістердің қасиеттері мен маңыздылығы туралы мәліметтер беріледі.

Генотиптеу әдістерді қолдану инфекциялық ауруларды ұзақ мерзімді эпидемиологиялық қадағалауды жүргізуге мүмкіндік береді, бұл өз кезегінде жұқтырған адамдар санының төмендеуіне және аурулардың таралу жолдарын жоюға әкеледі.

Түйін сөздер: геном, молекулярлық диагностика, генотиптеу, микроорганизмдер, жұқпалы аурулар, полимеразды тізбекті реакция, электрофорез.

А.К. Zhantleuova, T.D. Ukbayeva

L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

Methods of genotyping of pathogenic microorganisms

Abstract: There are various phenotypic methods for typing microorganisms, the deficiencies of which have led to the formation of new innovative typing methods on the basis of microorganisms' DNA sequence. These methods minimize problems with discriminating power and reproducibility and, in some cases, allow the creation of large compatible databases of specified organisms. In this review a description of some molecular genetic methods of typing are given including those based on the polymerase chain reaction: MLVA, rep-PCR, WGS. This data can be used by researchers in their practical activities, as they provide some information on the content and properties of genotypic methods.

The application of these methods enables to carry out long-term epidemiological surveillance of infectious diseases, which in turn will lead to a significant reduction in the number of infected people and elimination of the ways of spreading diseases.

Keywords: genome, molecular diagnostics, genotyping, microorganisms, infectious diseases, polymerase chain reaction, electrophoresis.

References

- 1 Van Belkum A. et al. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology, *Clinical Microbiology and Infection*, **13** (3), 1-46 (2007).
- 2 Levanova G.F., Sidorova N.N. et al. Epidemicheskie shtammy razlichnykh plazmidovarov bakterii roda SHIGELLA [Epidemic strains of various plasmidoviruses of the genus SHIGELLA], *Mikrobiologiya* [Microbiology], (3), 13-15 (2008).
- 3 Lomov Iu.M., Telesmanich N.R., Kruglikov V.D. et al. Fenotipicheskaia i molekuliarno-biologicheskaiia kharakteristika shtammov kholernykh vibriinov El'-Tor, vydelennykh iz vodnykh ob'ektov okruzhaiushchei sredy Rostovana-Donu v 2003–2008 gg [Phenotypic and molecular biological characteristics of strains of cholera Vibrio El Tor isolated from water objects of the environment of Rostov-on-Don in 2003-2008], *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and infectious diseases.], (1), 24–28 (2011).
- 4 Li Z.J., Cui B.Y., Chen H. et al. Molecular typing of Brucella suis collected from 1960s to 2010s in China by MLVA and PFGE, *Biomed. Environ. Sci.*, **26** (6), 504–508 (2013).
- 5 Goering R. V. Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease, *Infection, Genetics and Evolution*, **10** (7), 866-875 (2010).
- 6 McDougal L. K. et al. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from the United States: establishing a national database, *Journal of clinical microbiology*, **41** (11), 5113-5120 (2003).
- 7 Eroshenko G.A., Pavlova A.I., Kukleva L.M. et al. Genotipirovanie shtammov Yersinia pestis na osnove variabel'nosti genov biosinteza rRNK [Genotyping of strains of Yersinia pestis on the basis of variability of rRNA biosynthesis genes], *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], (3), 6–10 (2007).
- 8 Cariri F.A., Costa A.P., Melo C.C., Theophilo G.N., Hofer E., de Melo Neto O.P. et al. Characterization of potentially virulent non-O1/non-O139 Vibrio cholerae strains isolated from human patients, *J. Clin. Microbiol. Infect.*, **16** (1), 62–67 (2010).
- 9 Zhao S. et al. Genomic typing of Escherichia coli O157: H7 by semi-automated fluorescent AFLP analysis, *Microbes and infection*, **2** (2), 107-113 (2000).
- 10 Duim B. et al. High-Resolution Genotyping of Campylobacter Strains Isolated from Poultry and Humans with Amplified Fragment Length Polymorphism Fingerprinting, *Applied and environmental microbiology*, **65** (6), 2369-2375 (1999).
- 11 Talkington D., Bopp C., Tarr C., Parsons M.B., Dahourou G., Freeman M. et al. Characterization of toxigenic Vibrio cholerae from Haiti, 2010-2011, *Emerg. Infect. Dis.*, **17** (11), 2122–2129 (2011).
- 12 Eroshenko G.A. Molekuliarnoe tipirovanie shtammov Vibrio cholerae ne O1/ne O139, vydelennykh na territorii Rossiiskoi Federatsii i drugikh stran SNG ot bol'nykh liudei [Molecular typing of strains of Vibrio cholerae not O1 / not O139 isolated in the territory of the Russian Federation and other CIS countries from sick people], *Problemy osobo opasnykh infektsii* [Problems of especially dangerous infections], **2** (90), 64 (2005).
- 13 Lanini S. et al. Molecular epidemiology of a Pseudomonas aeruginosa hospital outbreak driven by a contaminated disinfectant-soap dispenser, *PloS one*, **6** (2), e17064 (2011).
- 14 Chang H. L. et al. Nosocomial outbreak of infection with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in a medical center in Taiwan, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **30** (1), 34-38 (2009).
- 15 Sabat A. J. et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance, *Eurosurveillance*, **18** (4), 20380 (2013).

- 16 de la Puente-Redondo V.A., del Blanco N.G., Gutiérrez-Martín C.B., García-Peca F.J., Rodríguez Ferri E.F. Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains, *J. Clin. Microbiol.*, **38** (3), 1016–1022 (2000).
- 17 Sabat A. et al. Comparison of PCR-based methods for typing *Staphylococcus aureus* isolates, *Journal of Clinical Microbiology*, **44** (10), 3804–3807 (2006).
- 18 Wilson M. K. et al. Analysis of the pan genome of *Campylobacter jejuni* isolates recovered from poultry by pulsed-field gel electrophoresis, multilocus sequence typing (MLST), and repetitive sequence polymerase chain reaction (rep-PCR) reveals different discriminatory capabilities, *Microbial ecology*, **58** (4), 843 (2009).
- 19 Riazanova A.G., Eremenko E.I., Tsygankova O.I., Tsygankova E.A., Kulichenko A.N. Ispol'zovanie metodov molekuliarnogo tipirovaniia *Bacillus anthracis* v referens-tsentre po monitoringu za vzbuditelem sibirskoi iazvy [Use of methods of molecular typing of *Bacillus anthracis* in the reference center for monitoring the causative agent of anthrax], *Problemy osobo opasnykh infektsii* [Problems of especially dangerous infections], **4** (110), 68–70 (2011).
- 20 Danin-Poleg Y., Cohen L.A., Gancz H., Broza Y.Y., Goldshmidt H., Malul E. et al. *Vibrio cholerae* strain typing and phylogeny study based on simple sequence repeats, *J. Clin. Microbiol.*, **45** (3), 736–46 (2007).
- 21 Cavanagh J. P. et al. Core genome conservation of *Staphylococcus haemolyticus* limits sequence based population structure analysis, *Journal of microbiological methods*, **89** (3), 159–166 (2012).
- 22 Vogler A.J., Birdsell D., Wagner D.M., Keim P. An optimized, multiplexed multi-locus variable-number tandem repeat analysis system for genotyping, *Francisella tularensis*. *Lett. Appl. Microbiol.*, **48** (1), 140–144 (2009).
- 23 Akhmetova D.G. Sovremennyye metody tipirovaniia mikroorganizmov semeistva Enterobacteriaceae [Modern methods of typing microorganisms of the Enterobacteriaceae family], *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana* [Clinical medicine of Kazakhstan], **2** (21), 155–159 (2011).
- 24 McCarthy A. J., Breathnach A. S., Lindsay J. A. Detection of mobile genetic element (MGE) variation between colonising and infecting hospital-associated (HA)-MRSA isolates, *J. Clin. Microbiol.*, **50** (3), 1073–1075 (2011).
- 25 McCarthy A. J., Lindsay J. A. The distribution of plasmids that carry virulence and resistance genes in *Staphylococcus aureus* is lineage associated // *BMC microbiology*, **12** (1), 104 (2012).
- 26 Mellmann A. et al. Prospective genomic characterization of the German enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 outbreak by rapid next generation sequencing technology, *PloS one*, **6** (7), e22751 (2011).
- 27 Zakour N. L. B. et al. Analysis of a *Streptococcus pyogenes* puerperal sepsis cluster by use of whole-genome sequencing, *J. Clin. Microbiol.*, **50** (7), 2224–2228 (2012).
- 28 Chin C. S. et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain, *New England Journal of Medicine*, **364** (1), 33–42 (2011).
- 29 Grad Y. H. et al. Genomic epidemiology of the *Escherichia coli* O104:H4 outbreaks in Europe, 2011, *Proceedings of the national academy of sciences*, **109** (8), 3065–3070 (2012).

Сведения об авторах:

Жантлеуова А.К. - биология бакалавры, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көш. 13, Астана, Қазақстан.

Укбаева Т.Д. - медицина ғылымдарының докторы, жалпы биология және геномика кафедрасының профессоры, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көш. 13, Астана, Қазақстан.

Жантлеуова А.К. - бакалавр биология, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Кажымукана 13, Астана, Казахстан.

Укбаева Т.Д. - доктор медицинских наук, профессор кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Кажымукана 13, Астана, Казахстан.

Zhantleuova A.K. - bachelor of Science in Biology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazhmukan str. 13, Astana, Kazakhstan.

Ukbaeva T.D. - doctor of medical sciences, professor of the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazhmukan str. 13, Astana, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 25.05.2018

S.K. Nayekova, M.S. Kulataeva, Z.A. Alikulov

*Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University,
Astana, Kazakhstan.*

(E-mail: n.saltan@mail.ru)

Biochemical Mechanisms of the Improvement of Plant Tolerance to the Salinity and Frought by the Diatomite

Abstract: The present review describes the beneficial effects of diatomite (siliceous skeletons of archaic microscopic algae – diatomei) application for improving the plant tolerance to drought and salinity. There are numerous publications on the role of diatomite in mechanical and chemical protection of plants against unfavorable environmental conditions, however, the mechanisms of such a protective effect of diatomite are poorly understood. Diatomite application improved photosynthesis, biosynthesis of soluble proteins, abscisic acid and proline, antioxidant-enzymes, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), peroxidase (POD) and polyphenol oxidase (PPO) as compared to both control and stressed plants maintained at both levels of water regime.

Keywords: Diatomite, silica, reactive oxygen species (ROS), proline, abscisic acid (ABA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), peroxidase (POD).

Soil salinity and drought are among the most critical threats to crop productivity and food security worldwide. Approximately 700×10^6 million hectares (ha) of land is salt affected worldwide and about 20% of the total arable area is affected by salinity with annual increase of 1–2 % [1]. In Kazakhstan, about 6.3 million ha of land is affected by salinity. Drought is another unfavorable condition for many regions of Kazakhstan. At present, from the 182 million hectares of pasture land in Kazakhstan 14 million hectares are not being used and degradation of total soil area has exceeded 50 million hectares.

Nevertheless, these lands are actively being used in agricultural production although their productivity is rather low. Due to the fact that agricultural products of the Kazakhstan are produced in such regions, the unfavorable conditions of these regions endanger the state's food security.

In agricultural production the main method of combating salinization is the melioration of saline soils and the creation of reliable drainage and watering of the soil after harvest. These processes are both extremely expensive and of little efficacy. Therefore, using natural fertilizers to increase plants' tolerance to salinity and drought is of great interest to the agriculture. Among such natural fertilizers a particularly promising one is the diatomite - a sedimentary rock consisting of shells of diatom algae [2]. Presently, diatomite is widely used in many countries. Diatomite, being a formation of the marine and lake genesis of the Paleogene-Neogene period, is over 70% siliceous skeletons of microscopic algae – diatomei [3]. It should be noted that large reserves of diatomaceous rocks are located in the Mugolzhaz district of the Aktobe region of Kazakhstan. This is, undoubtedly, of great practical importance. The typical chemical composition of oven-dried diatomaceous earth is 80 to 90% silica, with 2 to 4% alumina (attributed mostly to clay minerals) and 0.5 to 2% iron oxide. Silicon is deposited in the form of SiO_2 in diatomites. In living organisms, silica occurs in the form of amorphous silica ($\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) and soluble silicic acid ($\text{Si}(\text{OH})_4$).

It has been established that soluble silica has enhanced the growth, development and final yield of many plant species. The content of silica in plants is equivalent to two or more times than the major nutrients nitrogen, phosphorus and potassium supplied through fertilizers [4]. Thus, the main function of silicon in the plants is the increase their resistance to unfavorable conditions, i.e. manifested in the thickening of the epidermal tissues (mechanical protection), binding toxic compounds (chemical protection) and increasing biochemical resistance to stresses (biochemical protection). The diversity of plants demonstrating a positive response to the introduction of silicon compounds proves that all these mechanisms are typical for both silicon silicates and non-silicophiles [5].

In practice, the most effective mean of plant protection against diseases and pests is the joint use of silicon preparations and pesticides [6]. It is considered that the main protective role belongs to silica which accumulates in the epidermal tissues [7] and external hairs on leaf plates [8]. It is

assumed that orthosilicic acid (and oligosilicic acids) in the cell wall form orthosilicic ethers with proteins and with polysaccharides (pectins) which determine the strengthen? Don't understand the word) thermal insulation of the cell.

Silica binds to the proteins either through free OH groups of hydroxy amino acids (serine, tyrosine and threonine) or through N-Si bonds with amino groups of N-terminal amino acids [9]. Silica is deposited beneath the cuticle to form a double layer of cuticle-silicon. This layer can mechanically prevent fungi penetration, thereby avoiding the infection process. The protective effects of silicon in pest damage could also be related to the mechanical barrier provided by silica deposition in the cell wall which would make it difficult to penetrate into plant tissues [10].

Haijon Gong et al. (2012) demonstrated that silicon treated plants could maintain better water status than those without silicon. In his opinion, water status has been linked to its effects on accumulation of polar monosilicic acid or polymerized silicic acid in epidermal cell walls which may form hydrogen bonds between H_2O and $SiO_2 \cdot nH_2O$ making water less likely to escape from leaf surface [11].

Matichenkov and Bocharnikova (2010) reported that diatomites have chemical ability to bind toxic metals such as Cu, Pb, Cr, Ni and Co. Several mechanisms were responsible for neutralizing the heavy metals: a weak physical or strong chemical adsorption heavy metals by the diatomite and reaction between monosilicic acid and heavy metals [12].

The silica was found to have positive chemical interaction with nitrogenous (N), phosphoric (P) and potassium (K) fertilizers and secondary micronutrients. Tavakkoli *et al.* (2011) observed beneficial effects of silica application on phosphoric nutrition in rice crop. Silicon significantly increased P uptake by 120 percent. Although silica application improved P uptake, crop increase was more likely associated with the reduced manganese (Mn) toxicity, particularly with the increase of P/Mn and P/Fe ratios following silica application [13]. Hydroponic experiments conducted by Yang *et al.* (2008) showed that silica application to low P nutrient solution enhances P content in maize seedling roots. Silica application also increased dry matter production and content of silica and P in different parts of plants [14].

In some studies have shown that silica plays an important role in preventing different environmental stresses in plants [15]. Environmental stresses cause the damage in plant metabolism and also oxidative injures by enhancing the production of reactive oxygen species (ROS). Plant resistance to stress factors is associated with their antioxidant capacity and increased levels of the antioxidants may prevent stress damage. One effect of ROS accumulation in plant cells under stress is lipid peroxidation via oxidation of unsaturated fatty acids leading to membrane damage and electrolyte leakage.

Recently, two genes (*Lsi1* and *Lsi2*) encoding silica transporters have been identified in rice. *Lsi1* (low silicon 1) belongs to a *Nod26*-like major intrinsic protein subfamily in aquaporin, while *Lsi2* encodes a putative anion transporter. *Lsi1* is localized on the distal side of both exodermis and endodermis in rice roots, while *Lsi2* is localized on the proximal side of the same cells. *Lsi1* shows influx transport activity for Si, while *Lsi2* shows efflux transport activity [16].

According to Arnon and Stout (1939) silica is not considered to be an essential element for the higher plants, however, numerous studies in last decades show that it is a beneficial element for the healthy growth and development of many higher plant species such as rice and wheat. Application of silica improved the activity of photosynthetic pigments and dry matter content [17]. Photosynthesis is one of the first physiological processes affected by drought. Beneficial effects of silicon on photosynthetic activity under drought and salinity have been studied in many plants. Hattori et al (2005) reported that photosynthetic rate in sorghum plants treated by silicon was higher compared with those of control plants under drought [18].

Jafari *et al.* (2013) reported that increased fresh and dry weight, the content of chlorophyll *a* and *b*, carotenoids and N, P, K in wheat plants at 70 days after planting with increased levels of N with diatomite and K_2SiO_3 as foliar application. It was observed that the application of 150 kg N + 5 per cent diatomite increased the biological yield, crop and harvest index compared to addition of 50 or 100 kg N + 5 percent K_2SiO_4 . Addition of 100 kg N with 5 per cent K_2SiO_4 as foliar application had a remarkable effect on total and uptake of NPK and protein as compared with 50

or 150 kg N with K_2SiO_4 as foliar application [19]. Indeed, diatomite-treated plants displayed better morphological increments and physiological activity measured in terms of shoot and root length, number of leaves, fresh and dry weights of shoots, chlorophyll *a* and *b* content as well as total pigments, total soluble sugars, photosynthetic rate, leaf stomatal conductance, leaf relative humidity and all nutrients' concentrations as opposed to non-treated faba bean plants [19].

Abdalla (2011) conducted an experiment using a series of diatomite concentrations of 0, 1,5, 3 and 4,5 10 g kg⁻¹. Results indicated that diatomite was most effective at 3g/kg and 4,5g/kg. Application of diatomite significantly offset the negative effects of salinity and increased tolerance of clovers to salinity stress, the growth parameters, photosynthesis rate and total pigments [20].

Supplementation of silica increased the transcript levels of *PsbY*, a vital polypeptide involved in photosystem II, however, at high silica concentrations *PsbY* expression was reduced. *PsaH* is a subunit of *PSI* located in the center of *PS I* dimer. The addition of silica to the control or the treated plants increased the level of *PsaH* expression [21]. Chlorophyll content and photosynthetic activity were significantly improved despite the unfavorable effects of salinity by the silicon addition. In the absence of silicon application, the leaf ultrastructural organelles were badly damaged by salinity. It can be explained by the damage to double membrane of the organelles [22].

Lobato et al (2009) indicated that the silicon increased the tolerance to water deficit, in which the leaf relative water content, transpiration, stomatal conductance, chlorophylls *a* and *b*, as well as carotenoids were maintained in higher levels, as compared to stress plants[23].

Haijon Gong et al (2012) investigated the photosynthetic carboxylation activity in wheat leaves. The ratio of RUBPC/PEPC was decreased under drought, whereas it was increased in silicon-applied plants [11]. Adatia and Besford also reported that chlorophyll content and RUBPC activity in cucumber were increased after silicon application [24].

In a few studies the quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was used to analyze gene expression for key antioxidant enzymes including ascorbate peroxidase, catalase, superoxid dismutase and enzymes of flavonoid biosynthesis.

The silicon-dependent expression of genes was first investigated by Watanabe et al. (2004) in rice using microarray approach. According to their results silica addition up-regulated the abundance of a zinc finger protein homolog. In general, the zinc finger proteins act as the major transcription factors for stress response genes and the enhancement of their expression[25].

Dongyun Ma (2015) studied the level of expression of stress related genes after the treatment with silicon. The contents of malondialdehyde and hydrogen peroxide (H_2O_2) in well watered plants without silicon treatment increased, but silicon application decreased both malondialdehyde and H_2O_2 content in wheat leaves exposed to drought. Ascorbate levels increased by 5,7%. They also noted that silicon application significantly decreased H_2O_2 content in plants. The glutathione content of wheat leaves in the moderate drought with silicon is increased by 3,2% compared with the moderate drought without silicon.

The effects of silicon on relative expression levels of genes encoding antioxidant enzymes and ASC-GSH were also studied. The relative expression level of the *TaSOD* gene in wheat leaves in the moderate drought with silicon increased two fold compared to the control, and expression of the *TaCAT* gene increased 1.5-fold compared to the moderate drought without silicon treatment. Silicon treatment can improve *TaSOD* and *TaCAT* gene expression levels, and the effect was more significant as the drought stress progressed. In the absence of silicon application the expression levels of the *TaGR*, *TaDHAR* and *TaGS* genes in stressed plants are decreased. The relative gene expression levels in plants treated with silicon were significantly higher, which indicates that application of silicon can improve the expression of genes involved in the ASC-GSH cycle [26].

Yongchao Liang et al.(1999) investigated the effects of silicon on enzyme activity and sodium, potassium and calcium concentration in barley under salt stress. Similarly, in this study superoxide dismutase activity is increased by silicon addition, but the concentration of malondialdehyde in leaves is decreased [27]. Xuefeng Shen (2010) observed that catalase and peroxidase activities are stimulated, whilst superoxide dismutase activity is inhibited under drought stress. Also, the ultrastructure of chloroplasts which were damaged by the added NaCl significantly improved [28].

Helal R.M. (2006) determined the content and activity of catalase, superoxide dismutase, malondialdehyde, proline in maize after silicon treatment. These results are in accordance with those of Liang (1999) and Al-aghabary et al.(2004). Addition of NaCl significantly increased the malondialdehyde content under absence of silica application, however, its content was less increased by NaCl addition in the presence of silica in nutrient solution. This study indicated that lipid peroxidation induced by NaCl was significantly lower in the silica treated maize seedlings under salt stress than that under salt stress without silica treatment. Thus, it is proposed that silica protects the lipid membranes against ROS. Production of superoxide dismutase and catalase enzymes was significantly higher with the addition of silica. Proline content in plants showed no remarkable increase with silica application. Salt stress sharply increased the free proline content. However, silica treatment caused a significant decrease in free proline content. The content of free proline and H₂O₂ concentrations were significantly lowered with the supplemental silica than in silica untreated plants. It seems to be that silica shows protective role in the preventing negative effects of environmental stresses in maize [29].

In the absence of NaCl between barley roots treated with silica and without there of no significant differences in ATPase activity were observed. This result supports the previous findings that under salt stress, silica decreased the permeability of plasma membrane of leaf cells. Dramatic reduction of ATPase activity was found in simultaneously salt-stressed and silica-treated barley roots. Whilst NaCl decreased ATPase activity by 65.8% in the absence of silica, in the presence of silica this reduction was equal to 33,1%[30].

In interesting experiments conducted on rice (Ma and Takahashi,1993), silica supplementation decreased shoot Ca²⁺ content by about 20% compared to rice without silicon. As a result the transpiration rate was decreased. Galves and Clark (1991) reported that addition of Si significantly reduced Ca²⁺ content of sorghum exposed to Al but had no effect on accumulation of Ca²⁺ [31].

Application of metasilicic acid (0, 0,04,0,08, 0,20, 0,40 or 0,80 g L⁻¹) to hydroponically-grown *Bradyrhizobium cowpea* showed increased accumulation of silicon in roots and shoots, which triggered a significant (p < 0,05) increase of root growth, but not shoot growth[32]. Stressful environment can induce the expression of stress related genes. Among the stress related genes transcription factors play important role in defense against biotic and abiotic stresses. TF are able bind the cis-elements or regulons of genes located in promoter region [33]. Plants contain diverse number of transcription factors responding to environment stress, for example dehydration responsive element binding protein (*DREB 2*) triggered by temperature and drought stress. According Khattab et al (2014) adding Si resulted in up-regulation of TFs involved in *DREB2* expression in rice. *DREB2* can stimulate a wide range of signal transduction pathways during the stress. The gene *osDREB* in rice plays an important role in biosynthesis of abscisic acid. Radioimmunoassay of lateral roots showed that abscisic acid stimulates hormonal signal and root growth is remarkably increased. The concentration of abscisic acid in roots is increased as a result of silicon application. It is suggested that this element might be an inducer of abscisic biosynthesis. In contrast, the concentration of a cytokinin zeatin ribose, is decreased with the increasing metasilicate supply [34].

Hassan Gh. (2011) reported that silica influences the expression of defense-related genes. Twelve defense marker genes were investigated by qRT-PCR in response to silica application in plants inoculated or not inoculated with *R. solanasearum*. In response to silica treatment and inoculation with *R. solanasearum*, the expression of ethylene marker genes *JERF3* and FD-1 were significantly up-regulated relative to the inoculated and the only silica-treated plants [35].

Silicon may be involved in metabolic and physiological activity in higher plants exposed to abiotic and biotic stresses. This has not yet been determined due to the absence of direct evidence that it is part of the molecule of an essential plant constituent or metabolite [36]. But there is evidence that silicon can form bonds with organic substances. Such possible forms of compounds of silicon with organic substances of vegetation are:

- 1) Silicon membrane of the protein layer of the cell membrane of the orthosilicic and oligosilicic acids bond between silica with hydroxy groups of amino acids);
- 2) Silica forms a bond with amino group of amino acids;

3) Silica serves as a cross-linking bridge in polysaccharides (Si-O-C with sugar residues). The binding energy of silicon atoms with carbon atoms (57.6 kcal / mole) is approximately equal to the binding energy of carbon atoms with each other. The Si-C bond seems to be practically covalent [37].

Biological silicon has been found in a variety of biological organic molecules, such as peptides, proteins, carbohydrates and amines. Metabolic stages that are crucial to biosilica formation include Si uptake, storage and transportation. Biological silicification *in vivo* is the biomineralization of inorganic silica into organisms [38].

Serine-rich proteins play an important regulatory role during gene expression in all plants, first of all pre-mRNA splicing. Serine-rich proteins by the excision of introns generate multiple mature messenger-RNAs which lead to encoding of proteins with different functions and structures [39].

Mahbod Sahebi(2014) investigated serine-rich proteins for silicon accumulation in mangrove. Real-time qRT-PCR detected high expression level of the serine-rich protein gene in the root tissues of transgenic plants in response to treatment with silicon (1,5mM SiO₂, 7 days) in comparison to the wild type plants. Due to the role of serine-rich protein genes in pre-mRNA splicing the expression of this gene in different parts of plants may lead to different characteristics. It was clear that the high adaptability of mangrove plants to salinity, drought and moisture stresses is strongly related to the amount of accumulated Si which is controlled by the expression level of the serine-rich protein gene [40].

Thus, Si in diatomite has enormous benefits to plants to overcome biotic and abiotic stresses by enhancing levels of the antioxidants which may prevent oxidative stress damage. Even if molecular and biochemical influence of diatomite and Si is at rudimentary stage, based on the current publications it is evident that silicon possess the ability to regulate genes involved in photosynthesis and stress related genes. In future, it is promising to investigate the influence of diatomite in Kazakhstan as a source of Si for plants and it is also very important to define biochemical mechanisms of its effects on plant growth, development and stress-tolerance.

References

- 1 Munns R, Tester M . Mechanisms of salinity tolerance // Annu. Rev.Plant. Biol.-2002. -651–681p.
- 2 Козлов А.Б. Влияние диатомита на продуктивность злаковых культур // Земледелие и его ресурсное обеспечение в современных условиях.Новгород, "НГСХА", 2010.
- 3 Murer AS, Mobil E, Mc-Clennen KL, Tk .Ellison. Steam injection project in heavy-oil diatomite //SPE Reserv.Eval-2000. Eng 3.-P.2–12
- 4 Ma J.F., Takahashi E. Soil. Fertilizer, and Plant Silicon Research in Japan:Netherlands, 2002 . -281p.
- 5 Матыченков В.В. Взаимное влияние кремниевых, фосфорных и азотных удобрений в системе почва-растение.PhD дисс. Москва- 2014.-26с.
- 6 Datnoff L.E., Snyder G.H., Deren C.W. Influence of silicon fertilizer grades on blast and brown spot development and on rice yields // Plants Dis.-1992. V.76.- P.1011-1013.
- 7 Алешин Н.Е., Авакиян Ж.Р. Накопление кремнезема в различных частях зерновки риса. // Изд.Вузов СССР. Пищевая технология- 1985. -№2.- 12-14с.
- 8 Hodson M.J., Sangster A.G. Silica deposition in the influence bracts of wheat (*Triticumaestivum*). 1 Scanning electron microscopy and light microscopy // Can. J. Botany -1988. V. 66.- № 5.- P. 829-837.
- 9 Колесников М.Р. Формы кремния в растениях// Успехи биологической химии - 2001.- Т.41.- 301-332р.
- 10 Moreas, J. C., Goussain, M. M., Basagli, M. A. B., Carvalho,G. A., Ecole C. C. and Sampaio, M. V.Silicon influence on the tritrophic interaction: Wheat plants, the greenbug *Schizaphisgraminum* (Rondani) (Hemiptera : Aphididae), and its natural enemies, *Chrysoperlaexterna* (Hagen) (Neuroptera :Chrysopidae) and *Aphidiuscolemanivierecki* (Hymenoptera :Aphidiidae). Neotrop.Entomol-2004.-P. 619–624.
- 11 Haijun Gong. The regulatory role of silicon on water relations, photosynthetic gas exchange, and carboxylation activities of wheat leaves in field drought conditions// Acta Physiologiae Plantarium-2012.V. 34.P. 1589-1594
- 12 Matchenkov, V. V. and Bocharnikova, E. A.Technology for natural water protection against pollution from cultivated areas// 15th Annual Australian. Agronomy Conference- 2012.-P.-11.
- 13 Tavakkoli, E., Lyons, G., English, P. And Chris, N. G.Silicon nutrition of rice is affected by soil pH, weathering and silicon Fertilization // Plant Nutr. Soil Sci-2012.- №174.-P.437–446.
- 14 Yang, Y., Li, J., Shi, H., Ke, Y., Yuan, J. And Tang, Z. Alleviation of silicon on low-P stresses maize (*Zea may L.*) seedlings under hydroponic culture conditions.// Agri. Sci-2008.-№4(2).P. 168-172.
- 15 Kaushik Das, Arya deep Roychoudhury. Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS –scavengers during environmental stress in plants//Frontiers in environmental science-2014.-P.1-13.

- 16 Ma, J. F., and Yamaji, N. Silicon uptake and accumulation in higher plants // Trends Plant Sci. №11. 392–397. doi: 10.1016/j.tplants.2006.06.007
- 17 Arnon D.I, Stout P.B. Plant Physiol-1939.-№ 14.-P.371–375
- 18 Hattori T, Lux A, Tanimoto E, LuxovaM, Sugimoto Y, Inanaga S.The effect of silicon on the growth of sorghum under drought// In: Morita S (ed) The 6thsymposium of the International society of Root Research. Japanese society for root research(JSRR), Nagoya, 2001. P. 348-349
- 19 Jafari, H., Madani, H., Dastan, S., Malidarreh, A. G. and Mohammadi, B. Effect of Nitrogen and Silicon Fertilizer on Rice Growth in two Irrigation Regimes // Intl. J. Agron. Plant Prod-2013.-№4.-P.3756-3761.
- 20 Abdalla, M. M. Beneficial effects of diatomite on the growth, the biochemical contents and polymorphic DNA in Lupinus albus plants grown under water stress // Agric. Biol-2011.-№ 2 (2).-P.207-220.
- 21 Song, A., Li, P., Fan, F., Li, Z., and Liang, Y. The effect of silicon on photosynthesis and expression of its relevant genes in rice (*Oryza sativa* L.) under high-zinc stress.// PLoS ONE 9:e113782. doi: 10.1371/journal.pone.0113782
- 22 Moussa H.R. Influence of exogenous application of silicon on physiological response of salt-stressed maize (*Zea mays* L.//)Inter.J. Agric.Biol- 2006.№ 8-(2).P. 293-297.
- 23 Lobato AKS, Coimbra GK, Neto MAM, Costa RCL, Filho BGS, Neto CFO, Luz LM, Barreto AGT, Pereira BWF, Alves GAR,Monteiro BS, Marochio CA Protective action of silicon on water relations and photosynthetic pigments in pepper plants induced to water deficit // Res J Biol Sci-2009. №4.-P.617–623.
- 24 Adatia M.H, Besford R.T.The effects of silicon on cucumber plants grown in recirculating nutrient solution. //Ann Bot-1986. №58.-P.343–351.
- 25 Watanabe, S., Shimoi, E., Ohkama, N., Hayashi, H., Yoneyama, T., Yazaki, J., et al. Identification of several rice genes regulated by Si Nutrition//Soil Sci. Plant Nutr-2004. №50.-P.1273–1276. doi: 10.1080/00380768.2004.10408603
- 26 Dongyun Ma, Dexiang Sun Chenyang Wang. Silicon application alleviates drought stress in wheat through transcriptional regulation of multiple antioxidant defense//J Plant Growth Regul-2016.№ 35.-P.1-10.
- 27 Yongchao Liang . Effects of silicon on enzyme activity and sodium, potassium and calcium concentration in barley under salt stress// Plant and soil-1999. №209.- P.217-224.
- 28 Xuefeng Shen, Yuyi Zhou, Liusheng Duan . Silicon effects on photosynthesis and antioxidant parameters of soybean seedlings under drought and ultraviolet-B radiation // Journal of Plant Physiology - 2010.P. №167.-P.1248-1252.
- 29 Moussa H.R. Influence of exogenous application of silicon on physiological response of salt-stressed maize (*Zea mays* L.// Inter.J. Agric.Biol-2006. №8(2).-P.293-297.
- 30 Ma J. F and Takahashi E. Interaction between calcium and silicon in water –cultured rice plants//.Plant Soil-1993. №148.-P.107-113.
- 31 Felix D., Dakora A.B. and Aziwe Nelwamondo. Silicon nutrition promotes root and tissue mechanical strength in symbiotic cowpea//Functional Plant Biology -2003.№30.-P.947-953.
- 32 Nakashima K, Ito Y. Transcriptional regulatory networks in response to abiotic stress in Arabidopsis and grasses//Plant physiology- 2009. №149.-P.88-95.
- 33 Mizoi J Shinozaki, K Yamaguchi. AP2/ERF family transcription factors in plant abiotic stress responses//Biochim.Biophys. Acta- 2012. P.86-89. doi:10.1016.
- 34 Khattab H.I Emam, M.A. Effect of selenium and silicon on transcription factors NAC5 and DREB2 involved in drought responsive gene expression in rice//Biol. Plant-2014.№58.-P. 265-273.doi:10.1017
- 35 Hassan Ghareeb, Zoltan Bozso, Peter G, Ott,CorneliaRepenning, Frank Stahl, Kerstin Wydra. Transcriptome of silicon-induced resistance against *Ralstoniasolanacearum* in the silicon non-accumulator tomato implicates priming effect// Physiological and molecular plant pathology-2011.-№ 70.-P. 83-89.
- 36 Xuefeng Shen, Yuyi Zhou Liusheng Duan, Zhaohu Li,EgrinyaEneji, Jianmin Li. Silicon effects on photosynthesis and antioxidant parameters of soybean seedlings under drought and ultra-B radiation// Journal of plant Physiology -2010.-№167.- P.1248-1252.
- 37 Воронков М.Ж., Зельчан. Г.И. Кремний и жизнь. Биохимия, токсикология и фармакология соединения кремния. Изд.2-ое.- 1978.- 558с.
- 38 Bauer C.A., Robinson D.B, Simmons B.A. Silica Particle formation in confined environments via bioinspired polyamine catalysis at near –neutral pH.Small -2007.№3.-P.58-62.
- 39 BergetS.M., Moore C., Sharp P.A. Spliced segments at the 5’terminus of adenovirus 2 late mRNA// Proc. Nati. Acad.Sci- 1977. №74.-P. 3171-3175.
- 40 Mahbod Sahebi Serine –rich protein is a novel positive regulator for silicon accumulation in mangrove.Gene-2015.№556.-P.170-181.

С.К. Наекова, М.С. Кулатаева, З.А. Аликулов

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

Өсімдіктердің құрғақшылыққа және тұздылыққа төзімділігіне диатомиттің биохимиялық әсері

Аннотация: Әдеби талдау нәтижесі бойынша, диатомит (ежелгі диатомды балдырлардың қаңқасы) өсімдіктердің құрғақшылыққа, тұздылыққа төзімділігін арттырады. Қазіргі таңда диатомиттің механикалық және химиялық әсері жақсы зерттелген, алайда өсімдіктерге әсер ету механизмі толықтай зерттелмеген. Диатомитті қолдану фотосинтетикалық ырақты, белоктардың синтезделу деңгейін сонымен қатар, абсциз қышқылы, пролин, супероксид дисмутаза, каталаза, пероксидаза және полифенол оксидаза мөлшерін өзгертеді және бақылаудағы өсімдіктермен

салыстырғанда жоғары деңгейде болады. Бұл әдеби шолуда стресстік жағдайда диатомит өсімдіктердің өсіп өнуіне ықпал ететіндігі жайында ақпараттар берілген.

Түйін сөздер: диатомит, кремний, оттегінің белсенді формалары, пролин, абсциз қышқылы, супероксид дисмутаза, каталаза, пероксидаза.

С.К. Наекова, М.С. Кулатаева, З.А. Аликулов

Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

Биохимический механизм воздействия диатомита на засухоустойчивость и солеустойчивость растений

Аннотация: Анализ литературных данных показывает что, диатомит (останки древних диатомовых водорослей) благоприятно воздействует на устойчивость растений к засухе и к солевому стрессу. На сегодняшний день существуют публикации, которые раскрывают механическое и химическое влияние диатомита на растения в неблагоприятных условиях окружающей среды, но механизм воздействия изучен мало. Применение диатомита улучшает фотосинтетический ритм, уровень синтеза белков, абсцизовой кислоты, пролина, супероксид дисмутазы, каталазы, пероксидазы и полифенол оксидазы по сравнению с контрольными растениями. В обзоре приведена информация о роли диатомита на рост и развитие растений в стрессовых условиях.

Ключевые слова: диатомит, кремний, активные формы кислорода, пролин, абсцизовая кислота, супероксид дисмутаза, каталаза, пероксидаза.

References

- 1 Munns R., Tester M.(2002) Mechanisms of salinity tolerance. *Annu Rev Plant Biol*,**59**,651-681(2002).
- 2 Kozlov A.B.Vlijanie diatomita na produktivnost' zlakovyh kul'tur . *Zemledelie i ego resursnoe obespechenie v sovremennyh usloviyah*. [The influence of diatomite on the productivity of cereals], (NGSHA, N. Novgorod, 2010)[Russian]
- 3 Murer A.S. Mobil E, Mc-Clellan KL, T.K Ellison Steam injection project in heavy-oil diatomite. *SPE Reserv. Eval Eng* **3**:2-12.(2000).
- 4 Ma J.F., Takahashi E. *Soil, Fertilizer, and Plant Silicon Research in Japan*. (Netherlands, Elsevier,2002 P.281).
- 5 Vzaimnoe vliyanie kremnievyh, fosfornyh i azotnyh udobrenij v sistemepochva-rastenie. PhD diss [The mutual influence of silicon, phosphorus and nitrogen fertilizers in the soil-plant system. PhD thesis] (Moskva, 2014, P.26.)[in Russian]
- 6 Datnoff L.E., Snyder G.H., Deren C.W. Influence of silicon fertilizer grades on blast and brown spot development and on rice yields *Plants Dis*. **76**, 1010-1013 (1992).
- 7 Aleshin N.E., Avakjan Je.R. Nakoplenie kremnezema v razlichnyh chastyah zernovki risa [The accumulation of silica in various parts of rice grains], *Izv. vuzov SSSR. Pishhevaia tehnologija* **2**,12-14(1982). [in Russian]
- 8 Hodson M.J., Sangster A.G. Silica deposition in the influence bracts of wheat (*Triticumaestivum*). 1 Scanning electron microscopy and light microscopy *Can. J.Botany*, **66** (5),829-837(1988).
- 9 Kolesnikov M.P. Formy kremnija v rastenijah. *Uspehi biologicheskoi himii*,(41 301-332. 2001) [in Russian]
- 10 Moreas J.C., Goussain M.M., Basagli M.A.B., Carvalho G.A., Ecole C.C. and Sampaio M.V. Silicon influence on the tritrophic interaction: Wheat plants, the greenbug *Schizaphisgraminum* (Rondani) (Hemiptera : Aphididae), and its natural enemies, *Chrysoperlaexterna* (Hagen) (Neuroptera :Chrysopidae) and *Aphidiuscolemanivierecki* (Hymenoptera :Aphidiidae), *Neotrop.Entomol*, 619-624(2004).
- 11 Haijun Gong The regulatory role of silicon on water relations, photosynthetic gas exchange, and carboxylation activities of wheat leaves in field drought conditions. *Acta Physiologiae Plantarum*, **34**, 1589-1594.(2012)
- 12 Matichenkov V.V. and Bocharnikova E. A E. Technology for natural water protection against pollution from cultivated areas, 2010 15th Annual Australian Agronomy Conference(2010) [in Russian]
- 13 Tavakkoli E., Lyons G., English P. and Chris N.G. (2011) Silicon nutrition of rice is affected by soil pH, weathering and silicon Fertilization, *J. Plant Nutr. Soil Sci.*, 174: 437-446
- 14 Yang Y., Li J., Shi H., Ke Y., Yuan J. Tang Z. Alleviation of silicon on low-P stresses maize (*Zea may L.*) seedlings under hydroponic culture conditions, *J. Agri. Sci.*, 4(2), 168-172(2008)
- 15 Kaushik Das, Aryadeep Roychoudhury Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS - scavengers during environmental stress in plants(2014).
- 16 Ma J. F., Yamaji N. Silicon uptake and accumulation in higher plants, *Trends Plant Sci*,**1** , 392-397(2006). doi: 10.1016/j.tplants.2006.06.007
- 17 Arnon D.I., Stout PB *Plant Physiol*, 14,371-375 (1939).
- 18 Hattori T, Lux A, Tanimoto E, Luxova M, Sugimoto Y, Inanaga S The effect of silicon on the growth of sorghum under drought. In: Morita S (ed) *The 6th symposium of the International society of Root Research*. Japanese society for root research(JSRR), Nagoya, P. 348-349(2001).
- 19 Jafari H., Madani H., Dastan S., Malidarreh A.G. Mohammadi B. Effect of Nitrogen and Silicon Fertilizer on Rice Growth in two Irrigation Regimes. *Intl. J. Agron. Plant Prod.*, 4, 3756-3761(2013).
- 20 Abdalla M.M. Beneficial effects of diatomite on the growth, the biochemical contents and polymorphic DNA in *Lupinus albus* plants grown under water stress, *Agric. Biol. J. N. Am.*, 2 (2), 207-220(2011).
- 21 Song A., Li P., Fan F., Li Z., Liang Y. The effect of silicon on photosynthesis and expression of its relevant genes in rice (*Oryza sativa L.*) under high-zinc stress. *PLoS ONE* 9:e113782(2014). doi: 10.1371/journal.pone.0113782

- 22 Moussa H.R. Influence of exogenous application of silicon on physiological response of salt-stressed maize (*Zea mays* L.) *Inter.J. Agric. Biol.*,8(2),293-297.(2006).
- 23 Lobato AKS, Coimbra GK, Neto MAM, Costa RCL, Filho BGS, Neto CFO, Luz LM, Barreto AGT, Pereira BWF, Alves GAR, Monteiro BS, Marochio CA Protective action of silicon on water relations and photosynthetic pigments in pepper plants induced to water deficit. *Res J BiolSci*, 4, 617-623(2009).
- 24 Adatia MH, Besford RT The effects of silicon on cucumber plants grown in recirculating nutrient solution. *Ann Bot*, 58,343-351(1986).
- 25 Watanabe, S., Shimoi, E., Ohkama, N., Hayashi, H., Yoneyama, T., Yazaki, J., et al. Identification of several rice genes regulated by Si nutrition. *Soil Sci. Plant Nutr.* **50**, 1273-1276.(2004). doi: 10.1080/00380768.2004.10408603
- 26 Dongyun Ma Dexiang Sun Chenyang Wang Silicon application alleviates drought stress in wheat through transcriptional regulation of multiple antioxidant defense, *J Plant Growth Regul*, **35**,1-10(2016).
- 27 Moussa H.R. Influence of exogenous application of silicon on physiological response of salt-stressed maize (*Zea mays* L.) *Inter.J. Agric.Biol.*,8(2)293-297(2006).
- 28 Yongchao Liang Effects of silicon on enzyme activity and sodium, potassium and calcium concentration in barley under salt stress. *Plant and soil* 209, 217-224(1999).
- 29 XuefengShen, Yuyi Zhou, Liusheng Duan Silicon effects on photosynthesis and antioxidant parameters of soybean seedlings under drought and ultraviolet-B radiation. *Journal of Plant Physiology*, 167, 1248-1252(2010).
- 30 Ma J. F Takahashi E. 1993 Interaction between calcium and silicon in water -cultured rice plants.*Plant Soil* 148,107-113.
- 31 Felix D.Dakora A.B. and Aziwe Nelwamondo A. Silicon nutrition promotes root and tissue mechanical strength in symbiotic cowpea, *Functional Plant Biology*, 30, 947-953 (2003).
- 32 Nakashima K, Ito Y (2009) Transcriptional regulatory networks in response to abiotic stress in *Arabidopsis* and grasses. *Plant physiology* 149,88-95 pp 108. 129791.
- 33 Mizoi J Shinozaki, K Yamaguchi AP2/ERF family transcription factors in plant abiotic stress responses. *Biochim.Biophys. Acta* **1819**, 86-89(2012). doi:10.1016.
- 34 Khattab H.I Emam, M.A Effect of selenium and silicon on transcription factors NAC5 and DREB2 involved in drought responsive gene expression in rice, *Biol. Plant*, **58**, 265-273(2014) doi:10.1017
- 35 Hassan Ghareeb, ZoltanBozso, Peter G, Ott,CorneliaRepenning, Frank Stahl, Kerstin Wydra Transcriptome of silicon-induced resistance against *Ralstoniasolanacearum* in the silicon non-accumulator tomato implicates priming effect. *Physiological and molecular plant pathology* **75** 83-89 (2011).
- 36 Xuefeng Shen, Yuyi Zhou Liusheng Duan, Zhaohu Li, EgrinyaEneji, Jianmin Li (2010) Silicon effects on photosynthesis and antioxidant parameters of soybean seedlings under drought and ultra-B radiation. *Journal of plant Physiology*, **167**, 1248-1252 (2010).
- 37 Voronkov M.Г., Zelchan G.I.(1978) Кремний I zhizn.*Biochimia toksicologia I farmacologia [Silica and life].Izd.2,P.* 558.[in Russian]
- 38 Bauer C.A., Robinson D.B, Simmons B.A Silica Particle formation in confined environments via bioinspired polyamine catalysis at near -neutral pH.*Small* (3),58-62(2007).
- 39 Berget S.M., Moore C., Sharp P.A. Spliced segments at the 5'terminus of adenovirus 2 late mRNA. *Proc. Nati. Acad.Sci.* 74,3171-3175 (1977).
- 40 Mahbod Sahebi (2014) Serine -rich protein is a novel positive regulator for silicon accumulation in mangrove, *Gene* 556 170-181.(2014).

Сведения об авторах:

Наекова С.К. - Докторант 1-курса кафедры Общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, ул. Сатпаева 2, Астана, Казахстан.

Кулатаева М.С. - лаборант кафедры Биотехнологии и микробиологии, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, ул. Сатпаева 2, Астана, Казахстан.

Аликулов З. - Доцент кафедры Биотехнологии и микробиологии, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, ул. Сатпаева 2, Астана, Казахстан.

Наекова С.К. - Phd doctoral student of the department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Kulataeva M.S. - laboratoty assistant of the department biotechnokogy and microbiology. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Alikulov A - Associate Professor of the department Biotechnology and microbiology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, atpayev str., Astana, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 12.04.2018

Zh.I. Kuanbai¹, G.B. Admanova²

¹ *L.N.Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan*

² *Aktobe Regional State University, Aktobe, Kazakhstan*

(E-mail: ¹ zhenia_80@bk.ru, ² admanova@mail.ru)

The History of Donyztau flora and vegetation research

Abstract: The investigation of the modern content of vegetation is impossible without the analysis of the history of vegetational cover study. The article reveals the historical aspect of Donyztau vegetational cover study and also scans the literature containing the information on the vegetation and plant life of Donyztau, provides the analysis of the region's vegetation species described by different authors. Donyztau is located on the territory of Baiganinski raiyon of Aktubinskaya oblast. Donyztau chink is regarded as a part of Usturt's northern part and refers to floristic region 13. Northern Usturt. The Donyztau plant life was being studied by a great deal of scientists but many of them studied more immense areas of Usturt. As far as Donyztau separately taken there was no special floristic research of the territory. Floristically Donyztau still refers to little studied areas of the Republic. During the long period the regional plant life was not the subject for special research. The present materials may serve as basis for the further study of the said district's plant life.

Keywords: nature of Donyztau, flora, vegetation, history.

The study of vegetational cover effected by different factors is one of the directions of immediate interest in modern botany.

The study of the flora modern content is impossible without the analysis of the vegetational cover research history as just the histories of floristic studies reflect the completeness of studies and testify to the scope of data collected from the given territory. Much importance is given to the review of prominent national and foreign authors studies who contributed much to the exploration of flora of Kazakhstan.

The work objective is the analysis of the Donyztau flora based on materials of works presented in articles, monographs and collection of studies of national and foreign authors.

Literature sources were used as materials for the analysis of the Donyztau flora study, floristic data on Donyztau territory were summarized.

The exploration area – Donyztau – is located on the territory of Baiganin district of Aktobe region and Zhylyoi district of Atyrau region and borders with the northern part of Ustyurt plateau and Caspian lowland. The plateau stretches 90 km long and 20 km wide from the south-west to the north-east and refers to the semidesert zone. Big salt lake (sor) Donyztau (more than 40 km long, 5 km wide) stretches along the cliff (chink). The maximum height of the chink is 180-190 m., up to 215m., the minimum heights for the locality 13-15 m. below the sea are fixed on the sor at the bottom of the chink [1].

The topography of the chink is mostly of slip-of and abrasive genesis. Though the chink is not characterized with a sufficient catchment area there are occasional exudations and seepage of subsoil waters and in longer and deeper valleys there are talwegs providing water stream flow at least a season [2].

The exploration area is located on the steeply sloping and undulating surface of an accumulation-denudation plain within Ustyurt plateau in the natural zone of arid steppes and semideserts with harsh continental arid climate.

The climate of the region refers to the climatic type of steppes and semideserts of boreal type. The general characteristics of this type of climate are sharp temperature contrasts, severe cold winter and hot summer, rapid transition from winter to summer and short spring period, instability and shortage of atmospheric precipitation, much aridity of air, intensive evaporation, instability of (annual) climatic indexes and much solar warmth. The region is characterized with plenty of warmth and dominance of fair dry weather. The annual scope of sunshine hours makes up 2300-2500.

The coldest month is January with average air temperature 15,2 °C below zero, the absolute minimum is 42,0 °C below zero. The hottest month is July with average air temperature 23,9 °C above zero, the absolute maximum is 43,0 °C above zero.

Atmospheric precipitation is the main factor of groundwater recharge. The annual precipitation amount changes all over the area within 195-262mm.

Much deficiency of humidity, high temperatures determine huge evaporation of water surface. The annual accumulative value of evaporation from water surface reaches 1200-1500mm., exceeding the annual precipitation amount 5-6 times. Summer precipitation is completely off with evaporation [3, 32p].

The Donyztau chink area is located in the natural zone of arid steppes and semideserts with soil-plant associations characteristic for them.

The soil cover was being studied thoroughly by V.V. Nikitin (1926), I.P.Gerasimov (1930), G.D. Dolenko (1930), S.A.Shuvalov (1949, 1964) V.I.Nagornaya (1951). Steppe and semidesert, low-humic grey soils (sierosems) and chestnut soils are generally solonchic, occasionally strongly saline. The mechanical composition of soils is of loamy character [4].

The history of Donyztau flora study is inseparably connected with the accumulation of actual data on exploration of the Ustyurt flora in whole as the Donyztau chink is viewed as part of the Ustyurt northern chink and in frames of floristic zoning accepted in the publication «The Flora of Kazakhstan» is floristic zone 13. The northern Ustyurt [5, 32 p].

The study of the Ustyurt flora commenced in the first half of the XIX century when F.F. Berg and E.A.Eversman (1825-1826 years) organized an expedition. E.A.Eversman describes the semidesert zone of the Western Kazakhstan calling it «bare steppe». The main feature of «bare steppes» in E.A.Eversman's opinion is the distribution of wormwoods which «grow here much less, not so thick as in northern steppes, grow in single units and do not cover soil. And bleak silt or clay gives the steppes dreary and desertic view.» [6]. He was the first who made up the systematic description of vegetation and fauna between the Urals, the Caspian and Aral seas. His works gave birth to the floristic, faunal and ecological study of steppes, semideserts and deserts of the Western Kazakhstan.

In 1842 Baziner crossed Ustyurt along the western coast of the Aral sea and described the vegetation of the region. In 1847 the expedition was organized to study the area located between the Caspian and Aral seas. The expedition included N.P.Barbot de Marty, V.D.Alekshin, M.N.Bogdanov, O.A.Grimm, N.I.Andrusov. In 1857 Ustyurt plateau was visited by I.G.Borschov and N.A.Severtsev who were a part of complex expedition and gave the systematic description of the vegetation [7].

In 1885 V.Zhilin described the Churuk haloxylon desert in his essay [8, 124p].

The data on the Ustyurt vegetation are presented in the works of I.G.Borschov (1865), V.Zhigalin (1886), A.M. Nikolsky (1900), V.A.Dublyansky (1904,1906), M.G. Popov (1925, 1927), Ye. P. Korovin, N.I. Granitov (1949). As per the investigations of I.V. Ovchinnikov (1957, 1971), V.V. Blagoveschensky (1968), Ye.I.Rachkovskaya (1986) the type of the vegetation refers to the desertic type of vegetation within the Iranian-Turanian desert subregion of xerophile, hyper-xerophile, micro- and mesothermic plants' community of various life forms - semishrubs, shrubs and also permanent grasses and yearlings [9].

In 1913 geobotanist M.G.Popov visited Ustyurt plateau. In 1941 geobotanist N.T.Ageyeva worked on study of pastures of Ustyurt huge sand massifs. In 1950 an expedition was organized under her direction that resulted in the specification of the Ustyurt flora content [10].

According to S.V.Viktorov the vegetation cover of the North-Ustyurt district (Viktorov, 1971) is dominated with communities with predomination of polyn belozemelnaya or zhusan (*Artemisia teirae-albae*) and itsigek (*Anabasis aphylla*) on high plains. Slopes are covered with types of mortyk (*Eremopyrum orientale*, *E.triticeum*). Besides these communities are typical with polyn belozemelnaya, ebelek (*Ceratocarpus utriculosus*), pieplant Tatarian (*Rheum tataricum*), and also a range of ephemerooids, ephemeral plants and long term saltworts such as bulbous bluegrass (*Poa bulbosa*), rinopetalum (*Rhinopetalum Karelinii*), kruplodnik (*Megacarpaea megalocarpa*), klimokoptera (*Climocoptera brachiata*), Shrenk's tulip (*Tulipa Schrenkiana*), the bottom is dominated with feather grass tysik (*Stipa sareptana*), yerkek (*Agropyron fragile*) and other plants [11, 132 p].

According to results of B. Sarybayev's research activities (1968-1989 rr) the flora of the region has little horsetails, gymnosperms and ephedras. Attention is to be given to the ratio of dicotyledon and monocotyledon plants in the Usturt flora that quite brightly reveals some important features. The general number of dicotyledon plants in the Usturt flora makes up 15%, ferns and gymnosperms make up only 1%. The dominating types are presented with Chenopodiaceae family, the variety of huger families such as *Fabaceae*, *Polygonaceae*, *Caryophyllaceae*, *Liliaceae*, *Asteraceae*, *Poaceae*. There are bright presentations of *Artemisia*, *Salsola*, *Atriplex* genus. B.Sarybayev (1994) notes in his work that saltmarshes of the northern Usturt are characterized with presence of the lavender-saltwort (*Kalidium capsicum*, *Limonium suffruticosum*), the kokpek (*Atriplex cana*), the camphor-fume (*Camphorosma monspeliacum*). The zonule genus around saltmarsh depressions are dominated with halostachys-saltwort (*Kalidium foliatum*, *Halostachys caspica*) communities with sufficient participation of *Salsola gemmascens*. Large areas are covered with polyn belozemelnaya (*Artemisia teirae-albae*) with itsigek (*Anabasis aphylla*), balancing with saxaul (biyurgun)-polyn belozemelnaya communities. The content of belozemelnaya polyn and biyurgun communities of the given zone is characterisitic with *Rheum tataricum*, general for desert steppes and northern deserts [12].

Among the works on the Northern Usturt flora the work of D.M.Tazhetdinov (2013) is of the most interest that is devoted to the study of new forms the Ustyurt flora and it distinguishes the following species: *Tulipa schrenkii*, *Allium decipiens*, *Stipa capillata*, *Stipa lessingiana*, *Alopecurus aequalis*, *Calamagrostis epigeios* среди *Agropyron repens*, *Puccinellia diffusa*, *Secale sylvestra*. In his opinion 11 species of biyurgun are found on the Ustyurt plateau (*Anabasis L.*)[13].

Separate investigation is devoted to the study of wild counterparts of the Northern Ustyurt cultivated plants by A.A.Imanbayeva, M.Yu.Ishmuratova. They gave the description of 51 species of wild counterparts of cultivated plants, among them: *Allium caspium*, *Allium sabulosum*, *Amaranthus retre flexus*, *Asparagus bresleranus* [14].

Analyzing the history of the Ustyurt-Donyztau flora and vegetation exploration we note that in this respect the Ustyurt plateau and adjacent areas are more or less explored. As for Donyztau there was not special floristic research work on the area.

Some available sketchy data referring to the southern part of the Donyztau area are taken as the result of the Ustyurt and Caspian lowland flora study by different scientists. Most of these results are out of date now and do not reflect sufficiently the modern state of the region's flora and vegetation. So we can state that Donyztau in the floristic respect is still underexplored area of the Republic. That's why the timeliness of having special studies of flora and vegetation of this unique area is evident, it is imposed mainly by reasonable use of plant resources and protection of rare and declining species of the Donyztau flora.

Список литературы

- 1 Казахстан. национальная энциклопедия. -Алматы: Қазақ энциклопедиясы, 1994.
- 2 Смелянский И. Чинк Донызтау. -2012.- URL: <http://www.plantarium.ru> (дата обращения 25.05.2012)
- 3 Байганин ауданы. Анықтамалық кітап.-Ақтөбе, 2008.-С.32-34
- 4 Балясный В.И. Почвы саксаульников Северного Приаралья и Устюрта (в связи с проблемой фитомелиорации пастбищ): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биол.наук.-Москва, 1981.-28 с
- 5 Флора Казахстана. В 9-х т.-Алма-Ата, 1956. - Т.1.- С.32
- 6 Чигалов В.П. Первые результаты изучения природы Устюрта экспедицией Ф.Ф.Берга и Э.А.Эверсманном в 1826 году // Астраханский вестник экологического образования. Серия история. Исторические науки-2017. -Т.4. №42.-С.15-25.
- 7 Андрусов Н.И. Труды Арало-Каспийской экспедиции // Материалы для геологии Закаспийской области. Выпуск VII.-Юрьев: Типография Маттисона, 1905.-184 с.
- 8 Жилин С.Г. Третичные флоры Устюрта. -Л.:Наука, 1974.-124 с.
- 9 Сафронова И.Н. Растительность Мангышлака: Автореферат диссертации доктора биол.наук.-Санкт-Петербург, 1991.-55 с.
- 10 Агеева Н.Т. Анализ флоры казахстанского Устюрта и Мангышлака // Труды КазГУ. Выпуск 7.-Алма-Ата, 1974.-С.5-7.
- 11 Викторов С.В. Пустыня Устюрт и вопросы ее освоения. -М.: Наука, 1971.-132с.
- 12 Сарыбаев Б. Флора и растительность плато Устюрт и перспективы их использования: автореферат диссертации доктора биол.наук.-Ташкент, 1994 г.-48 с.

- 13 Тажетдинова Д.М. Новые виды флоры Устюрта из однодольных // Известия национальной академии наук республики Узбекистана, 2013.-С.23-26
- 14 Иманбаева А.А., Ишмуратова М.Ю., Дуйсенова М.И., Туякова А.Т. К изучению видового состава диких сородичей культурных растений Мангистауской области // Вестник Карагандинского государственного университета. Серия Биология -2015.-С.44-52

Ж.І.Қуанбай¹, Г.Б.Адманова²

¹ Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

² Қ.Жұбанов атындағы Ақтөбе өңірлік мемлекеттік университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Доңызтау флорасы мен өсімдіктерін зерттеу тарихы

Аннотация: Өсімдік жамылғысын зерттеу тарихына талдау жасамай, флораның қазіргі құрылымын зерттеу мүмкін емес. Мақалада Доңызтаудың өсімдік жамылғысын зерттеудің тарихи аспектісі көрсетіліп, сол аудан флорасына зерттеу жүргізген ғалымдардың еңбектеріне талдау жүргізілген.

Доңызтау Ақтөбе облысы, Байганин ауданының территориясының оңтүстік бөлігінде орналасқан. Доңызтау шоқысы Үстірттің солтүстік шоқыларының бөлігі ретінде қарастырылып, флористикалық аудандастыру бойынша 13.Солтүстік Үстірт ауданына жатады. Көптеген ғалымдардың Үстірт флорасын зерттеу жұмыстарында Доңызтаудың өсімдік жамылғысы туралы жалпы мәліметтерді көруге болады. Бірақ Доңызтауда арнайы флористикалық зерттеулер толық жүргізілмеген. Мақалада берілген мәліметтер болашақ жүргізілетін зерттеу жұмыстарына негіз бола алады.

Түйін сөздер: Доңызтау табиғаты, флора, өсімдіктер, тарих.

Ж.И. Куанбай¹, Адманова Г.Б²

¹ Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

² Актюбинский региональный государственный университет имени К.Жубанова, Актөбе, Казахстан

История изучения флоры и растительности Доңызтау

Аннотация: Исследование современного состава флоры невозможно без анализа истории изучения растительного покрова. В статье показаны исторический аспект изучения растительного покрова Доңызтау, а также проведен обзор публикации, которые содержат информацию о флоре и растительности Доңызтау, проанализированы описанные различными авторами виды флоры региона. Доңызтау находится на территориях Байганинского района Актюбинской области. Чинк Доңызтау рассматривается как часть Северного чинка Устюрта и относится флористическим районом 13.Северный Устюрт. Изучение растительного мира Доңызтау велось огромным числом ученых, но многие из них исследовали более обширные территории Устюрта. Что касается отдельно Доңызтау, то там специальных флористических исследований не проводились. Доңызтау в флористическом отношении все еще относится к малоисследованной области Республики. На протяжении долгого периода флора региона не являлась предметом специального изучения. Данные материалы могут служить основой для последующего изучения флоры указанного района.

Ключевые слова: природа Доңызтау, флора, растительность, история.

References

- 1 “Kazakhstan” Natcional’nyaya jenciklopedya [“Kazakhstan” National encyclopedia] (Kazakh encyclopedia, Almaty, 1994). [in Kazakh]
- 2 Smelyianskij. Chink Doniztau [Chink of Doniztau]. Available at: <http://www.plantarium.ru>_23 May 2012 (accessed 3.02.2018)
- 3 Baiganin audany. Anyktamalyk kitap [Baiganin district] (Reference book, Aktobe, 2008). [in Kazakh]
- 4 Balyiasny V.I. Pochvy saksaul’nikov Severnogo Priaral’ya I Ustyurta (v svyazi s problemoi fitomelioracij pastbish). Avtoreferat diss. [Soils of saxaul of the Northern Aral Sea region and Ustyurt (in connection with the problem of phytomelioration of pastures). Thesis of the candidate of biological sciences].(Moscow, 1981. 28 p.) [in Russian]
- 5 Flora Kazakhstana. V 9-x t. [Flora of Kazakhstan. In 9 v-s], 1, Almaty, 1956. 32 p. [in Russian]
- 6 Chigalov V.P. Pervyye rezul’taty izucheniya prirody Ustyurta jekspeditsiyey F.F.Berga i E.A.Yeversmena v 1826 godu [The first results of Ustyurt’s nature study by the expedition of F.F.Berg and E.A.Eversman in 1826], Astrakhanskiy vestnik ekologicheskogo obrazovaniya. Seriya Istoriya. Istoricheskie nauki [Astrachan bulletin of ecological education. History series. Historical sciences], (4), 15-25 (2017). [in Russian]
- 7 Andrusov N.I. Trudy Aralo-Kaspiyskoy jekspeditsiy [Works of the Aralian-Caspian expedition], Materialy dlya geologii Zakaspiyskoy oblasti [Materials for the geology of the Transcaspian region], VII, 184 p (Printing House of Mattison, Yuryev, 1905) [in Russian]
- 8 Zhilin S.G. Tretichnye flory Ustyurta [Tertiary floras of Ustyurt] (Nauka, Leningrad, 1974, 124 p) [in Russian]
- 9 Safronova I.N. Rastitel’nost’ Mangyshlaka. Avtoreferat dissertatsii doktora biol.nauk [The vegetation of the Mangyshlak. Thesis of the Doctor of Biological Sciences], St-Petersburg, 1991. 55 p [in Russian]
- 10 Ageyeva N.T. Analiz flory kazakhstanskogo Ustyurta i Mangyshlaka [The analysis of flora of Kazakh Ustyurt and Mangyshlak], Trudy KazGU [Works of Kazakh State University], 7, Almaty, 1974. pp.5-7 [in Russian]
- 11 Viktorov S.V. Pustynya Ustyurt i voprosy eye osvoenye [Ustyurt Desert and issues of its development] (Nauka, Moscow, 1971, 132 p) [in Russian]

- 12 Sarybayev B. Flora i rastitel'nost' plato Ustyurt i perspektivy ikh ispol'zovaniya. Avtoreferat dissertatsii doktora biol.nauk [The flora and vegetation of Ustyurt plateau and prospects for their use. Thesis for a Doctor's of Biology Degree], Tashkent, 1994, 48 p [in Russian]
- 13 Tazhetdinova D.M. Novyye vidy flory Ustyurta iz odnodol'nykh [New forms of the Ustyurt flora amongst monocotyledons], Izvestiya natsional'noi akademii nauk respubliki Uzbekistana [News of the Republic of Uzbekistan National Academy of Science], 2013. pp.23-26 [in Russian]
- 14 Imanbayeva A.A., Ishmuratova M.Yu., Duisenova M.I., Tuyakova A.T. K izucheniyu vidovogo sostava dikich sorodichei kul'turnych rastenii Mangistauskoj oblasti [To the study of species composition of wild counterparts of cultivated plants grown of Mangistau region], Vestnik Karagandinskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Biologiya [Bulletin of the Karaganda State University. Biology series], 44-52 (2015) [in Russian]

Сведения об авторах:

Қуанбай Ж.І. – Жалпы биология және геномика кафедрасының докторанты, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көш.13, Астана, Қазақстан.

Адманова Г.Б. – биология ғылымдарының кандидаты, биология кафедрасының аға оқытушысы, Қ.Жұбанов атындағы Ақтөбе өңірлік мемлекеттік университеті, Ө.Молдағұлова даңғ.34, Ақтөбе, Қазақстан.

Kuandai Zh.I. – doctoral of the Department of General Biology and Genomics, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Kazhymuchan str, Astana, Kazakhstan.

Admanova G.B. - candidate of biological sciences, senior teacher of the Department of Biology, K.Zhubanov Aktobe Regional State University, A.Moldagulova Prospect, 34, Aktobe, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 05.06.2018

Т.Д. Укбаева, Д.А. Дюсембекова

*Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Республика
Казахстан*

(E-mail: toma.ukbaeva@mail.ru, dusembekova.damira@mail.ru)

Проблема детского аутизма

Аннотация: В статье изложены литературные данные о классификации, этиологии, патогенезе и распространенности аутизма в мире и в Республике Казахстане (РК). За последние годы резко возросла проблема здоровья детского населения, проявляющиеся нарушениями морфофункционального и психофизиологического состояния детей, факт которого связывают с возрастанием экологического и социального неблагополучия. Во всем мире отмечается увеличение заболевания расстройств аутистического спектра (РАС). Аутизм является одним из самых распространенных детских психических расстройств. В последнее время проблема аутизма привлекает к себе внимание, в виду того, что стала распространяться информация об этой проблеме в широких слоях населения, и родители, чьи дети имеют аутизм, стали обращаться к специалистам, что позволяет изучать эту проблему в РК. В статье даны классификация аутизма, основные симптомы характерные для него, показатели учета заболеваемости с 2011 года, которые демонстрируют увеличение количества детей с аутизмом.

Ключевые слова: аутизм, расстройства аутистического спектра, классификация, влияние окружающей среды, частота встречаемости.

Аутизм - расстройство развития нервной системы, характеризующиеся разнообразными проявлениями в детстве. Впервые симптомы заболевания были описаны в 1943 году Лео Каннером, основные нарушения затрагивают сферу коммуникации и социализации, наблюдается когнитивные нарушения. Л.Каннер описал 11 клинических случаев, с симптомами, характерными для всех детей с аутизмом: сложность в установлении контакта с людьми, или окружающим миром [1]. В 1911 году психиатр Э.Блейлер, ввел диагноз «шизофрения», для описания одного из симптомов которого, он ввел термин «аутизм», описывающий особенность поведения — уход в свой внутренний мир, погружение в мир фантазий, нарастающая изоляция от окружающего мира. Отличием от шизофрении является то, что дети с аутизмом способны не утрачивать раннее установленные ими привязанности или способность к контактам [2]. Симптомы, описанные Л. Каннером назвали «детский аутизм», «синдром Каннера», «аутизм».

В 1944 году Ганс Аспергер, австрийский психиатр, опубликовал работу «Аутистические психопаты в детском возрасте» где описал 4 случая детей с нехваткой навыков невербальной коммуникации, хотя уровень интеллекта и развитие речи были нормальными, словарный запас был в норме, иногда даже превосходил ее. Дети, описанные им, отличались неуклюжестью движений, во время разговора предпочитали отдавать внимание какой-либо одной теме, которая интересовала только их, не обращая внимания на окружающих. Главным отличием от синдрома Каннера является способность к эмпатии [3]. До 1981 года работы Аспергера были не замечены, пока Лорна Винг не опубликовала работу, где описала серию случаев детей со схожими симптомами.

Лорна Винг - британский психиатр, у дочери которой диагностировали аутизм в 1956 году (в возрасте 3 года). Она сама стала отмечать отклонения в развитие дочери с шестимесячного возраста, сравнивая ее со сверстниками. Изучая симптомы, она обнаружила работы Аспергера, которые были малоизвестны в Британии, перевела их с немецкого языка на английский, и именно она назвала эти симптомы «синдромом Аспергера» [4]. Лорна Винг внесла значительный вклад в изучение аутизма: в 1972 году ею сформулирована триада нарушений, характерная аутизму:

- нарушения в сфере социального взаимодействия;
- нарушения в сфере вербальной и невербальной коммуникации, в сфере воображения;
- стереотипное поведения, крайне узкий круг интересов [5].

Для классификации аутизма используют две международные классификационные системы, это: Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам пятого издания -Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), разработанная и принятая в 2013 году Американской психиатрической ассоциацией, и Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-Х) одобренная ВОЗ, используемая для диагностики в нашей стране. Согласно МКБ-Х, аутизм относится к общим расстройствам психологического развития или расстройства аутистического спектра, которому присвоен код F84. В МКБ-Х, к собственно аутистическим расстройствам относятся:

- детский аутизм (F84.0) (аутистическое расстройство, инфантильный аутизм, инфантильный психоз, синдром Каннера);
- атипичный аутизм (с началом после 3 лет) (F84.1)
- синдром Ретта (F84.2);
- синдром Аспергера – аутистическая психопатия (F84.5) [6].

На постсоветском пространстве одним из известных психиатров, занимающийся изучением аутизма, является Никольская О.С., которая определила 4 группы детей с аутизмом:

I группа. Дети первой группы имеют наиболее тяжелое течение болезни. Некоторые начинают рано говорить, они могут произносить сложные слова и фразы, но это является проявлением эхолалии (т.е. неконтролируемое повторение слов услышанных в чужой речи), но к 3 годам все они мутичны (патология речи, с сохранением способности говорить и понимать речь). Также дети этой группы проявляет наименьшую физическую активность по сравнению с другими детьми с диагнозом аутизм. У этих детей наименее выражено стремление к постоянству и образованию стереотипий. Аутизм проявляется как полная отрешенность от окружающего мира, и нежелание устанавливать контакты. Активными формами поведения можно считать моменты самоагрессии.

II группа. Дети этой группы более активны по сравнению с первой группой. Отличительной чертой является наличие большого числа фобий, это проявляется из-за нарушенного ощущения времени, они слабо различают прошлое и настоящее, из-за этого испуг, полученный ранее, закрепляется на длительное время. Это приводит к сильному консерватизму в отношении вещей окружающих ребенка, непринятие каких-либо изменений. Наблюдается множество эхолалий, перестановок местоимений, создание новых слов. Механическое восприятие событий, буквальное понимание фраз, но, несмотря на все это именно в этой группе чаще всего проявляется савантизм, т.е. наличие выдающихся способностей в какой-либо области, чаще всего это музыка и филология. Дети - аутисты нуждаются в контактах с близкими, при разлуке с ними наблюдается регресс.

III группа. Дети этой группы отличаются неуклюжестью движений, отличительная черта то, что они рано начинают говорить, и разговаривают много. Но речь их кажется неестественной, слишком серьезной не по годам, можно считать это разновидностью стереотипного поведения. Способы защиты проявляются не в самоагрессии, а в поиске виноватых среди окружающих. Детям этой группы ставится диагноз «синдром Аспергера».

IV группа. В данной группе аутистические нарушения выражены наиболее мягко. Проявляются в трудности организации поведения и установления контактов с окружающими. Речь затруднена в отличие от детей второй и третьей групп. Но эта речь направлена на установление контакта, а не избегание его. Часто таких детей считают отстающими в психическом развитии. Их контакты с окружающим миром устанавливаются только через взрослых, они буквально понимают выражения, их поведение очень «правильное», они не могут обмануть или схитрить. Главное отличие их от детей других групп это способность установление контакта «глаза в глаза». Эта группа наиболее зависима от эмоционального контакта с близкими людьми [7].

Как правило, аутизм диагностируют в трехлетнем возрасте, когда нарушения психического развития становятся явными. Основным симптомом, на который обращают родители - это отсутствия контакта с людьми (врожденная неспособность установления эмоционального контакта). С шести месяцев можно наблюдать снижение зрительного контакта, ранее это связывали со стрессом, который возникает при зрительном контакте. Однако, при

исследовании этого симптома, в выборке из 86 детей в возрасте 2 лет, 26 детей были с установленным аутизмом, 22 ребенка с задержкой развития и 36 детей с нормальным развитием. В ходе серии экспериментов, дети смотрели на картинки с изображением лиц, их взгляд направлялся на глаза, лицо или на не лицевые части тел; было отмечено, что скорость отведения взгляда у детей с аутизмом не отличалась от детей без аутизма, у некоторых продолжительность взгляда в глаза была дольше. Во втором эксперименте, показывали видео с изображением различных эмоций, дети с аутизмом были безразличны к различным социальным сигналам, в отличие от детей без аутизма. Результаты этого исследования позволяют говорить о том, что дети с аутизмом не избегают зрительного контакта, а не понимают его значимости в социальном взаимодействии [8].

Аномалии характерные аутизму затрагивают языковое и речевое развитие аутичного ребенка. Речь не соответствует возрасту, они не издают характерные звуки для своего возраста такие как, например гуление, лепет или попытки повтора слов и т.д. Как правило, после года нарушение речи сохраняется, наблюдается эхолалия, создание собственных слов, игра слов, перестановка местоимений, в особо тяжелых случаях проявляется мутизм.

Выделяют несколько типичных вариантов нарушения развития речи:

1. Мутизм с рождения;
2. Нормальное развитие речи до 2-2,5 лет с последующим глубоким распадом, приводящим к мутизму;
3. Наличие эхолалий в речи, стереотипных фраз, неправильное использование местоимений. Дети стараются не использовать речь.
4. Нормальное развитие речи. Речь быстрая, «книжная», нечеткая, смазанная. Способны цитировать целые страницы;
5. Искаженное развитие речи, речь тихая, шипящая, наличие эхолалий [9].

Тяга к постоянству и самостимуляции являются также симптомами аутизма. Самостимуляции или стимулы – это повторяющиеся движения тела или повторяющиеся движения с объектом. Например, сжимание кулаков, покачивание тела из стороны в сторону, это способ направить свои сенсорные системы на другие объекты, которые менее раздражительны. Крайний консерватизм проявляется в так называемом «феномене тождества» - стремлении к сохранению постоянства в окружающем мире. Противодействие может привести к агрессивному поведению со стороны ребенка, вследствие чего он может навредить сам себе. Хотя такое поведения характерно и для других Повторяющиеся поведения может быть условно подразделено на два подтипа: высокого порядка (например, стереотипии) и низкого порядка (стремление к постоянству), также отмечается что в случаях с повторяющимся поведением высокого порядка, это состояние остается стабильным на протяжении времени, а в случае с повторяющимся поведением низкого порядка, то оно со временем увеличивает степень своей тяжести [10].

Фобии, индивидуальны для каждого отдельного случая. Например, гиперчувствительность к сенсорным воздействиям – некоторые дети-аутисты очень бурно реагируют на внешние звуки и явления. Страхи могут быть так сильны, что они проявляют агрессию по отношению к себе - это может стать причиной травм. Часто существует неспособность идентифицировать голоса людей, отделить их от окружающих звуков, у них часто бывает проблема с самоопределением: говоря о себе, они используют местоимения третьего лица, и очень редко используют «Я» по отношению к себе. Существует понятие ментализация - способность распознавать свои и чужие психические состояния, в этом плане аутисты «слепы», они не способны распознать эмоции окружающих, у них слабо развита эмпатия. Аутисты «оторваны» от внешнего мира, они изолируются от окружающего мира.

Раньше аутизм принимали за умственную отсталость, ввиду симптомов связанных с задержкой развития речи, слабой способности к обучению и т.д. При исследовании уровня интеллектуального развития при аутизме показало, что из выборки 156 детей в возрасте от 10-14 лет 55 % имели нарушения умственного развития (IQ < 70), у 17% - был ниже среднего (IQ 70–84), 25% имели средний уровень интеллекта (IQ 85–114), и у 3% уровень интеллекта выше среднего (IQ > 115) [11].

Привлечением внимания к проблеме аутизма начали родители детей с аутизмом. Именно они писали книги, собирали статьи с исследованиями аутизма со всего мира, переводили их для поиска лечения, создавали первые дневные школы для аутичных детей. Начали создавать тесты для диагностики, методики реабилитации и т.д. Именно родители создали первые ассоциации для помощи детям с аутизмом. Бернард Римленд, у которого был сын, с диагнозом аутизм, написал книгу «Ранний детский аутизм», в которой одним из первых называл причинами расстройства биохимические и генетические нарушения в головном мозге. Позже он создал Американскую ассоциацию по аутизму [12].

Приблизительно 90% случаев аутизма классифицируют как идиопатический, а 10% вызываются известными генными мутациями [13]. Генетические факторы развития аутизма широко изучены на организмах человека и экспериментальных животных, отчасти для лучшего понимания идиопатического аутизма. Примерами могут служить туберозный склероз, синдром Мартина-Белла, синдром Ретта (входил в число РАС в DSM-IV, однако в DSM-V был исключен из списка РАС, хотя при синдроме Ретта проявляются признаки РАС). Туберозный склероз и синдром Мартина-Белла являются двумя самыми распространенными заболеваниями, сопровождающие аутизм.

Созданные ассоциации привлекают внимания к данной проблеме, в развитых странах исследованию аутизма уделяется большое внимание. Например, Центр по контролю заболеваемости и профилактике США (CDC) опубликовал отчет в 2014 году, согласно которому у 1 ребенка из 68 есть РАС. В 2013 году это число составляло 1 из 88. Данные основаны на проведенной CDC оценке медицинских и образовательных карт восьмилетних детей из 11 американских штатов. Случаи аутизма в этих штатах варьировались от низкого уровня — 1 на 175 детей в Алабаме, до высокого — 1 на 45 детей в Нью-Джерси. Согласно отчету CDC, аутизм был диагностирован у 1 из 42 мальчиков, что в 4,5 раз больше, чем среди девочек (одна девочка из 189) [14]. Такой высокий уровень скорее связан не с распространением этой болезни, а с совершенствованием диагностики данного расстройства. Также в США хорошо разработана реабилитационная и коррекционная программа для работы с детьми аутистами.

В Великобритании, исследования проводили с 2004 по 2010 годы, когда изучали детей в возрасте от 2 до 8 лет. Годовые показатели распространенности в течение каждого года были устойчивыми примерно у 3,8 на 1000 мальчиков и 0,8 на 1000 девочек [15]. Так, среди мальчиков, аутизм диагностируется приблизительно в 4 раза чаще, чем среди девочек.

В Китае исследовано 154 473 человек из Гонконга, Тайваня и материкового Китая, средняя распространенность составляет 12,8 на 10 000. В исследовании, где исключили материковый Китай, средняя распространенность составила 24,4 на 10 000 человек из 45 694 человек. В материковом Китае распространенность аутизма - 57,4 на 10000 человек. Однако, в публикации Joseph F. отмечается, что полученные данные, могут быть смещенными по отношению к материковому Китаю, так в других публикациях говорится о более высоких показателях людей с РАС [16].

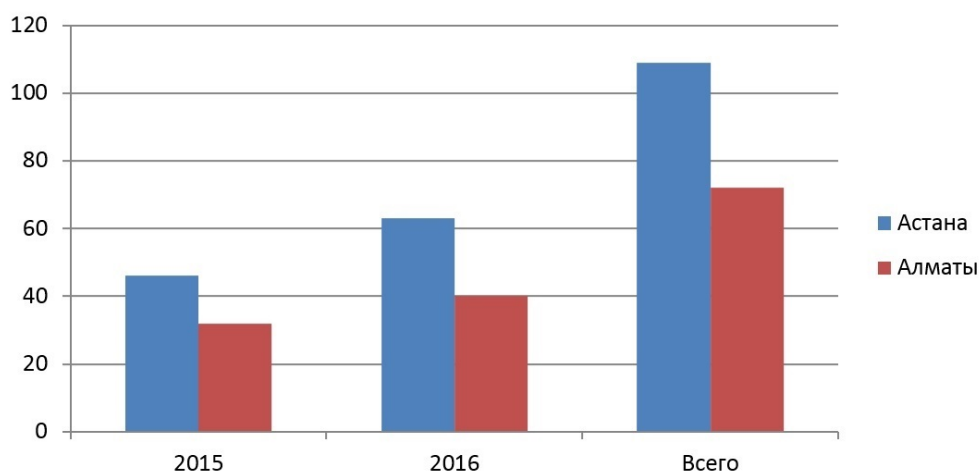
На сегодняшний день в РК также отмечается значительный рост количества детей с аутизмом. Согласно данным комитета статистики Министерства Здравоохранения РК (МЗ РК) с 2011 по 2016 годы, было зарегистрировано 2787 случаев детского аутизма (Таблица 1), из них диагноз «аутизм» впервые установлен у 893 детей, что составило 32,04% от общего числа детей, то есть каждый третий больной аутизмом был выявлен впервые. Если в 2011 году из 78 детей больных аутизмом, впервые диагноз аутизм был поставлен у 56 детей, что составляет 71,79%. В последующие годы (2012-2016) отмечено повышение абсолютных показателей больных аутизмом до 640.

Таблица 1 Количество детей с аутизмом в РК за 2011-2016 гг

Года	Количество заболевших детей		
	Всего (абс.)	Из них, впервые заболевшие	
		Абс.	М + m (%)
2011	78	56	71,79 % ± 5,09
2012	248	102	41,13 % ± 3,12
2013	455	119	26,15 % ± 2,06
2014	688	148	21,51 % ± 1,6
2015	678	204	30,09 % ± 1,8
2016	640	264	41,15 % ± 1,9
Всего	2787	893	32,04 % ± 0,8

Самый высокий процент выявляемости больных аутизмом - 71,79% был в 2011 году, в 2012 году – 41,15% с дальнейшим понижением до 26,15% в 2013 году. Также отдельно проводилась отчетность по городам Астана и Алматы с 2015 года, данные указаны в Диаграмме 2. В Астане зарегистрировано детей с аутизмом больше, чем в Алматы, 109 и 72 соответственно [17].

Диаграмма 2 Количество детей с аутизмом в городах Астана и Алматы (2015-2016гг)



Распространенность детей с аутизмом в 2011 году составила 0.4:10 000 детей в возрасте от 0 до 14 лет. В 2014 году этот показатель увеличился до 3:10 000. Анализ этих данных, показал, что количество больных аутизмом возросло приблизительно в 10 раз за последние шесть лет. Этот значительный рост показателей, можно, объяснить улучшением методов диагностики и правильным пониманием такого тяжелого заболевания как аутизм.

Несмотря на то, что улучшилась диагностика аутизма, существует проблема низкой информированности населения о данном заболевании. Родители не осведомлены, что такое аутизм, какие у него проявления, боятся приводить своих детей на диагностику, избегают постановки инвалидности. Необходимо вмешательство государственных органов при оказании медицинской и социальной помощи детям с аутизмом, посредством создание реабилитационных программ, специализированных школ, подготовки специалистов, внедрения специальных классов в общеобразовательные учреждения для их социализации в обществе. В РК действуют несколько сообществ, организованных родителями для помощи детям с аутизмом, такие как «Асыл Мирас» [18], «Аутизм Победим!» [19], которые действуют в нескольких городах РК. Эти центры организованы за счет благотворительных фондов и пожертвований.

Обсуждение. Развитие РАС может быть обусловлено нетипичным строением нейронных связей в мозге, генетическими нарушениями, влиянием факторов окружающей среды, но возможно для возникновения аутизма необходимы и другие условия, которые не определены учеными до сих пор. Но развитие современных методов диагностики улучшает понимание

этого расстройства. После 70х годов прошлого столетия ученые отошли от психодинамической теории и обратились к нейробиологии и генетике для диагностики аутистических нарушений. На современном этапе проводятся научные исследования по выявлению причин возникновения РАС, которые демонстрируют, что аутизм - полиэтиологическое заболевание.

В РК наблюдается увеличение количества официально зарегистрированных детей с аутизмом. Необходимо всестороннее привлечение внимания к этой проблеме для помощи детям их социальной адаптации. Решение проблемы аутизма в РК включает проведение научных исследований, подготовку специализированных кадров, совершенствование методов ранней диагностики, а также развитие медицинской и социальной реабилитации детей с аутистическими нарушениями.

Список литературы

- 1 Kanner L. Autistic disturbances of affective contact// Acta Paedopsychiatrica – 1943. - Т. 35. №4. – P. 100–136.
- 2 Bleuler E. Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien: Handbuch der Psychiatrie. - München.: Minerva, 1978. – 420 p.
- 3 Asperger H. «Autistic psychopathy» in childhood// Cambridge University Press – 1991. – P.37–92
- 4 Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение.- М.: Медицина, 2003. – 120 с.
- 5 Rapin I., Tuchman R. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis // Pediatric Clinics of North America – 2008. – Т. 55. № 5. – P. 1129-46. doi: 10.1016/j.pcl.2008.07.005.
- 6 Психические расстройства и расстройства поведения // Международная классификация болезней 10-го пересмотра. [Электрон.ресурс]. – 1990. - URL: <http://mkb-10.com/index.php?pid=4429> (дата обращения: 12.05.2018)
- 7 Никольская О.С. Аутичный ребенок. Пути помощи / Никольская О.С., Баенская Е.Р., Либлинг М.М. – М.: Теревинф. -2014. – 288 с.
- 8 Moriuchi J., Klin A., Jones W. Mechanisms of Diminished Attention to Eyes in Autism // The American Journal of Psychiatry – 2017.- Т.174. №1.. – P. 26-35. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15091222
- 9 Лебединская К.С., Никольская О.С., Баенская Е.Р. Дети с нарушениями общения: Ранний детский аутизм. М.: Просвещение, 1989. - 95с.
- 10 Boyd B., McDonough S., Bodfish J. Evidence-Based Behavioral Interventions for Repetitive Behaviors in Autism // Journal of Autism and Developmental Disorders - 2012. – Т. 42. №6. – P. 1236–1248. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15091222
- 11 Charman T. The highs and lows of counting autism // The American Journal of Psychiatry – 2011. - №168. – P. 873–875. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11060897.
- 12 Богдашина О. Аутизм: определение и диагностика. – Донецк: Лебедь, 1999. - 112с.
- 13 Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting // Brain Research – 2011. - №1380. – P. 42–77. doi: 10.1176 /appi.ajp.2016.15091222
- 14 Jon Baio. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010// Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) – 2014. - Т. 63. №2. – P. 1-21.
- 15 Brent T., Hershel J.. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004–2010 in children aged 8 years// BMJ Open – 2013. – Т.3. № 10. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003219.
- 16 Cubells J. Prevalence of autism spectrum disorders in China// Shanghai Archives of Psychiatry – 2013. - Т. 25. №3. – P.176–177. doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2013.03.008
- 17 Комитет по статистике Министерства национальной экономики. Республики Казахстан [Электрон.ресурс]. – URL: stat.gov.kz/ (дата обращения: 27.04.2018)
- 18 Благотворительный Фонд Булата Утемуратова «Асыл Мирас» [Электрон.ресурс]. – 2014. - URL: <http://autism.asylmiras.org/>
- 19 Добровольное общество «Милосердие» [Электрон.ресурс]. – URL: <http://autismpobedim.kz/>

Т.Д. Укбаева, Д.А. Дюсембекова

Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

Балалық аутизм проблемасы

Аннотация: Мақалада әлемде және Қазақстанда аутизмнің жіктелуі, этиологиясы, патогенезі және таралуы туралы әдеби деректер ұсынылған. Соңғы жылдары балалардың морфофункционалды және психофизиологиялық жағдайының бұзылуына байланысты, балалардың денсаулығының күрделене түсуі көбінесе экологиялық және әлеуметтік проблемалардың артуымен байланысты. Әлемде аутизм спектрі бұзылыстары (АСБ) ауруының артуы байқалады.

Аутизм - бұл балалық шақтағы психиатриялық бұзылыстардың ең жиі түрі. Жақында аутизм проблемасына назар аударылды, өйткені бұл мәселе туралы ақпарат халықтың арасында кең таралған, өйткені аутизммен ауыратын балалардың ата-аналары сарапшыларға жүгінді, осының арқасында қазіргі таңда Қазақстанда аутизм ауруын зерттеуге мүмкіндік туды.

Мақалада аутизмнің жіктелуі, оның негізгі симптомалары, аутизм бар балалар санының артуы көрсетілген 2011 жылдан бері ауру көрсеткішінің саңы келтірілген.

Түйін сөздер: аутизм, аутизм спектрі бұзылулары, жіктелуі, қоршаған ортаға әсері, пайда болу жиілігі.

T.D. Ukbayeva, D.A. Djusembekova

L.N.Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

The problem of childhood autism

Abstract: The article presents literature data on the classification, etiology, pathogenesis and prevalence of autism in the world and in Kazakhstan. In recent years, the problem of the health of the child population has sharply increased, due to the violation of the morphofunctional and psychophysiological state of children, often this fact is associated with the increase in environmental and social unhappiness. An increase in the disease of autism spectrum disorders (ASD) is observed worldwide. Autism is one of the most common childhood psychiatric disorders. Recently, the problem of autism has attracted attention, since information about this problem spread among the general population, and parents whose children have autism have turned to specialists, which makes it possible to study this problem in Kazakhstan. The article shows the classification of autism, the main symptoms characteristic of it, gives the indicators of the incidence rate from 2011, there is an increase in the number of children with autism.

Keywords: autism, autism spectrum disorders, classification, environmental impact, frequency of occurrence.

References

- 1 Kanner L. Autistic disturbances of affective contact, *Acta Paedopsychiatrica*, **35**(4), 100–136(1943)
- 2 Bleuler E. *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien* (Minerva, Mutnchen, 1978).
- 3 Asperger H. «Autistic psychopathy» in childhood, Cambridge University Press, 37–92(1991)
- 4 Remshmidt X. *Autizm. Klinicheskie projavlenija, prichiny i lechenie [Autism. Clinical manifestations, causes and treatment]* (Medicine, Moscow, 2003).
- 5 Rapin I., Tuchman R. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis, *Pediatric Clinics of North America*, **55**(5), 1129-46(2008).
- 6 *Psihicheskie rasstrojstva i rasstrojstva povedenija [Mental and behavioural disorders]*. Available at: <http://mkb-10.com/index.php?pid=4429> (accessed: 12.05.2018)
- 7 Nikol'skaja O.S. *Autichnyj rebenok. Puti pomoshhi [Autistic child. Ways of help]* (Terevinph, Moscow, 2014).
- 8 Moriuchi J., Klin A., Jones W. Mechanisms of Diminished Attention to Eyes in Autism, *The American Journal of Psychiatry*, **174**(1), 26-35(2017).
- 9 Lebedinskaja K.S., Nikol'skaja O.S., Baenskaja E.R. *Deti s narushenijami obshhenija: Rannij detskij autizm. [Children with impaired communication: Early childhood autism.]* (Enlightenment, Moscow, 1989).
- 10 Boyd B., McDonough S., Bodfish J. Evidence-Based Behavioral Interventions for Repetitive Behaviors in Autism, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **42**(6), 1236–1248(2012).
- 11 Charman T. The highs and lows of counting autism, *The American Journal of Psychiatry*, (168), 873–875(2011).
- 12 Bogdashina O. *Autizm: opredelenie i diagnostika [Autism: Definition and Diagnosis]* (Lebed', Donetsk, 1999).
- 13 Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting, *Brain Research*, (1380), 42–77(2011)
- 14 Jon Baio. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010, *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, **63**(2), 1-21(2014)
- 15 Brent T., Hershel J.. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004–2010 in children aged 8 years, *BMJ Open*, **3**(10), (2013)
- 16 Cubells J. Prevalence of autism spectrum disorders in China, *Shanghai Archives of Psychiatry*, **25**(3), 176–177(2013)
- 17 *Komitet po statistike Ministerstva nacional'noj jekonomiki. Respubliki Kazahstan [Ministry of national economy of the Republic of Kazakhstan committee on statistics]*. Available at: stat.gov.kz/ (accessed: 27.04.2018)
- 18 *Blagotvoritel'nyj Fond Bulata Utemuratova «Asyl Miras» [Bulat Utemuratov Charity Foundation "Asyl Miras"]*. Available at: <http://autism.asylmiras.org/>
- 19 *Dobrovol'noe obshhestvo «Miloserdie» [Mercy Volunteer society]*. Available at: <http://autimpobedim.kz/>

Сведения об авторах:

Т.Д. Укбаева - Доктор медицинских наук, профессор, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, ул. К. Мунайтпасова 5, Астана, Казахстан.

Д.А. Дюсембекова - Студент 4 курса, специальности биология, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. К. Мунайтпасова 5, Астана, Казахстан.

Т.Д. Укбаева - Doctor of Health Science, professor, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Munajtpasov str, Astana, Kazakhstan.

Д.А. Дюсембекова - 4-year student, specialty - Biology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Munajtpasov str, Astana, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 30.05.2018

**З.Б. Стамгалиева, Б.Б. Ильясова, А.Б. Ділдабек, Ж.Б. Тлеукулова,
Г. С.Мукиянова, А.Ж. Акбасова, Р.Т. Омаров**

*Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан
(E-mail: zukhra.stamgaliyeva@gmail.com, bayansulu.ilyasova@gmail.com)*

Биологическая роль сатиллетного вируса в развитии патогенеза

Аннотация: Современная наука насчитывает огромное количество вирусов. Вирус — это небольшого размера инфекционный агент, который размножается внутри живых клеток других организмов. Вирусы могут заражать все типы форм жизни, от животных и растений до микроорганизмов. Они встречаются почти в каждой экосистеме на Земле.

Вирусы-сатиллеты (англ. Satellite viruses) — субвирусные агенты, неспособные строить капсиды самостоятельно, так как их геномы не содержат все необходимые для этого гены. Для размножения вирусу-сатиллету необходимо заражение клетки-хозяина другим вирусом, после чего вирус-сатиллет, используя белки (ферменты или структурные белки), производимые другим вирусом, заставляет клетку-хозяина создавать свои новые вирионы.

Некоторые вирусы-сатиллеты в процессе размножения частично подавляют производство вирионов другого вируса, являясь по сути сверхпаразитами, за что были названы вирофагами (по аналогии с бактериофагами).

В данной статье представлены результаты, проведенного исследования влияния капсидного белка сатиллетного вируса мозаики проса (Satellite panicum mosaic virus, SPMV) на его системное распространение и взаимодействия с вспомогательным вирусом мозаики проса (panicum mosaic virus, PMV). Работа включает в себя описание взаимоотношений сатиллетных вирусов с хелперными вирусами, способы репликации сатиллетных вирусов, их свойства, биохимия строения и молекулярная биология функций капсидного белка в инфицировании растения. В частности, здесь рассматривался эффект инфицирования растений диким типом и мутантом, с измененным капсидным белком сатиллетного вируса SPMV. Цель работы заключалась в изучении биосинтеза CP вируса SPMV, трансляцию его гена и эффекта от CP и 5'-UTR в заражении SPMV.

Ключевые слова: сатиллетный вирус, вспомогательный вирус, капсидный белок, вирионы, экспрессия белков, дикий тип вируса.

Сатиллетный вирус (satellite panicum mosaic virus [SPMV]) зависит от его вспомогательного вируса (panicum mosaic virus [PMV]) для репликации и распространения в растениях-хозяевах. РНК SPMV кодирует капсидный белок (coat protein [CP]) - 17 кДа, который необходим для образования его 16-нм вирионов. Результаты этого исследования показывают, что в дополнение к экспрессии полноразмерного SPMV CP из 5' стартового кодона AUG, РНК SPMV также экспрессирует С-концевой белок (9,4 кДа) из третьего стартового кодона. Наблюдались различия в растворимости между полноразмерным и С-концевым белками. Субклеточное фракционирование инфицированных растительных тканей показало, что SPMV CP накапливается в цитозоле, мембранных фракциях и фракциях, обогащенных клеточной стенкой. Однако белок 9,4 кДа кофракционирован исключительно с клеточными и мембранными фракциями. Более ранние исследования показали, что 5'-нетранслируемая область (5'-UTR) из нуклеотидов с 63 по 104 ассоциируется с системной инфекцией в растениях проса. Это исследование показывает, что нуклеотидные делеции и инсерции в 5'-UTR плюс одновременное сокращение N-концевой части CP замедляет распространение SPMV в могоаре (foxtail millet), но не в обыкновенном просо. Напротив, экспрессия полноразмерного SPMV CP эффективно компенсировало негативный эффект 5'-UTR делеции в могоаре. Иммунопреципитационные анализы выявили наличие специфического взаимодействия между капсидным белком (CP) SPMV и его вспомогательным вирусом (PMV). Результаты показывают, что SPMV CP имеет несколько биологических функций, включая продвижение сатиллетной вирусной инфекции и движение в растениях проса [1].

Сатиллетные вирусы и нуклеиновые кислоты сатиллетов (сатиллетные РНК и ДНК) представляют собой группу субвирусных молекул нуклеиновой кислоты, которые нуждаются в вспомогательном вирусе для репликации и движения [2,3]. Сатиллетные вирусы отличаются от сатиллетных РНК и сатиллетных ДНК в их способности напрямую транслировать собственный капсидный белок [СР], структурный компонент, необходимый для упаковки РНК через сборку вириона [1]. Сатиллетные вирусы не имеют существенного сходства последовательностей с их вспомогательным вирусом. Однако специфическое распознавание белками, кодируемыми вспомогательным вирусом, такими как репликаза и белки движения, диктует вовлечение действующих элементов в РНК сатиллетного вируса; вторичные структуры в конечном итоге ответственны за такие взаимодействия. На сегодняшний день четыре сатиллетных вируса были охарактеризованы в растениях в специфических отношениях со вспомогательным вирусом [2,3,4]. Сатиллетный вирус в беспозвоночном хозяине недавно был отмечен в коинфекции с вирусом «*Macrobrachium rosenbergii*» [5].

Сатиллетный вирус (satellite panicum mosaic virus [SPMV]) полностью зависит от его вспомогательного вируса (panicum mosaic virus [PMV], род *Panicovirus*, семейства *Tombusviridae*) для репликации, а также локального и системного распространения в растениях [6,7,8]. Нет существенного сходства последовательностей между SPMV и PMV [8]. Вирионы PMV заключают в себе смысловую, одноцепочечную геномную РНК [9,10]. 4,326-нуклеотидная (nt) геномная РНК кодирует шесть открытых рамок считывания [7,8] и является матрицей для экспрессии белков р48 и р112, которые необходимы для репликации PMV и SPMV [11]. СР-26 кДа и три белка (р6.6, р8 и р15) транслируются из полицистронной субгеномной РНК. Эти белки были функционально вовлечены в локальную и системную транслокацию PMV [7]. Смешанные инфекции PMV и SPMV являются синергетическими, вызывая серьезные симптомы на растениях проса, включая застой [6]. 17-кДа СР экспрессируется из 824-нт смысловой, одноцепочечной РНК SPMV [9,10]. СР используется для сборки сферических частиц сатиллетного вируса размером 16 нм [10,12]. Как и ожидалось, SPMV СР имеет высокое сродство к связыванию РНК SPMV [13]. В дополнение к инкапсидации РНК SPMV СР участвует в обострении симптомов в растениях проса [6,14,15]. Капсидный белок также вызывает симптомы на растении *Nicotiana benthamiana* [16], особенность, которая может быть связана с нетрадиционной ролью SPMV СР в регуляции супрессора генного сайленсинга [16]. SPMV СР не является существенным для репликации и системного перемещения РНК сатиллетного вируса в растениях проса [17]. Однако отсутствие СР-экспрессии стимулировало накопление SPMV-дефектных интерферирующих РНК, что указывает на дополнительную роль СР в поддержании целостности РНК SPMV [15]. Несколько цис-активных элементов РНК SPMV необходимы для репликации SPMV и трансляции капсидного белка [17]. В частности, нт 63-104 на 5'-нетранслируемой области (UTR) были связаны с хозяино-специфичным распространением SPMV. Однако удаление этого сегмента уничтожило экспрессию СР дикого типа [17]. Целью этого исследования было изучить трансляцию гена SPMV СР и проанализировать вклад СР и 5'-UTR в инфекции SPMV [1].

Определили, что 5'-UTR делеции имели специфичные для организма эффекты движения, но эти эффекты могли быть нейтрализованы наличием полноразмерного SPMV СР с 17 кДа. Результаты также показали, что РНК SPMV может направлять трансляцию белка 9,4 кДа. Субклеточное фракционирование зараженных растительных тканей показало, что 17 кДа СР накапливается в цитозоле. А белок 9,4 кДа был обнаружен только в клеточных и мембранных фракциях. Было показано, что СР также обладает способностью к специфическому взаимодействию с капсидным белком вспомогательного вируса. Коллективные результаты показывают, что уникальные свойства SPMV СР повышают жизнеспособность сатиллетного вируса, включая его распространение и накопление [1].

Начало трансляции в эукариот регулируется несколькими факторами, включая длину мРНК, 5'-UTR, структуру связи и нуклеотидным окружением старт-кодона AUG [18,19,20,21,22]. В целом, трансляция эукариотической мРНК идет по правилу связывания с первым AUG-кодоном, который гласит, что в большинстве случаев ближайший к 5'-концу кодон AUG и является уникальным сайтом инициации трансляции. (MARILYN KozAK)

Согласно, сканирующей модели инициации трансляции у эукариот, 40s рибосомальная субъединица с ассоциированными факторами связывается с m⁷GpppG кэпом на 5'-конце мРНК и затем продвигается по 3' направлению вдоль цепи до тех пор, пока не встретится с первым AUG-кодоном. В этот момент, фактор инициации трансляции 2 (eIF2) сопровождает комплекс тРНК-Met к кодону AUG, связывает с 60s рибосомальной субъединицей и начинается синтез полипептидной цепи. (S. P. Dinesh-Kumar and W. Allen Miller)

Однако, описаны случаи, отличающиеся от данной модели, когда кодон AUG находится в субоптимальном контексте (окружении), инициация трансляции может так же начаться со второго кодона AUG, тем самым синтезируется два белка [23]. Сообщалось о том, что как клеточные, так и вирусные мРНК продуцируют два отдельно иницированных белка с помощью контекстно-зависимого пути сканирования [24]. Результаты работы (1-Омаров) показывают, что ген капсидного белка (CP) вируса SPMV направляет трансляцию белка с первого (AUG1) и третьего (AUG3) стартовых кодонов, которые оба находятся в одной и той же трансляционной рамке считывания. Нуклеотидная последовательность, окружающая AUG1 (CUCUGAUGG), является субоптимальной; оптимальным контекстом последовательности для инициации трансляции является GCCRCCAUGG, где R – это пурин.

Результаты экспериментальных работ показывают, что области богатые G-нуклеотидами, расположенные непосредственно выше и ниже от AUG2, способны направлять рибосому сканировать до кодона AUG3. Хотя работы проводились *in planta*, тем не менее AUG3-кодированный белок был слабо транслирован *in vitro*. С-терминальный конец капсидного белка SPMV вызывает тяжелую симптоматику зараженного растения проса [15]. В общей сложности, результаты данного исследования показали, что отсутствие экспрессии С-терминального продукта массой 9,4 кДа, в случае мутанта SPMV/UAA-234, приводило к легкой мозаике на растениях проса по сравнению с SPMV/U-91 и диким типом SPMV, экспрессирующие С-конец, которые вызывали тяжелую симптоматику в растениях. Это может также указывать на отдельную роль усеченного CP белка с массой 9,4 кДа в SPMV-ассоциированной модуляции симптомов. Более того, это явление может быть следствием биохимических свойств С-концевой части SPMV CP, поскольку белок 9,4 кДа, связан исключительно с обогащенной клеточной стенкой и мембраной фракцией PMV+SPMV-инфицированных растений. Искажение мембраны клетки-хозяина может играть ключевую роль в механизме сильной индукции симптомов, связанной с заражением и PMV и SPMV, по сравнению с образованием легкой мозаики, связанной с инфекцией только PMV. Более подробные исследования по субклеточной локализации белка необходимы, чтобы точно определить механизм опосредованной SPMV CP-модуляции симптомов на растениях-хозяинах проса [1].

Недавние исследования указывают на то, что сатиллет вируса *Macrobrachium rosenbergii* – нодавирус, который поражает пресноводные креветки, транслирует два белка, CP массой 17-кДа и N-терминальный усеченный белок массой 16-кДа [5], с его одноцепочечного, смыслового РНК-генома. Хотя биологическая значимость этого явления остается неясной, Видада и Бонами (Widada and Bonami) [5] отметили, что N-концевой домен всех белков капсидного белка сатиллетного вируса имеет общий мотив, содержащий гидрофильные аминокислоты и положительно заряженный аргинин. Это наблюдение, наряду с данными, представленными в настоящей работе, предполагает, что N-концевой домен CP облегчает растворимость белка и, как результат, локализуется в цитоплазме, где собираются вирионы.

В дополнение к функции сборке вирионов капсидные белки могут способствовать другим вирус-ассоциированным биологическим функциям, в том числе и репликация, модуляция симптомов, движение от клетки в клетку (cell to cell movement) и системное заражение [25,26,27]. Например, капсидный белок мозаичный вирус костра (Brome mosaic virus) необходим для системного и межклеточного передвижения, что является специфичным для определенного хозяина [28,29,30]. Капсидный белок родственного вируса мозаичной пятнистости коровьего гороха (Cowpea chlorotic mottle virus) не связан с его межклеточным передвижением [31]. Тем не менее, капсидный белок CSMV вируса имеет важное значение для системного распространения, несмотря на отсутствие образования вирионов. Палочкообразные вирусы, такие как вирус картофеля X и вирус некротического пожелтения жилок свёклы

[32], также нуждаются в функциональном капсидном белке для системного распространения в растениях.

Представленные в этой статье данные показывают, что капсидный белок SPMV облегчает системное распространение этого сатиллетного вируса. Подавление трансляции СР в мутантах, с измененными рамками считывания и делецией, значительно уменьшало накопление молекул РНК SPMV в верхних, неинкулированных листьях растений. Более того, также было указано, что капсидный белок SPMV в сочетании с небольшой частью 5'-UTR облегчает системное накопление молекул РНК вируса SPMV. Субклеточное кофракционирование капсидного белка SPMV на мембранные фракции и фракции, обогащенные клеточной стенкой предполагает функциональное участие белка в системном распространении сатиллетного вируса [1].

Остается решить, почему в проростках могоара экспрессия N-концевого домена капсидного белка вируса SPMV компенсировала делеции и вставки нуклеотидов в позиции 5'-UTR, тогда как в просо те же мутации не нарушали системного распространения SPMV независимо от наличия капсидного белка. Взаимодействие с вирусной РНК является еще одним характерным биохимическим признаком, связанным транспортным белком вирусов, который так же сообщался как капсидный белок. Возможно, системное распространение SPMV в растениях могоара требует взаимодействия между 5'-UTR и N-терминальным доменом капсидного белка. Напротив, отсутствие такого взаимодействия в просо может быть обеспечено еще неидентифицированным хостом, биохимическими и физиологическими факторами [1].

Альтернативно (или дополнительно) компенсаторный эффект СР на системное распространение SPMV в могоаре может включать специфическое СР-взаимодействие с капсидным белком вспомогательного-вируса (PMV), тогда как такое взаимодействие не является существенным для системного перемещения в растениях. В подтверждение этой гипотезы были получены данные о ко-преципитации капсидного белка PMV с использованием антисыворотки к СР SPMV, которая наблюдалась, исключительно, когда полноразмерный капсидный белок SPMV был экспрессирован в инфицированных растениях. Отсутствие взаимодействия между укороченным белком SPMV с массой в 9.4-кДа и капсидным белком PMV может объяснять эффект уменьшения количества молекул РНК SPMV в верхних листьях просо и лишайника, инфицированных мутантами SPMV/AUC по сравнению с диким типом. СР дикого типа может также защищать РНК от деградации посредством эффективной упаковки РНК и образования вирионов. В целом, механизм хост-специфического системного заражения SPMV, вероятно, включает в себя сложное кросс-специфическое взаимодействие между РНК SPMV, факторами хозяина и транспортными белками хелперного вируса. РНК SPMV может направлять синтез N-терминальных усеченных белков в качестве дополнительных факторов для усиления активности SPMV, включая репликацию и передвижение, с помощью направления молекул РНК на клеточную стенку и мембраны [1].

Таким образом, результаты исследования показывают, что многофункциональные особенности капсидного белка SPMV необходимы для поддержания его устойчивости при помощи хелперного вируса PMV в растении-хозяине. Определенные ассоциации между капсидными белками PMV и SPMV свидетельствуют о том, что между сатиллетным вирусом и вспомогательным вирусом в растении происходят важные молекулярные взаимодействия. Следует отметить, что ранее документированная картина субклеточной локализации капсидного белка PMV поразительно похожа на результаты, представленные в данном исследовании на фракционирование капсидного белка SPMV на субклеточном уровне [7].

Список литературы

- 1 Rustem T. Omarov, Dong Qi, and Karen-Beth G. Scholthof. The Capsid Protein of Satellite Panicum Mosaic Virus Contributes to Systemic Invasion and Interacts with Its Helper Virus // *Journal of virology* - 2005. – Vol. 79. №15. – P. 9756 – 9764.
- 2 Scholthof, K.-B. G., R. W. Jones, and A. O. Jackson. Biology and structure of plant satellite viruses activated by icosahedral helper viruses. –M.: *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 1999. – 123-143 pp.
- 3 Simon, A. E., M. J. Roossinck, and Z. Havelda. Plant virus satellite and defective interfering RNAs: new paradigms for a new century // *Annu. Rev. Phytopathol.* - 2004. – Vol. 42. № 42. – P. 415-437.
- 4 Dodds, J. A. Satellite tobacco mosaic virus // *Annu. Rev. Phytopathol.* -1998. – Vol. 36. № 36. – P. 295-310.

- 5 Widada, J. S., and J. R. Bonami. Characteristics of the monocistronic genome of extra small virus, a virus-like particle associated with *Macrobrachium rosenbergii* nodavirus: possible candidate for a new species of satellite virus // J. Gen. Virol. - 2004. - Vol. 85. № 3. - P. 643-646.
- 6 Scholthof, K.-B. G. A synergism induced by satellite panicum mosaic virus // Mol. Plant-Microbe Interact. - 1999. - Vol. 12. № 2. - P. 163-166.
- 7 Turina, M., B. Desvoyes, and K.-B. G. Scholthof. A gene cluster encoded by panicum mosaic virus is associated with virus movement // Virology. - 2000. - Vol. 266. № 1. - P. 120-128.
- 8 Turina, M., M. Maruoka, J. Monis, A. O. Jackson, and K.-B. G. Scholthof. Nucleotide sequence and infectivity of a full-length cDNA clone of panicum mosaic virus // Virology. - 1998. - Vol. 241. № 1. - P. 141-155.
- 9 Buzen, F. G., C. L. Niblett, G. R. Hooper, J. Hubbard, and M. A. Newman. Further characterization of panicum mosaic virus and its associated satellite virus. M.: AGRIS, 2012. - 28 p.
- 10 Masuta, C., D. Zuidema, B. G. Hunter, L. A. Heaton, D. S. Sopher, and A. O. Jackson. Analysis of the genome of satellite panicum mosaic virus // Virology. - 1987. - Vol. 159. № 2. - P. 329-338.
- 11 Batten, J. S. Replication and translation of panicum mosaic virus. M.: Texas A&M University, College Station, 2004. - 230 p.
- 12 Qiu, W., and K.-B. G. Scholthof. In vitro- and in vivo-generated defective RNAs of satellite panicum mosaic virus define *cis*-acting RNA elements required for replication and movement // J. Virol. - 2000. - Vol. 74. № 5. - P. 2247-2254.
- 13 Desvoyes, B., and K.-B. G. Scholthof. RNA:protein interactions associated with satellites of panicum mosaic virus // FEBS Lett. - 2000. - Vol. 485. № 1. - P. 25-28.
- 14 Qiu, W. P., and K.-B. G. Scholthof. Defective interfering RNAs of a satellite virus // J. Virol. - 2001. - Vol. 75. № 11. - P. 5429-5432.
- 15 Qiu, W. P., and K.-B. G. Scholthof. Genetic identification of multiple biological roles associated with the capsid protein of satellite panicum mosaic virus // Mol. Plant-Microbe Interact. - 2001. - Vol. 14. № 1. - P. 21-30.
- 16 Qiu, W., and K.-B. G. Scholthof. Satellite panicum mosaic virus capsid protein elicits symptoms on a nonhost plant and interferes with a suppressor of virus-induced gene silencing // Mol. Plant-Microbe Interact. - 2004. - Vol. 17. № 3. - P. 263-271.
- 17 Qiu, W., and K.-B. G. Scholthof. 2000. In vitro- and in vivo-generated defective RNAs of satellite panicum mosaic virus define *cis*-acting RNA elements required for replication and movement // Journal of virology - 2000. - Vol. 74. № 5. - P. 2247-2254.
- 18 Dinesh-Kumar, S. P., and W. A. Miller. 1993. Control of start codon choice on a plant viral RNA encoding overlapping genes // The Plant Cell - 1993. - Vol. 5. № 6. - P. 679-692.
- 19 Hinton, T. M., F. Li, and B. S. Crabb. 2000. Internal ribosomal entry site-mediated translation initiation in equine rhinitis A virus: similarities to and differences from that of foot-and-mouth disease virus // Journal of virology. - 2000. - Vol. 74. № 24. - P. 11708-11716. [in Russian]
- 20 Kozak, M. 1995. Adherence to the first-AUG rule when a second AUG codon follows closely upon the first // Proc. Nati. Acad. Sci. USA - 1995. - Vol. 92. № 7. - P. 2662-2666.
- 21 Liu, J., G. Prolla, A. Rostagno, R. Chiarle, H. Feiner, and G. Inghirami. 2000. Initiation of translation from a downstream in-frame AUG codon on BRCA1 can generate the novel isoform protein DeltaBRCA1(17aa) // Oncogene -2000. - Vol. 19. № 23. - P. 2767-2773.
- 22 Slusher, L. B., E. C. Gillman, N. C. Martin, and A. K. Hopper. 1991. mRNA leader length and initiation codon context determine alternative AUG selection for the yeast gene MOD5 // Proc. Nati. Acad. Sci. USA - 1991. - Vol. 88. № 21. - P. 9789-9793.
- 23 Kozak, M. 1996. Interpreting cDNA sequences: some insights from studies on translation // Mamm. Genome - 1993. - Vol. 7. № 8. - P. 563-574.
- 24 Kozak, M. 2002. Pushing the limits of the scanning mechanism for initiation of translation. // Gene - 2002. - Vol. 299. №1-2 - P.1-34.
- 25 Callaway, A., D. Giesman-Cookmeyer, E. T. Gillock, T. L. Sit, and S. A. Lommel. 2001. The multifunctional capsid proteins of plant RNA viruses // Annual Review of Phytopathology - 2001. - Vol. 39. № 12. - P.419-460.
- 26 Guogas, L. M., D. J. Filman, J. M. Hogle, and L. Gehrke. 2004. Cofolding organizes alfalfa mosaic virus RNA and coat protein for replication // Science -2004.- Vol. 306. № 5704 -P.2108-2111.
- 27 Vaewhongs, A. A., and S. A. Lommel. 1995. Virion formation is required for the long-distance movement of red clover necrotic mosaic virus in movement protein transgenic plants // Virology -1995.- Vol. 212. № 2.-P.607-613.
- 28 Flasiniski, S., A. Dzianott, S. Pratt, and J. J. Bujarski. 1995. Mutational analysis of the coat protein gene of brome mosaic virus: effects on replication and movement in barley and in *Chenopodium hybridum* // Molecular Plant-Microbe Interactions -1995.- Vol. 8. №1.-P.23-31.
- 29 Okinaka, Y., K. Mise, E. Suzuki, T. Okuno, and I. Furusawa. 2001. The C terminus of brome mosaic virus coat protein controls viral cell-to-cell and long-distance movement // Journal of Virology -2001.- Vol. 75. № 11.- P.5385-5390.
- 30 Schmitz, I., and A. L. N. Rao. 1996. Molecular studies on bromovirus capsid protein I. Characterization of cell-to-cell movement-defective RNA3 variants of brome mosaic virus // Virology -1996.- Vol. 226. № 2. - P. 281-293.
- 31 Rao, A. L. 1997. Molecular studies on bromovirus capsid protein. III. Analysis of cell-to-cell movement competence of coat protein defective variants of cowpea chlorotic mottle virus // Virology -1997.- Vol. 232. № 2. - P.385-395.

32 Quillet, L., H. Guillely, G. Jonard, and K. Richards. 1989. In vitro synthesis of biologically active beet necrotic yellow vein virus RNA // Virology –1989.— Vol. 172. № 1.– P.293-301.

З.Б. Стамғалиева, Б.Б. Ильясова, А.Б. Ділдабек, Ж.Б. Тлеуқұлова, Г.С. Мукиянова, А.Ж. Ақбасова, Р.Т. Омаров

Л. Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

Патогенезді дамытуда сатиллеттердің вирусының биологиялық рөлі

Аннотация: Қазіргі ғылымда көптеген вирустар бар. Вирус - бұл басқа ағзалардың тірі жасушаларында көбейетін шағын мөлшердегі жұқпалы агент. Вирустар жануарлар мен өсімдіктерден микроорганизмдерге дейінгі барлық тіршілік нысандарын жұқтыруы мүмкін. Олар жердегі әрбір дерлік экожүйеде кездеседі.

Сатиллет вирустар (Satellite viruses) өздерінің капсидтерін құруға қабілетсіз субвиральді агенттер болып табылады, өйткені олардың геномдары осы үшін барлық қажетті гендерді қамтымайды. Вирустарды сатиллетке көбейту үшін басқа вируспен хирургиялық клеткадан зарарсыздандыру керек, содан кейін басқа вирус шығаратын белоктар (ферменттер немесе құрылымдық ақуыздар) қолданатын вирустық сатиллет хостердің жаңа вириондарын құруға себеп болады.

Осы мақалада сатиллетті вирустың капсидті ақуызының жүйелік таралуы мен қатар мозаик прос вирусының көмекшісімен өзара әрекеттесуі жайлы зерттеу нәтижесі келтірілген. Бұл жұмыс өсімдікті инфекциялау кезіндегі капсидті ақуыздың қалыптасу биохимиясы және молекулярлық биология функциялары мен қатар, сатиллетті вирустардың желперлі вирустармен ара-қатынасы, сатиллетті вирустардың репликациялану жолдары және олардың ерекшеліктері туралы сипатамадан тұрады. Атап айтқанда, мұнда, мутантты және жабайы типті SPMV сатиллетті вирусының өзгертілген капсидті ақуызы кезіндегі өсімдіктердің инфекциялану әсері қарастырылады. Жұмыстың мақсаты SPMV вирусының CP биосинтезі, SPMV вирусының CP және 5'-UTR ден инфекциялану кезіндегі әсері мен оның геніне трансляциясын зерттеу болды.

Түйін сөздер: сатиллитикалық вирус, көмекші вирус, капсидті ақуыз, вириондар, ақуызды білдіру, вирустың жабайы түрі.

Z.B. Stamgalieva, B.B. Piyasova, A.B. Dildabek, Z.B. Tleukulova, G.S. Mukiyanova, A.Z. Akbasova, R.T. Omarov

L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

Biological role of the satellite virus in the development of pathogenesis

Abstract: Modern science has a huge number of viruses. A virus is a small-sized infectious agent that multiplies within the living cells of other organisms. Viruses can infect all types of life forms, from animals and plants to microorganisms. They are found in almost every ecosystem on Earth.

Satellite viruses are subviral agents that are unable to build capsids on their own, their genomes do not contain all the necessary genes for this. To multiply the virus-satellite it is necessary to infect the host cell with another virus, after which the virus-satellite, using proteins (enzymes or structural proteins) produced by another virus, causes the host cell to create its new virions. Some virus-satellites in the process of reproduction partially suppress the production of virions of another virus, being in fact super-parasites, for which they were called virosophagi (by analogy with bacteriophages). This article presents the results of a study of the effect of the capsid protein of the satellite panicum mosaic virus (SPMV) on its systemic distribution and interaction with panicum mosaic virus (PMV).

The work includes a description of the relationship between satellite viruses with helper viruses, methods of replication of satellite viruses, their properties, the biochemistry of the structure, and the molecular biology of capsid protein functions in plant infection. In particular, the effect of infection of plants with a wild type and a mutant, with a modified capsid protein of the SPMV, was considered here. The aim of the study was to study the biosynthesis of CP of SPMV, the translation of its gene and the effect of CP and 5'-UTR in the infection of SPMV.

Keywords: satellite virus, helper virus, capsid protein, virions, protein expression, wild type of virus.

References

- 1 Rustem T. Omarov, Dong Qi, and Karen-Beth G. Scholthof. Kapsidnyj belok (SPMV) sposobstvuet sistemnomu vtorzheniju i vzaimodejstvuet s virusom-pomoshnikom [The Capsid Protein of Satellite Panicum Mosaic Virus Contributes to Systemic Invasion and Interacts with Its Helper Virus], Zhurnal virusologii [Journal of virology], **79** (15), 9756 – 9764 (2005). [in Russian]
- 2 Scholthof, K.-B. G., R. W. Jones, and A. O. Jackson. Biologija i struktura rastitel'nyh sputnikovyh virusov, aktivirovannyh ikosajedricheskimi vspomogatel'nymi virusami [Biology and structure of plant satellite viruses activated by icosahedral helper viruses] (Curr. Top. Microbiol. Immunol., Texas, 1999).
- 3 Simon, A. E., M. J. Roossinck, and Z. Havelda. Rastitel'nyj virus satillet i defektnye interferirujushhie RNK: novye paradigmy novogo veka [Plant virus satellite and defective interfering RNAs: new paradigms for a new century], Ezhegodnyj obzor fitopatologii [Annu. Rev. Phytopathol.], **42** (42), 415-437 (2004). [in Russian]
- 4 Dodds, J. A. Satil. tabachnyj mozaichnyj virus [Satellite tobacco mosaic virus], Ezhegodnyj obzor fitopatologii [Annu. Rev. Phytopathol.], **36** (36), 295-310 (1998). [in Russian]
- 5 Widada, J. S., and J. R. Bonami. Harakteristiki monocistronnogo genoma sverhmalogo virusa, virusopodobnoj chasticy, svjazannoju s *Macrobrachium rosenbergii*: vozmozhnyj kandidat na novyj vid satilletnogo virusa [Characteristics of the monocistronic genome of extra small virus, a virus-like particle associated with *Macrobrachium*

- rosenbergii* nodavirus: possible candidate for a new species of satellite virus], Zhurnal obshej virusologii [J. Gen. Virol.], **85** (3), 643-646 (2004). [in Russian]
- 6 Scholthof, K.-B. G. Sinergizm, vyzvannyj SPMV [A synergism induced by satellite panicum mosaic virus], Molekuljarnye vzaimodejstvija rastenij i mikrobov [Mol. Plant-Microbe Interact.], **12** (2), 163-166 (1999). [in Russian]
 - 7 Turina, M., B. Desvoyes, and K.-B. G. Scholthof. Klaster genov, kodiruemyj PMV, svjazan s dvizheniem virusa [A gene cluster encoded by panicum mosaic virus is associated with virus movement], Virusologija [Virology], **266** (1), 120-128 (2000). [in Russian]
 - 8 Turina, M., M. Maruoka, J. Monis, A. O. Jackson, and K.-B. G. Scholthof. Nukleotidnaja posledovatel'nost' i infekcionnost' polnorazmernogo kDNK-klona PMV [Nucleotide sequence and infectivity of a full-length cDNA clone of panicum mosaic virus], Virusologija [Virology], **241** (1), 141-155 (1998). [in Russian]
 - 9 Buzen, F. G., C. L. Niblett, G. R. Hooper, J. Hubbard, and M. A. Newman. Dal'nejshaja harakteristika PMV i svjazannogo s nim satiljetnogo virusa [Further characterization of panicum mosaic virus and its associated satellite virus] (AGRI, USA, 2012).
 - 10 Masuta, C., D. Zuidema, B. G. Hunter, L. A. Heaton, D. S. Sopher, and A. O. Jackson. Analiz genoma SPMV [Analysis of the genome of satellite panicum mosaic virus], Virusologija [Virology], **159** (2), 329-338 (1987). [in Russian]
 - 11 Batten, J. S. Replikacija i transljacija PMV [Replication and translation of panicum mosaic virus] (A&M University, College Station, Texas, 2004).
 - 12 Qiu, W., and K.-B. G. Scholthof. V in vitro i in vivo defektnyh RNK SPMV opredeleny cis-dejstvujushhie RNK-jelementy, neobhodimye dlja replikacii i dvizhenija [In vitro- and in vivo-generated defective RNAs of satellite panicum mosaic virus define cis-acting RNA elements required for replication and movement], Zhurnal virusologii [J. Virol.], **74** (5), 2247-2254 (2000). [in Russian]
 - 13 Desvoyes, B., and K.-B. G. Scholthof. RNK: proteinovye vzaimodejstvija, svjazannye s satiljetami PMV [RNA:protein interactions associated with satellites of panicum mosaic virus], FEBS PRESS nauchnye publikacii uchenyh [FEBS PRESS science publishing by scientists], **485** (1), 25-28 (2000). [in Russian]
 - 14 Qiu, W. P., and K.-B. G. Scholthof. Defektnye interferirujushhie RNK satiljetov [Defective interfering RNAs of a satellite virus], Zhurnal virusologii [J. Virol.], **75** (11), 5429-5432 (2001). [in Russian]
 - 15 Qiu, W. P., and K.-B. G. Scholthof. Geneticheskaja identifikacija mnozhestvennyh biologicheskikh rolej, svjazannyh s kapsidnym belkom SPMV [Genetic identification of multiple biological roles associated with the capsid protein of satellite panicum mosaic virus], Molekuljarnye vzaimodejstvija rastenij i mikrobov [Mol. Plant-Microbe Interact.], **14** (1), 21-30 (2001). [in Russian]
 - 16 Qiu, W., and K.-B. G. Scholthof. SPMV Capsid Protein vyjavljaet simptomy na Nonhost Plant i vmeshivaetsja s supressorom virus-inducirovannogo gennogo saj lensinga [Satellite panicum mosaic virus capsid protein elicits symptoms on a nonhost plant and interferes with a suppressor of virus-induced gene silencing], Molekuljarnye vzaimodejstvija rastenij i mikrobov [Mol. Plant-Microbe Interact.], **17** (3), 263-271 (2004). [in Russian]
 - 17 Cju V. i Shol'tof K.-B. G. Proizvodnye in vitro- i in vivo defektnye RNK virusa mozaiki prosa opredelajut cis-aktivnye RNK-jelementy, neobhodimye dlja replikacii i peredvizhenija [In vitro- and in vivo-generated defective RNAs of satellite panicum mosaic virus define cis-acting RNA elements required for replication and movement], Zhurnal virusologii [Journal of virology], **74** (5), 2247-2254 (2000). [in Russian]
 - 18 Dinesh-Kumar, S. P., I Miller W. A. Kontrol' vybora startovogo kodona na rastitel'noj virusnoj RNK, kodirujushhej perekryvajushiesja geny [Control of start codon choice on a plant viral RNA encoding overlapping genes], Kletki rastenij [The Plant Cell], **5** (6), 679-692 (1993). [in Russian]
 - 19 Hinton, T. M., Li F., and Krabb B. S. Vnutrennjaja iniciacija ribosomal'nogo vhoda, oposredovannogo iniciaciej transljaciji v viruse loshadinogo rinita: shodstva i otlichija ot virusa jashhura [Internal ribosomal entry site-mediated translation initiation in equine rhinitis A virus: similarities to and differences from that of foot-and-mouth disease virus], Zhurnal Virusologii [Journal of virology], **74** (24), 11708-11716 (2000). [in Russian]
 - 20 Kozak, M. Sobljudenie pravila pervogo AUG, kogda vtoroj kodon AUG sleduet za pervym [Adherence to the first-AUG rule when a second AUG codon follows closely upon the first], Trudy Nacional'noj akademii nauk, SShA [Proc. Nati. Acad. Sci. USA], **92** (7), 2662-2666 (1995). [in Russian]
 - 21 Liu, J., Prolla G., Rostagno A., Chiarle R., Feiner H., i Inghirami G. Inicirovanie transljaciji iz nishodjashhego vnutrikadrovogo kodona AUG na BRCA1 mozhet generirovat' novuju izoformu belka DeltaBRCA1 (17aa) [Initiation of translation from a downstream in-frame AUG codon on BRCA1 can generate the novel isoform protein DeltaBRCA1(17aa)], Onkogeni [Oncogene], **19** (23), 2767-2773 (2000). [in Russian]
 - 22 Slusher, L. B., Gillman E. C., Martin N. C., i Hopper A. K. Dlina napravljajushhej cepi mRNK i kontekst iniciacii kodona opredelajut al'ternativnyj vybor AUG dlja drozhzhevoogo gena MOD5 [mRNA leader length and initiation codon context determine alternative AUG selection for the yeast gene MOD5], Trudy Nacional'noj akademii nauk, SShA [Proc. Nati. Acad. Sci. USA], **88** (21), 9789-9793 (1991). [in Russian]
 - 23 Kozak, M. Interpretacija posledovatel'nostej kDNK: nekotorye svedenija iz issledovanij po transljaciji [Interpreting cDNA sequences: some insights from studies on translation], Genom mlekopitajushchih [Mamm. Genome], **7** (8), 563-574 (1993). [in Russian]
 - 24 Kozak, M. Nazhatiye granits mekhanizma skanirovaniya dlya initsirovaniya translyacii [Pushing the limits of the scanning mechanism for initiation of translation], Gen [Gene], **299** (1-2), 1-34 (2002). [in Russian]

- 25 Callaway, A., Giesman-Cookmeyer D., Gillock E. T., Sit T. L., i Lommel S. A. Multifunctional'nye kapsidnye belki rastitel'nyh RNK-virusov [The multifunctional capsid proteins of plant RNA viruses], *Ezhegodnyj obzor fitopatologii* [Annual Review of Phytopathology], **39** (12), 419-460 (2001). [in Russian]
- 26 Guogas L. M., Filman D. J., Hogle J. M., i Gehrke L. Cofolding organizuet RNK virusa mozaiki ljucerny i belok obolochki dlja replikacii [Cofolding organizes alfalfa mosaic virus RNA and coat protein for replication], *Nauka* [Science], **306** (5704), 2108-2111 (2004). [in Russian]
- 27 Vaewhongs, A. A., i Lommel S. A. Formirovanie virionov trebuetsja dlja dvizhenija na dal'nie rasstojanija virusa nekroticheskoj mozaiki krasnogo klevera v transportnyh belkah transgennyh rastenij [Virion formation is required for the long-distance movement of red clover necrotic mosaic virus in movement protein transgenic plants], *Virusologiya* [Virology], **212** (2), 607-613 (1995). [in Russian]
- 28 Flasiniski, S., Dzanott A., Pratt S., and Bujarski J. J. Mutacionnyj analiz gena belka obolochki virusa mol'noj mozaiki: vlijanie na replikaciju i dvizhenie v jachmene i v gibride Chenopodium [Mutational analysis of the coat protein gene of brome mosaic virus: effects on replication and movement in barley and in Chenopodium hybridum], *Molekuljarnye vzaimodejstvija rastenij i mikrobov* [Molecular Plant-Microbe Interactions], **8** (1), 23-31 (1995). [in Russian]
- 29 Okinaka, Y., Mise K., Suzuki E., Okuno T., and Furusawa I. S-konec belkovogo sloja virusa brom-mozaiki kontroliruet virusnuju svjaz' mezhdu kletkami i dal'nim dvizheniem [The C terminus of brome mosaic virus coat protein controls viral cell-to-cell and long-distance movement], *Zhurnal Virusologii* [Journal of virology], **75** (11), 5385-5390 (2001). [in Russian]
- 30 Schmitz, I., i Rao A. L. N. Molekuljarnye issledovanija kapsidnogo belka bromovirusa I. Harakteristika defektnyh po mezhkletochnomu peredvizheniju RNK3 variantov mozaichnogo bromovirusa [Molecular studies on bromovirus capsid protein I. Characterization of cell-to-cell movement-defective RNA3 variants of brome mosaic virus], *Virusologiya* [Virology], **226** (2), 281-293 (1996). [in Russian]
- 31 Rao, A. L. Molekuljarnye issledovanija na belke kapsida bromovirusa. III. Analiz kompetentnosti dvizhenija kletok-kletke defektov belka obolochki belka virusa hlortipicheskogo virusa vigny [Molecular studies on bromovirus capsid protein. III. Analysis of cell-to-cell movement competence of coat protein defective variants of cowpea chlorotic mottle virus], *Virusologiya* [Virology], **232** (2), 385-395 (1997). [in Russian]
- 32 Quillet, L., Guillet H., Jonard G., and Richards K. Sintez in vitro biologicheski aktivnoj svekly nekroticheskoj zheltoj zhil'noj virusnoj RNK [In vitro synthesis of biologically active beet necrotic yellow vein virus RNA], *Virusologiya* [Virology], **172** (1), 293-301 (1989). [in Russian]

Сведения об авторах:

Стамгалиева З. Б. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің төртінші курс студенті, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Ильасова Б. Б. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің төртінші курс студенті, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Дилдабек А. Б. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің төртінші курс студенті, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Тлеужұлова Ж. Б. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің «Биотехнология және микробиология» кафедрасының оқытушысы, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Мукиязова Г.С. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің «Биотехнология және микробиология» кафедрасының оқытушысы, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Ақбасова А. Ж. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің «Биотехнология және микробиология» кафедрасының аға оқытушысы, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Омаров Р.Т. - Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің «Биотехнология және микробиология» кафедрасының меңгерушісі, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан 13 (ғимарат 3, ЦИСИ), Астана, Қазақстан.

Stamgalieva Z.B. - a student of the 4th course of the L. N. Gumilev Eurasian National University, L. N. Gumilev Eurasian National University, st. Kazhimukana, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Ilyasova B.B. - a student of the 4th course of the L. N. Gumilev Eurasian National University, L. N. Gumilev Eurasian National University, st. Kazhimukana, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Dildabek A.B. - a student of the 4th course of the L. N. Gumilev Eurasian National University, L. N. Gumilev Eurasian National University, st. Kazhimukana, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Tleukulova Z. B. - Teacher of the Department of "Biotechnology and Microbiology" of the L.N.Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukana, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Mukiyanova G.S. - Teacher of the Department of "Biotechnology and Microbiology" of the L.N.Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukana, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Akbasova A.Z. - The senior teacher of the Department of "Biotechnology and Microbiology" of the L.N.Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukana, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Omarov R. T. - Head of the Department "Biotechnology and Microbiology" of the L.N.Gumilyov Eurasian National University, st. Kazhimukana, 13, building 3 (CISI), Astana, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 29.04.2018

A.Sekenova¹, V.Ogay²

¹ L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

² Stem Cell Laboratory, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan
(E-mail: ¹ a.sekenova@gmail.com)

Role of mesenchymal stem cells in the regulation of immune response

Abstract: Mesenchymal stem cells are used due to their inherent immunoregulatory properties in the treatment of many immune diseases. Currently, mechanisms of their therapeutic effect are under active investigation, and for their proper application, an obvious understanding of the interaction of MSCs with immune cells is necessary.

This review is intended to examine the current progress in the mechanisms of interaction of MSCs with immune cells and how they correlate with the immune response in both animal models and in clinical trials.

Keywords: Mesenchymal stem cells, immunomodulation, immunosuppression, preclinical studies, clinical trials.

MSCs are a heterogeneous fibroblast-like cell population that can be isolated from nearly all human tissues and organs, such as bone marrow, adipose tissue, synovial membrane, skeletal muscle, umbilical cord, etc. MSCs are usually characterized by the presence of positive expression of such markers as CD29, CD44, CD54, CD73, CD90, CD105, CD166, and Stro-1, and the negative expression of specific antigens such as CD34, CD45, CD14 or CD11b, CD79 or CD19 and HLA- DR [4]. For the first time, a clonogenic potential of MSCs was identified by Friedenstein [2], and a first clinical trial using MSCs was completed in 1995. [3]. Since this decade, clinical applications of MSCs have been performed by many research groups, and currently, most of them are at the stage of studying a biocompatibility. A number of studies are characterizing the important advantages of MSCs, such as regenerative properties, easy cultivation, and high proliferation in *in vitro* culture. MSCs have attracted the attention of scientists and clinicians due to their multilineage differentiation potential, low immunogenicity and active participation in tissue repair and regeneration after migration to the site of tissue injury [17]. When stimulated by definite signals, MSCs are capable for differentiating into a number of specialized cell types, such as adipocytes, chondrocytes, osteoblasts, and, less frequently, endothelial cells and cardiomyocytes [18]. Moreover, recent studies have shown that MSCs possess strong immunosuppression and immunomodulatory properties that are mediating both by the cell to a cell contact and production of several signaling factors. Indeed, it has been shown that MSCs are able to inhibit the activation of DCs, pro-inflammatory M1-like macrophages, natural killers, T, and B cells, and induce the generation of immune cells with anti-inflammatory phenotypes [19]. It was found that the immunomodulatory effect of MSCs was realized through the production of growth factors, cytokines, and mediators of angiogenesis by a paracrine mechanism. Importantly, MSCs produce a transforming growth factor β (TGF- β), a hepatocyte growth factor (HGF), a prostaglandin E2 (PGE2), a soluble protein form HLA-G5, an indolamine-2,3-dioxygenase (IDO), an inducible nitric oxide synthase (iNOS), etc. [20]. These remarkable features of MSCs have attracted considerable interest for the future uses them for the treatment of autoimmune, inflammatory diseases and transplantation conditions. This paper focuses on how MSCs interact with immune cells and how it affected on the regulation of immune responses.

Mechanisms of interactions of MSCs with immune cells. A number of studies have examined various treatment approaches to the treatment of inflammation in the host organism, and the main problem was to find an effective way to eliminate the pathogen of inflammation and to reduce the consequences of the disease in order to prevent its further progression. As a rule, in the beginning, the innate immune system of the organism provides first protection in response to infection or trauma which caused damage to cells and tissues. In addition, depending on the nature of the damage, together with the innate immune response, the adaptive immune response is activated in the following stages.

In the first stage, after the cells and tissue were infected or damaged, cytokines are released by activated macrophages and mast cells, in particular, the colony-stimulating factor (CSF). These cytokines then promote the release of granulocytes and monocytes from the bone marrow. Along with this, under the influence of other types of cytokines with the function of increasing the expression of adhesion molecules, immune cells are localized near the endothelium of the site of infection/damage. At the same time, a structure, permeability and elasticity of vascular tone and integrity of the endothelial layer changes in response to cytokines, known as chemokines.

In the second stage, immune cells stimulate a phagocytosis (by opsonins) by recognizing specific receptors or by binding of the proteins of antibody or complement pathway to the site of the infection/damage. Then, after phagocytosis, infected or damaged cells can be degraded by the actions of defensins or antimicrobial enzymes of the cellular granules. In addition, high activity of immune cells in the anti-inflammatory reaction stimulates the formation of an oxidizing environment and production of reactive oxygen radicals, which are known to destroy normal cells. Thus, a cumulative interaction of the chemical and cellular responses of immune system forms an inflammatory response. It should be noted that the anti-inflammatory processes of the immune cells at the site of infection/damage are directly related to the kinin system (responsible for the perception of pain), with a cascade of coagulation and with a fibrinolytic pathway.

After the impact of the innate immune response which limits the first phase of infection or damage in cells and tissues, an adaptive immunity of the organism begin to mediate their response functions. Their importance consists in the specific recognition of the pathogen, and its destruction. At the same time, T and B lymphocytes memory cells provide a rapid and significant immune response when the initial antigen or pathogen will be re-exposed. The main feature of adaptive immunity is the specific recognition of pathogens occurs due to the basic histocompatibility complex of genes (MHC) on the cell membranes [75].

Reviewing subsequent and more recent literature have considered that MSCs are able to exert their immunosuppression potential by the cell to a cell contact mechanism, by a condition of a local microenvironment [69] and by paracrine action on immunocompetent cells [6].

An increasing number of studies have supported that *the cell to a cell contact* mechanism involved in the interaction of MSCs with immune cells. According to literature data, there were identified next mechanisms of the cell to a cell contact of the interaction of MSCs with immune cells: Fas/FasL ligand-dependent pathway [70], PD-1/PD-L1 [71], notch pathway activation [72], CD73, TLR4 [73]. In the presence of proinflammatory factors, MSCs are able to secrete IDO and PGE2, known as immunosuppression cytokines. Indeed, MSCs have generated CD4⁺/CD25^{high} FoxP3⁺/Tregs (T regulatory cells) when were cultured with human peripheral blood mononuclear cells, which mechanism was partially mediated by the interaction of CC chemokine ligand-1 (CCL1) of MSCs with its receptors on T cells, namely CC-8 chemokine (CCR8) [44].

In another study, the phagocytic activity of neutrophils was stimulated by MSCs through the production of chemotactic cytokines: IL-6, IL-8, GM-CSF, and MIF (macrophage migration inhibitory factor). Unexpectedly, after infusion MSCs have migrated to the lymphoid organs at organism-recipient and demonstrated the significant immunomodulatory effect in organs or tissues. Referring with this data, Momynaliev et al. have suggested a concept that direct interaction of MSCs with immune cells at inductive and effectors sites have resulted to antigen-specific T cells priming, antibody synthesis by B lymphocytes and cytokine production by T lymphocytes, natural killer cells, and macrophages. These preclinical studies proved that MSCs can be used as an alternative therapeutic instrument for preventing the rejection of transplanted donor organs and tissues [48]. Evidence of this statement was found in studies on the use of MSCs for leukemia and liver [49], and kidney [50] transplantations at humans, in which there was observed the low incidence of episodes of acute graft rejection and reduction in the risk of opportunistic infections and faster recovery of organ transplant functions. It needs to note that some data examined that in limited cases there was an impairment of kidney function, due to the activation of pro-inflammatory mediators [51-53].

The next component of the immune system, known as natural killer cells, which usually kills both virus-infected, and tumor cells and play an important role in GVHD (graft and host diseases). Petri et al. argues that the interaction of MSCs with natural killer cells occurs in two stages: first, MSCs

are producing type 1 interferon to activate an effector function of NK cells and after a time interval the TGF- β and IL-6, which attracted to inflammation site, are inhibiting the inflammatory processes by inducing the polarization of regulatory phenotype NK [67].

According to the literature, activation of Th1 cells occurs by CD4⁺ T cells in the presence of IL-12, IFN- γ , IL-27. It is well known that the efferent functions of Th1 cells included the recruitment of proinflammatory macrophages into the inflammatory region and the induction of synthesis of immunoglobulin (Ig) G2a by B cells. In fact, the autoimmune conditions associated with Th1 cells are type 1 diabetes and Crohn's disease. Duffy et al. suggested that MSCs directly or indirectly suppress disease-related Th1, Th2, and Th17 cells, as well as cytotoxic T lymphocytes [56]. The author reported that both *in vitro* and *in vivo* studies demonstrated examples of immunosuppression with MSCs at cutaneous delayed-type hypersensitivity [57], experimental colitis [58] mice, and autoimmune Mellitus diabetes in rats, which are associated with deregulation of Th1 cells. Moreover, the mechanisms of this effect were associated with the modulation of antigen-presenting DCs and promotion of naturally occurring or induced FOXP3-Tregs. Tang et al. showed that ICAM-1^{high}MSCs, after retroviral transfection, have inhibited the maturation of DCs and T cells and differentiation of Th1 cells, together with an increase of the number of Tregs, as was observed in the attempts of the treatment of GVHD [63].

In some studies, researchers have used MSCs as a tool for priming the cells of immune system. Indeed, Gazdic et al. found that administration of MSCs-primed Tregs significantly inhibited α -galactosylceramide-induced acute hepatic failure at mouse model. This MSCs-mediated effect was explained by the presence of elevated levels of IDO and kynurenine (intermediate product of enzymatic decomposition of tryptophan and biosynthesis of nicotinic acid), which have induced apoptosis of effector T cells by Fas/FasL ligand-dependent pathway [66] but activated the expression of transcription factor FoxP3, which determine Tregs [65].

In recent literature data, it was revealed that a *local microenvironment* of inflamed cells and tissues considerably impacted on the immunosuppression effects of MSCs. A number of preclinical and clinical studies have recently been carried out taking into account the specific immunomodulatory as well as immunosuppression effects of MSCs. The presence of soluble factors secreted by MSCs, such as TGF- β 1, PGE2, HGF, IDO, nitrogen oxide (NO) and interleukin-10 (IL-10) in the inflammation area has been reported by many scientists [5]. Referring to this, Andreeva et al. have noted that there is a third factor which impacted in the interaction of MSCs with the immune system, namely the local microenvironment with a low concentration of oxygen and being existed in a normal or inflammatory condition [69]. It has also been found that MSCs can exert their immunosuppression effects on both innate and adaptive immune responses. In addition to the published data about the potential use of MSCs, the understanding of the mechanisms of immunomodulation of MSCs is still unclear. As reviewed by Rozenberg and colleagues, MSCs can modulate the immune responses of Th17 cells while limiting Th1 cell responses, which were shown on the model of multiple sclerosis [68]. As it was suggested, that immunosuppression function was mediated through the PGE2 activity which has enhanced the Th17 level and has created the regulatory balance between Th1 and Th17 responses in the presence of myeloid cells. Thus, many studies supported that condition or state of the local microenvironment of inflamed cells and tissues may importantly affect on the consequence of MSCs-immune interactions [68]. According to preliminary studies on MSCs, it is possible to assume that changes in the expression of immunomodulatory genes of MSCs are occurring in the area of inflamed or damaged tissue, leading to their enhanced immunosuppression response. In this regard, Zhang et al. reported that increase of the secretion of anti-inflammatory cytokine - IL-10 by MSCs have modulated the lipid metabolism and have protected vessels against atherogenesis. Indeed, studies on the effects of BM-MSCs which were conducted *in vitro* and at ApoE-KO mice have demonstrated that MSCs are able to inhibit the formation of foam cells in atherosclerosis by down-regulation of CD36 and SRA mutant receptors in response to the infusion of MSCs [26].

A number of studies have immunomodulatory effects by means of paracrine actions of MSCs. Brown et.al showed that administrated bone-marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) have eliminated allergic inflammation in a model of passive cutaneous anaphylaxis by inhibiting the MCs' degranulation, pro-inflammatory cytokine production, chemokinesis, and chemotaxis. Moreover, this

study has revealed that suppression effects were mediated through a COX2-dependent mechanism where up-regulation of the COX2 factor in BM-MSCs have been promoted activation of EP4 receptors on MCs [76]. These data were confirmed by a number of preclinical studies for the treatment of allergic asthma conditions, rheumatoid arthritis [5, 76]. It should be noted that umbilical cord blood mesenchymal stem cells (UCB-MSCs) and BM-MSCs are currently using in preclinical and clinical studies of this disease. The mechanism of the suppression by MSCs was potentially depended on the cell to a cell contact and secretion of IDO, PGE2, TGF β 1, HLA-G5, and activin A factors [7, 8]. It was noted that the effect of MSCs on dendritic cells (DCs) which normally regulate both the innate and adaptive immune system can be mediated by inhibiting the maturation of monocytes, CD34+ precursor cells and promoting the secretion of PGE2, IL-6, tumor necrosis factor-inducible gene 6 (TSG-6), M-CSF through Jagged-2 signaling mechanism [9,10,11].

Several authors have attempted to define the impact of MSCs on Th2 cell-associated diseases. Genz et al. reported about the suppression of CD4+ T helper cells by dental-derived MSCs in patients with asthma disease and concluded that the mechanism of Th2 cell polarization toward Th1 cells was mediated through IDO and TGF- β pathways [60]. Chan et al. demonstrated that the injection of human UCB-MSCs to asthmatic mice have significantly suppressed the asthmatic symptoms by Th2 cells pathway [61]. In another study, Luz-Crawford et al. in the mouse model of autoimmune diseases encephalomyelitis showed that infused MSCs have suppressed the proliferation and differentiation of CD4+ T cells on the high level, and also have promoted the differentiation into Th1 and Th17 cells. In addition, the authors have indicated that the positive effect of MSCs was associated with an increase of the number of functionally active CD4+, CD25+, Foxp3+ regulatory T cells and IL-10 secretion [64].

Several studies have been published about the interaction of MSCs with Tregs. It has also been shown that for induction of Tregs, MSCs require the cell to cell contact and secretion of PGE2 and TGF β -1 or human leukocyte antigen-G5 (HLA-G5) by them [45, 46]. The effects of MSCs on colitis-associated colorectal cancer were studied by Tang et al. The results of the study showed that injected cells effectively have activated the differentiation of Tregs through Smad2 signaling and elevated levels of TGF- β [62]. Le Blanc et al. reported interesting findings on the interaction of MSCs with immune system cells. According to the author, MSCs can activate the complement cascade through all three known complement pathways (classical, lectin and alternative). However, as it was suggested, an alternative pathway plays a major role in MSCs' induced complement activation, in which these cells suppressed the inflammatory processes by inducing the generation of Tregs and active macrophages M2 in the inflammation site.

It is well known that macrophages react with antimicrobial immunity in mammals. The past literature has indicated that M1 which is a pro-inflammatory, and M2 which is anti-inflammatory macrophages are responding to this processes. Intriguingly, some studies have shown that MSCs are able to induce a polarization of macrophages (M1 type) toward active anti-inflammatory macrophages M2 [26]. These significant observations showed that MSCs are interacting with immune cells through the cell to cell contact with subsequent release of both pro-inflammatory and anti-inflammatory factors.

The analyzed data results of the interaction of MSCs with immune system cells are presented in a Fig.1.

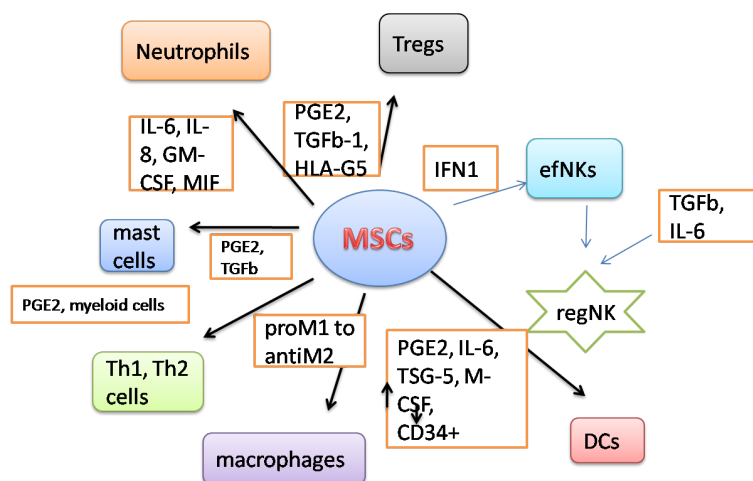


FIGURE 1 – Mechanism of interaction of MSCs with immune system cells.

MSCs in anticancer immunity

Several recent reports have demonstrated the role of MSCs in anticancer immunity. In the Pubmed database, more than 45 studies on the "immunity of MSCs and cancer" term were found, which indicates that the interest in this field of research began to increase in recent years. The tumor of a neoplastic epithelium, which is probably associated with stromal mutations and other multiple risk factors, has been studied by Houghton et al. They showed that the injection of p53-deficient MSCs (p53MSCs) to mice with Apc Min/+ mutation have promoted neoplastic growth and tumor formation, as well as negative immunity. However, the authors pointed to the unknown mechanism of this evidence. Meanwhile, referring to other reports, they have suggested that secretion of MCP-1, IL-6, MMP-2, MMP-9, and TNF- α by p53MSCs in combination with mutations in epithelial cells and stroma has contributed to avoidance of the immune dysregulation and have promoted growth tumor [28].

Ling W et al. have found that IDO-expressing humanized MSCs (MSCs-IDO) have suppressed the proliferation of T lymphocytes, namely CD8+ T cells and B cells. In addition, the inflammatory microenvironment in mice, transfected with MSCs-IDO, was formed under the influence of high IDO expression and its immunomodulatory effect. Thus, MSCs-IDO in the melanoma model and in *in vivo* lymphoma model has promoted the tumor growth, but this process can be reduced by a 1-methyl-tryptophan inhibitor. The authors suggested that IDO produced by MSCs has to lead to tumor growth without the use of other adaptive immune cells. Ling W and others suggested that MSCs have produced IDO in response to inflammatory cytokines in the tumor microenvironment, and the tumor cells are able to capture these IDO molecules in order to avoid the immune observation of the host organism.

Melzer et al. reported on the interaction of MSCs with tumor cells, indicating that the local microenvironment of tumors is critical in the network of cytokines, chemokines, growth factors and various metabolites in the body. According to the literature data, under normal conditions, MSCs can migrate to the area of damage and mediate immunomodulation and recovery processes. Meanwhile, it was found that with the development of the tumor, MSCs showed similar functions to the formation of the inflammatory site. However, the ability of MSCs to secrete paracrine factors can also contribute to pro- and/or antitumor intercellular communication [30]. Several signaling mechanisms have been implicated in MSCs-mediated stimulation of cancer cell growth, including Notch signaling, nanotube formation, intercellular communication, and/or exchange of cytokines/chemokines, extracellular vesicles and exosomes [31-32]. The MSCs-mediated release of factors as cellular modulator was shown in association with CCL5 secreted by MSCs with cytokines: CCR1, CCR3 or CCR5 [33]. Previous results showed that PGE2 and IDO, secreted by MSCs, have released their stimulation effect on the tumor microenvironment (TME) [34, 35]. In addition, some data suggested that exosomes and microvesicles of MSCs which contain a large group of proteins, functional mRNAs and regulatory miRNAs (miRs), can activate tumor cells by inducing matrix metalloproteinase or

inhibiting the cell-cycle arrest, as described in the study on urinary bladder tumor [37]. It was found that the direct interaction of MSCs with tumor cells can be mediated by trogocytosis and through the process of the formation of hybrid MSCs cells and tumor cells [30]. Moreover, in some studies it has been found that the interaction of MSCs with tumor cells was associated with such molecular mechanisms as increasing regulation of mitotic binding factors (MZT2A) and epithelial mitogens (EPGN) in ovarian cancer cells; lowering regulation of factor TAL1, transcripts of the main family of spiral-helical FOS and FOSB, HES1 and HES5 [32]; excessive expression of bone morphogenetic protein signals in adenocarcinoma; activation of genes of the KRT family [38]; epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cancer cells [31].

Lee et al. demonstrated the positive effect of exosomes produced by MSCs in the suppression of angiogenesis in breast cancer cells. They found that the molecular mechanism of this inhibition process is the transfer of mRNA and miRNAs containing exosomes of MSCs to tumor cells. In this regard, miR-16 has reduced the expression of VEGF. Consequently, mRNA and miRNAs obtained from the exosomes of MSCs had the ability to perform epigenetic reprogramming processes [39].

Previous reports suggested that MSCs are precursors of cancer-related fibroblasts (CAF), and these cells are capable to express similar markers of the cell surface [41]. O'Malley G. et al. investigated the role of MSCs in the antitumor immune response of colorectal cancer. O'Malley G. and others have found that the administration of MSCs have activated the tumor growth and demonstrated the expression of CAF-determining markers by TGF- β /SMAD signaling. However, in some studies, it has been established that TGF- β plays an important role in the activation of NF- κ B, PI3K, and STAT-1 pathways [37, 42]. Moreover, the molecules of CXCR4, MCP-1, and VCAM-1 facilitated the involvement of MSCs in TME through the NF- κ B signaling pathway.

Application of MSCs in therapy. Discussion of the current preclinical studies considered interest to examine the existing clinical trials of MSCs. To date, more than 820 clinical trials using MSCs-based treatments of various diseases have been reported at the National Institutes of Health of the United States (NIH). Among them, about 11 studies were reported as "recruiting," "completed," "intervention," and either clinically tested in phase I or phase II [27]. In addition, Gao et al. [5] reported about 34 studies of the clinical trials using MSCs, which are currently conducting by research groups around the world. It is important to note that among them only 15 passed either phase I or II of testing procedures. On average, there is definite evidence that most of them were aimed for the treatment of autoimmune, inflammatory diseases and conditions of transplantation. As a rule, preclinical and clinical application of MSCs requires an accurate testing for identity, purity, safety, sterility, toxicity, pyrogenicity, viability, potency, dosage, stability properties by reliable assays. Noting this, for many studies on MSCs therapy this is the main problem, and some difficulties in this aspect are necessary to overcome. It is well known that autoimmune diseases are more common immune disorder in the world among people. In this regard, MSCs derived from BM-MSCs and other tissues have been widely used in the treatment of various conditions of those immune disorders.

In recent years cell technologies have developed progressively resulting to investigation and implementation of MSCs-based medical products. In this regard, Gao et al. in the review about the current state of MSCs and their immunomodulation have noted that *Cartistem*, an MSCs-based product were developed and approved for the treatment of arthritis. This means that nowadays various attempts to find a therapeutic product from MSCs by researchers in this field are gradually increasing, and in fact, they have achieved definite and significant results. Moreover, about 27 preclinical studies of MSCs were found by name of "immunomodulation". The mediating mechanism of the MSCs' effects was demonstrated in 13 of them [5]. One of them was the treatment of asthma condition with the use of mouse BM-MSCs, which was explained by three different mechanisms: through IFN-dependent, by TGF- β [14, 15] and by induction of Tregs [16] in 3 studies. With regard to this coincidence, an interesting issue for further research will be the consideration of all three mechanisms in one study of asthma. In another study, the effect of murine BM-MSCs was mediated by IFN- γ -cytokine in experimental autoimmune encephalomyelitis [17]. In addition, the aforementioned BM-MSCs have been used in other states, such as radiation proctitis, whose

mechanism was indicated by activation of the glucocorticoid [18] and in experimental autoimmune encephalomyelitis, which mechanism was designated by TGF- β , IL-6 mediation [19].

At the same time, other scientists have used the MSCs from human adipose tissue for the treatment of autoimmune hearing disorder, which mechanism was determined by IL-10 activation [22]; for the treatment of immune thrombocytopenia, whose mechanism was mediated by T-helper cells [23]; and for the treatment of rheumatoid arthritis whose mechanism was mediated through Tregs [24]. In addition, the rare type of MSCs, namely gingival-MSCs were examined in experimental colitis, in which the suppression effect was demonstrated by interaction with IL-10, IDO factors [10] and in contact dermatitis disease in which the suppression effect was mediated by the secretion of the PGE2 factor [9].

In recent studies of MSCs-based therapies, scientists and clinicians developed medical products such as *Cupistem* and *Prochymal* for the treatment of acute GVHD. Pre-clinical study of GVHD has used human UCB-MSCs and mechanism of the treatment was associated with IDO, TGF- β factors [20] and in rheumatoid arthritis with the mediation of IL-10, IDO, and TGF- β [21]. In detail, phase I studies have used autologous BM-MSCs to treat multiple sclerosis, kidney transplantation, and Crohn's disease. In addition, these phase studies using MSCs from placenta have been conducted for the treatment of multiple sclerosis, type II diabetes, and Crohn's disease. Therefore, BM-MSCs were used in Phase I/II study for the treatment of acute and chronic GVHD, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, and kidney transplantation conditions. Among them, as it was reported, only several studies have proceeded to phase II (A) of clinical trials. Referring to them, autologous BM-MSCs were used for the treatment of GVHD, multiple sclerosis, and Crohn's disease.

The role of stem cells in the transplantation of kidney organs have been actively studied by Momunaliev et al., who described the use of the technology based on "bioengineered immobilized cell elements" in order to enrich the transplanted graft with hematopoietic stem cells and tolerogenic cells in combination with non-myeloablative conditioning [47]. Moreover, authors indicated that two types of tolerances: central and peripheral are developing in the recipient-organism. The studies on the central tolerance have shown that manipulation with mobilized stem cells and non-myeloablative conditioning represented a safe, practical and reproducible approach to create a sustained chimerism ("simultaneous presence of living cells of different genetic nature (donor and recipient) in one organism") and donor-specific tolerance. According to literature, peripheral tolerance is an activation-induced cell death (AICD), which directed on restraining of the unlimited expansion of T cells, due to antigenic stimulation during a physiological immune response. Momynaliev et al. reported that the problem of the rejection of transplanted organ can be solved by administration of donor mononuclear cells of peripheral blood or MSCs prior to transplantation. Moreover, as some studies have shown, MSCs capacity to modulate the activity of T cells and DCs has contributed to decreasing the graft rejection or tolerance conditions. In particular, infusion of MSCs has induced the tolerance of half-alveolar heart transplant in mice via the generation of Tregs [54]. Thus, many data support the evidence that MSCs is a promising tool to reduce the levels of graft rejections in organ transplantation studies [55].

Conclusion. Taken together, MSCs can mediate their immunomodulatory abilities by the cell to a cell contact with immune cells and by secretion of the factors: TGF- β 1, PGE2, HGF, IDO, NO, IL-10. In support of this, the immunosuppression effect of MSCs exists in direct relation to the type of immune cells and condition of the microenvironment at the site of inflammation or damaged cells and tissues. However, in the study of cancer with connection to MSCs studies, it has been shown that interaction of growth factors and cytokines, produced by MSCs with TME can contribute to the activation or inhibition of tumor formation, which depended on the molecular mechanisms of cells. It should be noted, that the majority of preclinical and clinical applications of MSCs were directed for the treatment of autoimmune, inflammatory diseases and conditions of transplantation of tissues and organs. In addition, reliable results of the therapeutic effects of MSCs have been demonstrated in several I/II phase clinical trials. In summary, our findings on the mechanisms and approaches that influenced on the regulation of immune responses by MSCs present a valuable source to improve the understanding of immunomodulation and immunosuppression by MSCs and could be applied for further investigation of therapeutic effect in *in vivo* and in *in vitro* studies.

Список литературы

- 1 Bianco. Mesenchymal stem cells // *Annu Rev Cell Dev Biol* – 2014. № 30: 677-704. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013132.
- 2 Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa SF, Luriб EA, Ruadkow IA. "Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method" // *Experimental hematology* - 1974. -Т. 2. -№ 2. -С. 83–92.
- 3 Wang S, et.al. Clinical application of mesenchymal stem cells // *Journal of Hematology and oncology* – 2012. -Т. 19. -№ 5. doi: 10.1186/1756-8722-5-19.
- 4 Qi, K. et.al. Tissue regeneration: The crosstalk between mesenchymal stem cells and immune response // *Cellular Immunology* - 2017. doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.11.010.
- 5 Gao F., Chiu S. M., Motan D. A. L., Zhang Z., Chen L., Ji H. L., Tse H. F., Fu Q. L., Lian Q. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects // *Cell Death Disease* - 2016. -Т. 7. doi:10.1038/cddis.2015.327.
- 6 Blanc K.Le, Davies L.C. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response // *Immunology Letters* – 2015. - № 168. -P. 140–146. dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2015.05.004.
- 7 Spaggiari G.M., Capobianco A., Abdelrazik H., Becchetti F., Mingari M.C., Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cyto-toxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2 // *Blood* – 2008. - № 111. -С. 1327–1333. DOI: 10.1182/blood-2007-02-074997.
- 8 Chatterjee D., Marquardt N., Tufa D.M., Hatlapatka T., Hass R., Kasper C. et. al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells utilize activin-A to suppress interferon-gamma production by natural killer cells // *Front. Immunol.* – 2014. -№ 5. -P. 662. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00662.
- 9 Su W.R., Zhang Q.Z., Shi S.H., Nguyen A.L., Le A.D. Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells attenuate contact hypersensitivity via prostaglandin E2-dependent mechanisms // *Stem Cells* – 2011. -№ 29. -P. 1849–1860. DOI: 10.1002/stem.738.
- 10 Zhang Q., Shi S., Liu Y., Uyanne J., Shi Y., Shi S., et al. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis // *J.Immunol.* – 2009. -№ 183. -P. 7787–7798. DOI: 10.4049/jimmunol.0990118.
- 11 Liu Y., Yin Z., Zhang R., Yan K., Chen L., Chen F., et al. MSCs inhibit bone marrow-derived DC maturation and function through the release of TSG-6 // *Biochem.Biophys. Res. Commun* – 2014. -№ 450. -P. 1409–1415. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.001.
- 12 Chen H.W., Chen H.Y., Wang L.T., Wang F.H., Fang L.W., Lai H.Y. Mesenchymal stem cells tune the development of monocyte-derived dendritic cells toward a myeloid-derived suppressive phenotype through growth-regulated oncogene chemokines // *J. Immunol* – 2013. № 190 -P. 5065–5077. DOI: 10.4049/jimmunol.1202775.
- 13 Hung S.C., Pochampally R.R., Chen S.C., Hsu S.C., Prockop D.J. , Angiogenic effects of human multipotent stromal cell conditioned medium activate the PI3K-Akt pathway in hypoxic endothelial cells to inhibit apoptosis, increase survival, and stimulate angiogenesis // *Stem Cells* - 2007. -№ 25 -P. 2363–2370. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0686.
- 14 Goodwin M, Sueblinvong V, Eisenhauer P, Ziats NP, LeClair L, Poynter ME et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells inhibit Th2-mediated allergic airways inflammation in mice // *Stem Cells* - 2011. - № 29 -P. 1137–1148. DOI: 10.1002/stem.656.
- 15 Nemeth K, Keane-Myers A, Brown JM, Metcalfe DD, Gorham JD, Bundoc VG et al. Bone marrow stromal cells use TGF-beta to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-induced asthma // *Proc Natl Acad Sci USA* – 2010. -№ 107 -P. 5652–5657. DOI: 10.1073/pnas.1003664107.
- 16 Kavanagh H, Mahon BP. Allogeneic mesenchymal stem cells prevent allergic airway inflammation by inducing murine regulatory T cells // *Allergy* – 2011. -№ 66 -P. 523–531. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02509.x.
- 17 Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, Benvenuto F, Bonanni I, Gerdoni E et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy // *Blood* – 2005. -№ 106 -P. 1755–1761. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1496.
- 18 Bessout R, Semont A, Demarquay C, Charcosset A, Benderitter M, Mathieu N. Mesenchymal stem cell therapy induces glucocorticoid synthesis in colonic mucosa and suppresses radiation-activated T cells: new insights into MSC immunomodulation // *Mucosal Immunol* – 2014. -№ 7 -P. 656–669. DOI: 10.1038/mi.2013.85.
- 19 Liu XJ, Zhang JF, Sun B, Peng HS, Kong QF, Bai SS et al. Reciprocal effect of mesenchymal stem cell on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated by transforming growth factor-beta and interleukin-6 // *Clin Exp Immunol* – 2009. -№ 158 -P. 37–44. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.03995.x.
- 20 Guo J, Yang J, Cao G, Fan H, Guo C, Ma YE et al. Xenogeneic immunosuppression of human umbilical cord mesenchymal stem cells in a major histocompatibility complex mismatched allogeneic acute graft-versus-host disease murine model // *Eur J Haematol* – 2011. -№ 87 -P. 235–243. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01635.x.
- 21 Liu Y, Mu R, Wang S, Long L, Liu X, Li R et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther* – 2010. -№ 12 -P. R210. DOI: 10.1186/ar3187.
- 22 Djouad F, Charbonnier LM, Bouffi C, Louis-Plence P, Bony C, Apparailly F et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6- dependent mechanism // *Stem Cells* – 2007. -№ 25 -P.2025–2032. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0548.

- 23 Xiao J, Zhang C, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Liang J et al. Transplantation of adipose derived mesenchymal stem cells into a murine model of passive chronic immune thrombocytopenia // *Transfusion* – 2012. -№ 52 -P. 2551–2558. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03642.x
- 24 Gonzalez MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Buscher D, Delgado M. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells // *Arthritis Rheum* – 2009. - № 60 -P. 1006–1019. DOI: 10.1002/art.24405.
- 25 Saparov A., Ogay V., Nurgozhin T., Jumabay M., Chen W. C. W. Preconditioning of Human Mesenchymal Stem Cells to Enhance Their Regulation of the Immune Response // *Stem Cells International* - 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3924858>.
- 26 Ximei Zhang, Feng Huang, Yanming Chen, Xiaoxian Qia, Song Guo Zheng, Shabari Tipnis, Chandra Viswanathan and Anish S Majumdar. Progress and prospect of mesenchymal stem cell-based therapy in atherosclerosis // *Am J Transl Res* – 2016. T.10. -№ 8. -P. 4017-4024. ISSN: 1943-8141/AJTR0037131.
- 27 Studies found for: mesenchymal stem cells. Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies Studies with Results
Interventional Studies Phase 1,2,3,4. // Available at: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/result?term=mesechymal+stem+cells> Search = Apply recrs=a recrs =f recrs=d recrs=e age- v= gndr= type=Intr rslt=With phase=0 phase=1 phase=2 phase=3. (accessed: 24.03.18).
- 28 Houghton J., Li H., Fan X., Liu Y., Liu J. H., Rao V. P., Poutahidis T., Taylor C. L., Jackson E. A., Hewes C., Lyle S., Cerny A., Bowen G., Cerny J., Moore N., Kurt-Jones E. A., Erdman S. E. Mutations in Bone Marrow-Derived Stromal Stem Cells Unmask Latent Malignancy // *Stem Cells and Development*- 2010. -T. 19. -№ 8. - C. 1153 - 1166.
- 29 Ling W., Zhang J., Yuan Z., Ren G., Zhang L., Chen X., Rabson A. B., Roberts A. I., Wang Y., Shi Y. Mesenchymal Stem Cells Use IDO to Regulate Immunity in Tumor Microenvironment // *Cancer Research* - 2014. - T. 74. - № 5. - C. 1576-1587.
- 30 Melzer C., Yang Y., Hass R. Interaction of MSC with tumor cells // *Cell Communication and Signaling* - 2016. - T. 14.
- 31 Yang Y, Bucan V, Baehre H, von der Ohe J, Otte A, Hass R. Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes // *Int J Oncol* – 2015. -T.1. -№ 47. 244–52.
- 32 Yang Y, Otte A, Hass R. Human mesenchymal stroma/stem cells exchange membrane proteins and alter functionality during interaction with different tumor cell lines // *Stem Cells Dev* – 2015. -T. 10. -№ 24. 1205–22.
- 33 Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, Richardson AL, Polyak K, Tubo R, Weinberg RA. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis // *Nature* – 2007. -T.7162. -№ 449. -P. 557–63.
- 34 Li H. J, Reinhardt F, Herschman HR, Weinberg RA. Cancer-stimulated mesenchymal stem cells create a carcinoma stem cell niche via prostaglandin E2 signaling // *Cancer Discov* – 2012. -T. 9. -№ 2. - P. 840–55.
- 35 Yuan Y, Lu X, Tao CL, Chen X, Shao HW, Huang SL. Forced expression of indoleamine-2,3-dioxygenase in human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells abolishes their anti-apoptotic effect on leukemia cell lines in vitro // *In Vitro Cell Dev Biol Anim* – 2013. -T. 10. -№ 49. -P. 752–8.
- 36 Friedl P, Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity // *Cell* - 2011. -T. 5. -№ 147. -P. 992–1009.
- 37 Dorronsoro A, Ferrin I, Salcedo JM, Jakobsson E, Fernandez-Rueda J, Lang V, Sepulveda P, Fechter K, Pennington D, Trigueros C. Human mesenchymal stromal cells modulate T-cell responses through TNF-alpha-mediated activation of NF-kappaB // *Eur J Immunol* – 2014. -№ 44. -P. 480-8. doi: 10.1002/eji.201343668.
- 38 Liu Y, Han ZP, Zhang SS, Jing YY, Bu XX, Wang CY, Sun K, Jiang GC, Zhao X, Li R, Gao L, Zhao QD, Wu MC. Effects of inflammatory factors on mesenchymal stem cells and their role in the promotion of tumor angiogenesis in colon cancer // *J Biol Chem* – 2011. -№ 286. -P. 25007-15. doi: 10.1074/jbc.M110.213108M110.213108.
- 39 Lee J.-K., Park S.-R., Jung B.-K., Jeon Y.-K., Lee Y.-S., Kim M.-K., Kim Y.-G., Jang J.-Y., Kim C.-W. Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Suppress Angiogenesis by Down-Regulating VEGF Expression in Breast Cancer Cells // *Plos One* - 2013. -T. 8. -№ 12.
- 40 O'Malley G., Heijltjes M., Houston A. M., Rani S., Ritter T., Egan L. J., Ryan A. E. Mesenchymal stromal cells (MSCs) and colorectal cancer - a troublesome twosome for the anti-tumour immune response? // *Oncotarget* - 2016. - T. 7. -№ 37. - C. 60752-60774.
- 41 Spaeth EL, Dembinski JL, Sasser AK, Watson K, Klopp A, Hall B, Andreeff M, Marini F. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression // *PLoS One* – 2009. -№ 4. 4992. doi: 10.1371/journal.pone.0004992.
- 42 Mounayar M, Kefaloyianni E, Smith B, Solhjoui Z, Maarouf OH, Azzi J, Chabtini L, Fiorina P, Kraus M, Briddell R, Fodor W, Herrlich A, Abdi R. PI3kalpha and STAT1 Interplay Regulates Human Mesenchymal Stem Cell Immune Polarization // *Stem Cells* – 2015. T. - № 33. - C. 1892-901. doi: 10.1002/stem.1986.
- 43 Glenn J.D. et.al. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy // *World J Stem Cells* – 2014. -T. 5. № 6.-C. 526-539 ISSN 1948-0210.
- 44 Batten P., Sarathchandra P., Antoniw J.W., et al. Human mesenchymal stem cells induce T cell anergy and downregulate T cell allo-responses via the TH2 pathway: relevance to tissue engineering human heart valves // *Tissue Eng* - 2006. Vol. 12. P. 2263–2273.

- 45 English K., Ryan J.M., Tobin L., et al. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25(High) forkhead box P3+ regulatory T cells // *Clin Exp Immunol* - 2009. Vol. 156. P. 149–160.
- 46 Ren G., Su J., Zhang L., et al. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression // *Stem Cells* - 2009. Vol. 27. P. 1954–1962.
- 47 K.T. Momynaliev, V.B. Ogay, E.V. Khoroshun, N.N. Babenko, M.M. Kaabak. Клеточные технологии в трансплантации почки // *Нефрология и диализ* -2014. -Т. 16. № 4.-С.
- 48 Naka E.L., Ponciano V.C., Rangel E.B., et al. FOXP3-positive regulatory cells inside the allograft and the correlation with rejection // *Transplant Proc* - 2006. Vol. 38. P. 3202-3204.
- 49 Le Blanc K., Frassoni F., Ball L., et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study // *Lancet* - 2008. Vol. 371. P. 1579–1586.
- 50 Perico N., Casiraghi F., Inrona M., et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility // *Clin J Am Soc Nephrol* - 2011. Vol. 6. P. 412-422.
- 51 Bischoff D.S., Zhu J.H., Makhijani N.S., Yamaguchi D.T. Acidic pH stimulates the production of the angiogenic CXC chemokine, CXCL8 (interleukin-8), in human adult mesenchymal stem cells via the extracellular signal-regulated kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and NF-kappaB pathways // *J Cell Biochem* - 2008. Vol. 104. P. 1378–1392.
- 52 Dahl S.R., Kleiveland C.R., Kassem M., et al. Determination of thromboxanes, leukotrienes and lipoxins using high-temperature capillary liquid chromatography-tandem mass spectrometry and on-line sample preparation // *J Chromatogr A* - 2009. Vol. 1216. P. 4648–4654.
- 53 Huang H., Kim H.J., Chang E.J., et al. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implications for bone remodeling // *Cell Death Differ* - 2009. Vol. 16. P. 1332–1343.
- 54 Casiraghi F., Azzollini N., Cassis P., et al. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regulatory T cells // *J Immunol* - 2008. Vol. 181. P. 3933-3946.
- 55 Atoui R., Chiu R.C. Concise review: immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells in cellular transplantation: update, controversies, and unknowns // *Stem Cells Transl Med* - 2012. Vol. 1. P. 200-205.
- 56 Duffy M. M., Ritter T., Ceredig R., Griffin M. D. Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways // *Stem Cell Research Therapy* - 2011. - Т. 2.
- 57 Lim J.-H., Kim J.-S., Yoon I.-H., Shin J.-S., Nam H.-Y., Yang S.-H., Kim S.-J., Park C.-G. Immunomodulation of Delayed-Type Hypersensitivity Responses by Mesenchymal Stem Cells Is Associated with Bystander T Cell Apoptosis in the Draining Lymph Node // *Journal of Immunology* - 2010. - Т. 185. № 7. - С. 4022-4029.
- 58 Gonzalez M. A., Gonzalez-Rey E., Rico L., Buescher D., Delgado M. Treatment of Experimental Arthritis by Inducing Immune Tolerance With Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells // *Arthritis and Rheumatism* - 2009. - Т. 60. № 4. - С. 1006-1019.
- 59 Boumaza I., Srinivasan S., Witt W. T., Feghali-Bostwick C., Dai Y., Garcia-Ocana A., Feili-Hariri M. Autologous bone marrow-derived rat mesenchymal stem cells promote PDX-1 and insulin expression in the islets, alter T cell cytokine pattern and preserve regulatory T cells in the periphery and induce sustained normoglycemia // *Journal of Autoimmunity* - 2009. - Т. 32. № 1. - С. 33-42.
- 60 Genc D., Zibandeh N., Nain E., Gokalp M., Ozen A. O., Goker M. K., Akkoc T. Dental follicle mesenchymal stem cells down-regulate Th2-mediated immune response in asthmatic patients mononuclear cells // *Clinical and Experimental Allergy* - 2018. - Т. 48. № 6. - С. 663-678.
- 61 Chan C.-K., Lin T.-C., Huang Y.-A., Chen Y.-S., Wu C.-L., Lo H.-Y., Kuo M.-L., Wu K.-H., Huang J.-L. The modulation of Th2 immune pathway in the immunosuppressive effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells in a murine asthmatic model // *Inflammation Research* - 2016. - Т. 65. № 10. - С. 795-801.
- 62 Tang R.-j., Shen S.-n., Zhao X.-y., Nie Y.-z., Xu Y.-j., Ren J., Lv M.-m., Hou Y.-y., Wang T.-t. Mesenchymal stem cells-regulated Treg cells suppress colitis-associated colorectal cancer // *Stem Cell Research Therapy* - 2015. - Т. 6.
- 63 Tang B., Li X., Liu Y., Chen X., Li X., Chu Y., Zhu H., Liu W., Xu F., Zhou F., Zhang Y. The Therapeutic Effect of ICAM 1 Overexpressing Mesenchymal Stem Cells on Acute Graft-Versus-Host Disease // *Cellular Physiology and Biochemistry* - 2018. - Т. 46. № 6. - С. 2624-2635.
- 64 Luz-Crawford P., Noel D., Fernandez X., Houry M., Figueroa F., Carrion F., Jorgensen C., Djouad F. Mesenchymal Stem Cells Repress Th17 Molecular Program through the PD-1 Pathway // *Plos One* - 2012. - Т. 7. № 9. -C.
- 65 Gazdic M., Markovic B. S., Arsenijevic A., Jovicic N., Acovic A., Harrell C. R., Fellabaum C., Djonov V., Arsenijevic N., Lukic M. L., Volarevic V. Crosstalk between mesenchymal stem cells and T regulatory cells is crucially important for the attenuation of acute liver injury // *Liver Transplantation* - 2018. - Т. 24. № 5. - С. 687-702.
- 66 Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X, Qu C, Yamaza T, Cai T, Chen W, Sun L, Shi S (2012) Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis // *Cell Stem Cell* - 2012. -Т. 5. № 10 -С. 544–555. doi:10.1016/j.stem.2012.03.007.
- 67 Hackel A. M., Petri R. M., Hahnel K., Dumitru C. A., Bruderek K., Flohe S. B., Paschen A., Lang S., Brandau S. Activated tissue-resident mesenchymal stromal cells regulate natural killer cell immune and tissue regenerative function // *European Journal of Immunology* - 2017. - Т. 47. - С. 62-62.

- 68 Rozenberg A., Rezk A., Boivin M.-N., Darlington P. J., Nyirenda M., Li R., Jalili F., Winer R., Artsy E. A., Uccelli A., Reese J. S., Planchon S. M., Cohen J. A., Bar-Or A. Human Mesenchymal Stem Cells Impact Th17 and Th1 Responses Through a Prostaglandin E2 and Myeloid-Dependent Mechanism // *Stem Cells Translational Medicine* - 2016. - Т. 5. № 11. - С. 1506-1514.
- 69 Andreeva E., Bobyleva P., Gornostaeva A., Buravkova L. Interaction of multipotent mesenchymal stromal and immune cells: Bidirectional effects // *Cytotherapy* - 2017. - Т. 19. № 10. - С. 1152-1166.
- 70 Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X, Qu C, Yamaza T, Cai T, Chen W, Sun L, Shi S Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. *Cell Stem Cell* – 2012 .Т. 5 № -С. 544–555. doi:10.1016/j. stem.2012.03.007.
- 71 Schena F, Gambini C, Gregorio A, Mosconi M, Reverberi D, Gattorno M, Casazza S, Uccelli A, Moretta L, Martini A, Traggiai E. Interferon-gamma-dependent inhibition of B cell activation by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a murine model of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum* - 2012. -Т. 9. №62. -С. 2776–2786. doi:10.1002/art.27560.
- 72 Li YP, Paczesny S, Lauret E, Poirault S, Bordigoni P, Mekhloufi F, Hequet O, Bertrand Y, Ou-Yang JP, Stoltz JF, Miossec P, Eljaafari A. Human mesenchymal stem cells license adult CD34(+) hemopoietic progenitor cells to differentiate into regulatory dendritic cells through activation of the notch pathway // *J Immunol* – 2008. -Т. 3. № 180. -С. 1598–1608.
- 73 Michelo CM, Fasse E, Van Cranenbroek B, Linda K, van der Meer A, Abdelrazik H, Joosten I. Added effects of dexamethasone and mesenchymal stem cells on early Natural Killer cell activation // *Transpl Immunol* -2016. -Т. 1–9. № 37 -С. doi:10.1016/j. trim.2016.04.008.
- 74 Chatterjee D, Tufa DM, Baehre H, Hass R, Schmidt RE, Jacobs R. Natural killer cells acquire CD73 expression upon exposure to mesenchymal stem cells. *Blood* – 2014. -Т. 4 №12. -С. 594–595. doi:10.1182/blood-2013-09-524827.
- 75 Lesley-Jane Eales. *Immunology for life scientists* // John Wiley Sons Ltd -2001. 2nd ed. ISBN 0-470-84523-6.
- 76 Brown J. M., Nemeth K., Kushnir-Sukhov N. M., Metcalfe D. D., Mezey E. Bone marrow stromal cells inhibit mast cell function via a COX2-dependent mechanism // *Clinical and Experimental Allergy* - 2011. - Т. 41. № 4. - С. 526-534.xtbf

А.Е. Семенова¹, В.Б. Огай²

¹ Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

² ҚР БҰҒҒМ ҒК "ҰБО" РМК-дағы Дінгек жасушалар зертханасы, Астана Қазақстан

Иммундық жауаптарды реттеудегі мезенхималды дінгек жасушаларының рөлі

Аннотация: Көптеген аутоиммундық ауруларды емдеуде иммунорегуляциялық қасиеттеріне ие болған мезенхималды дінгек жасушалар (МДЖ-лар) қолданылады. Қазіргі кезде МБЖ-ларының терапевтикалық әсерінің механизмдері белсенді зерттеліп жатыр және оларды дұрыс қолдану үшін МБЖ-лар мен иммундық жасушалармен өзара әрекеттесуін анық түсіну қажет.

Бұл шолу мақаласы *in vivo* жануарлар үлгілерінде мен клиникалық сынақтардағы МДЖ-лар мен иммундық жасушалардың өзара әрекеттесу механизмдерін және де иммундық жауапты қалай байланыстырғаны туралы ағымдық басылымдарды зерттеу үшін бағытталған.

Түйін сөздер: Мезенхималды бағаналы жасушалар, иммуномодуляция, иммуносупрессия, доклиналық зерттеулер, клиникалық зерттеулер.

А.Е. Семенова¹, В.Б. Огай²

¹ Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

² Лаборатория стволовых клеток РГП "Национальный центр биотехнологии" КН МОН РК, Астана, Казахстан

Роль мезенхимальных стволовых клеток в регуляции иммунного ответа

Аннотация: Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), обладающие иммунорегуляторными свойствами, используются при лечении многих иммунных заболеваний. В настоящее время механизмы их терапевтического эффекта активно изучаются, и для их надлежащего применения необходимо очевидное понимание взаимодействия МСК с иммунными клетками.

Этот обзор предназначен для изучения текущих работ по механизмам взаимодействия МСК с иммунными клетками и как они соотносятся с иммунным ответом как в моделях животных *in vivo*, так и в клинических испытаниях.

Ключевые слова: Мезенхимальные стволовые клетки, иммуномодуляция, иммуносупрессия, доклинические исследования, клинические испытания.

References

- 1 Bianco P. "Mesenchymal" stem cells, *Annu Rev Cell Dev Biol.*, **30**, 677-704 (2014). Doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013132.
- 2 Friedenstein A.J., Deriglasova U.F., Kulagina N.N., Panasuk A.F., Rudakowa S.F., Luri E.A., Ruadkow I.A. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the *in vitro* colony assay method, *Experimental hematology.*, **2**(2), 83-92 (1974). PMID: 4455512.

- 3 Wang S, et.al. Clinical application of mesenchymal stem cells, *Journal of Hematology and oncology.*, (5), 19 (2012). Doi: 10.1186/1756-8722-5-19.
- 4 Qi, K. et.al. Tissue regeneration: The crosstalk between mesenchymal stem cells and immune response, *Cellular Immunology.*, 326, 86-93 (2017). Doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.11.010.
- 5 Gao F., Chiu S. M., Motan D. A. L., Zhang Z., Chen L., Ji H. L., Tse H. F., Fu Q. L., Lian Q. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects, *Cell Death Disease.*, **7** (2016). Doi:10.1038/cddis.2015.327.
- 6 Le Blanc K., Davies L.C. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response, *Immunology Letters.*, 168, 140-146 (2015). Doi.org/10.1016/j.imlet.2015.05.004.
- 7 Spaggiari G.M., A. Capobianco, H. Abdelrazik, F. Becchetti, M.C. Mingari, L. Moretta, Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2, *Blood.*, 111, 1327-1333 (2008). Doi: 10.1182/blood-2007-02-074997.
- 8 Chatterjee D., N. Marquardt, D.M. Tufa, T. Hatlapatka, R. Hass, C. Kasper, et. al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells utilize activin-A to suppress interferon-gamma production by natural killer cells, *Front. Immunol.*, **5**, 662 (2014). Doi: 10.3389/fimmu.2014.00662.
- 9 W.R. Su, Q.Z. Zhang, S.H. Shi, A.L. Nguyen, A.D. Le, Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells attenuate contact hypersensitivity via prostaglandin E2-dependent mechanisms, *Stem Cells.*, **29**, 1849-1860 (2011). Doi: 10.1002/stem.738.
- 10 Q. Zhang, S. Shi, Y. Liu, J. Uyanne, Y. Shi, S. Shi, et al. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis, *J.Immunol.*, **183**, 7787-7798 (2009). Doi: 10.4049/jimmunol.0990118.
- 11 Y. Liu, Z. Yin, R. Zhang, K. Yan, L. Chen, F. Chen, et al. MSCs inhibit bone marrow-derived DC maturation and function through the release of TSG-6, *Biochem.Biophys. Res. Commun.*, **450**, 1409-1415 (2014). Doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.001.
- 12 H.W. Chen, H.Y. Chen, L.T. Wang, F.H. Wang, L.W. Fang, H.Y. Lai. Mesenchymal stem cells tune the development of monocyte-derived dendritic cells toward a myeloid-derived suppressive phenotype through growth-regulated oncogene chemokines, *J. Immunol.*, **190**, 5065-5077 (2013). Doi: 10.4049/jimmunol.1202775.
- 13 S.C. Hung, R.R. Pochampally, S.C. Chen, S.C. Hsu, D.J. Prockop, Angiogenic effects of human multipotent stromal cell conditioned medium activate the PI3K-Akt pathway in hypoxic endothelial cells to inhibit apoptosis, increase survival, and stimulate angiogenesis, *Stem Cells.*, **25**, 2363-2370 (2007). Doi: 10.1634/stemcells.2006-0686.
- 14 Goodwin M, Sueblinvong V, Eisenhauer P, Ziats N.P., LeClair L, Poynter M.E. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells inhibit Th2-mediated allergic airways inflammation in mice, *Stem Cells.*, **29**, 1137-1148 (2011). Doi: 10.1002/stem.656.
- 15 Nemeth K., Keane-Myers A., Brown J.M., Metcalfe D.D., Gorham J.D, Bundoc V.G. et al. Bone marrow stromal cells use TGF-beta to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-induced asthma, *Proc Natl AcadSci USA.*, **107**, 5652-5657 (2010). Doi: 10.1073/pnas.1003664107.
- 16 Kavanagh H., Mahon B.P. Allogeneic mesenchymal stem cells prevent allergic airway inflammation by inducing murine regulatory T cells, *Allergy.*, **66**, 523-531 (2011). Doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02509.x.
- 17 Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, Benvenuto F, Bonanni I, Gerdoni E et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy, *Blood.*, **106**, 1755-1761 (2005). Doi: 10.1182/blood-2005-04-1496.
- 18 Bessout R, Semont A, Demarquay C, Charcosset A, Benderitter M, Mathieu N. Mesenchymal stem cell therapy induces glucocorticoid synthesis in colonic mucosa and suppresses radiation-activated T cells: new insights into MSC immunomodulation, *Mucosal Immunol.*, **7**, 656-669 (2014). Doi: 10.1038/mi.2013.85.
- 19 Liu X.J., Zhang J.F., Sun B., Peng H.S., Kong Q.F., Bai S.S. et al. Reciprocal effect of mesenchymal stem cell on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated by transforming growth factor-beta and interleukin-6, *Clin. Exp. Immunol.*, **158**, 37-44 (2009). Doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03995.x.
- 20 Guo J., Yang J., Cao G., Fan H., Guo C., Ma Y.E. et al. Xenogeneic immunosuppression of human umbilical cord mesenchymal stem cells in a major histocompatibility complex mismatched allogeneic acute graft-versus-host disease murine model, *Eur J Haematol.*, **87**, 235-243 (2011). Doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01635.x.
- 21 Liu Y., Mu R., Wang S., Long L., Liu X., Li R. et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther.*, **12**, 210 (2010). Doi: 10.1186/ar3187.
- 22 Djouad F., Charbonnier L.M., Bouffi C., Louis-Pence P., Bony C., Apparailly F. et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6- dependent mechanism, *Stem Cells.*, **25**, 2025-2032 (2007). Doi: 10.1634/stemcells.2006-0548.
- 23 Xiao J., Zhang C., Zhang Y., Zhang X., Zhao J., Liang J. et al. Transplantation of adipose derived mesenchymal stem cells into a murine model of passive chronic immune thrombocytopenia, *Transfusion.*, **52**, 2551-2558 (2012). Doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03642.x
- 24 Gonzalez M.A., Gonzalez-Rey E., Rico L., Buscher D., Delgado M. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells, *Arthritis Rheum.*, **60**, 1006-1019 (2009). Doi: 10.1002/art.24405

- 25 Arman Saparov, Vyacheslav Ogay, Talgat Nurgozhin, Medet Jumabay, and William C. W. Chen. Preconditioning of Human Mesenchymal Stem Cells to Enhance Their Regulation of the Immune Response, *Stem Cells International*, 2016, Article ID 3924858, 10 pages (2016). Doi.org/10.1155/2016/3924858.
- 26 Ximei Zhang, Feng Huang, Yanming Chen, Xiaoxian Qia, Song GuoZheng, Shabari Tipnis, Chandra Viswanathan and Anish S Majumdar. Progress and prospect of mesenchymal stem cell-based therapy in atherosclerosis, *Am J Transl Res.*, 8(10), 4017-4024 (2016). PMID: 27829989.
- 27 Studies found for: mesenchymal stem cells. Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies Studies with Results Interventional Studies Phase 1,2,3,4.//Availableat:URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/results term=mesenchymal+stem+cells Search= Apply recrs= a recrs= f recrs=d recrs=e age v = gndr = type = Intrrst = Withphase = Ophase = 1phase = 2phase = 3.(accessed : 24.03.18).
- 28 Houghton J., Li H., Fan X., Liu Y., Liu J. H., Rao V. P., Poutahidis T., Taylor C. L., Jackson E. A., Hewes C., Lyle S., Cerny A., Bowen G., Cerny J., Moore N., Kurt-Jones E. A., Erdman S. E. Mutations in Bone Marrow-Derived Stromal Stem Cells Unmask Latent Malignancy, *Stem Cells and Development.*, 19(8), 1153-1166 (2010). Doi: 10.1089/scd.2009.0439.
- 29 Ling W., Zhang J., Yuan Z., Ren G., Zhang L., Chen X., Rabson A. B., Roberts A. I., Wang Y., Shi Y. Mesenchymal Stem Cells Use IDO to Regulate Immunity in Tumor Microenvironment, *Cancer Research.*, 74(5), 1576-1587 (2014). DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1656.
- 30 Melzer C., Yang Y., Hass R. Interaction of MSC with tumor cells, *Cell Communication and Signaling.*, 14(1), 20 (2016). Doi:10.1186/s12964-016-0143-0.
- 31 Yang Y., Bucan V., Baehre H., von der Ohe J., Otte A., Hass R. Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes, *Int J Oncol.*, 47(1), 244-52 (2015). Doi:10.3892/ijo.2015.3001.
- 32 Yang Y., Otte A., Hass R. Human mesenchymal stroma/stem cells exchange membrane proteins and alter functionality during interaction with different tumor cell lines, *Stem Cells Dev.*, 24(10), 1205-22 (2015). Doi:10.1089/scd.2014.0413.
- 33 Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P., Sullivan A., Brooks M.W., Bell G.W., Richardson A.L., Polyak K., Tubo R., Weinberg R.A. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis, *Nature.*, 449(7162), 557-63 (2007). Doi:10.1038/nature06188.
- 34 Li H. J., Reinhardt F., Herschman H.R., Weinberg R.A. Cancer-stimulated mesenchymal stem cells create a carcinoma stem cell niche via prostaglandin E2 signaling, *Cancer Discov.*, 2(9), 840-55 (2012). Doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0101.
- 35 Yuan Y., Lu X., Tao C.L., Chen X., Shao H.W., Huang S.L. Forced expression of indoleamine-2,3-dioxygenase in human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells abolishes their anti-apoptotic effect on leukemia cell lines in vitro, *In Vitro Cell Dev Biol Anim.*, 49(10), 752-8 (2013). Doi:10.1007/s11626-013-9667-4.
- 36 Friedl P., Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity, *Cell.*, 147(5), 992-1009 (2011). Doi:10.1016/j.cell.2011.11.016.
- 37 Dorronsoro A., Ferrin I., Salcedo J.M., Jakobsson E., Fernandez-Rueda J., Lang V., Sepulveda P., Fechter K., Pennington D., Trigueros C. Human mesenchymal stromal cells modulate T-cell responses through TNF-alpha-mediated activation of NF-kappaB, *Eur J Immunol.*, 44, 480-8 (2014). Doi: 10.1002/eji.201343668.
- 38 Liu Y., Han Z.P., Zhang S.S., Jing Y.Y., Bu X.X., Wang C.Y., Sun K., Jiang G.C., Zhao X., Li R., Gao L., Zhao Q.D., Wu M.C. Effects of inflammatory factors on mesenchymal stem cells and their role in the promotion of tumor angiogenesis in colon cancer, *J Biol Chem.*, 286, 25007-15 (2011). Doi: 10.1074/jbc.M110.213108M110.213108.
- 39 Lee J.-K., Park S.-R., Jung B.-K., Jeon Y.-K., Lee Y.-S., Kim M.-K., Kim Y.-G., Jang J.-Y., Kim C.-W. Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Suppress Angiogenesis by Down-Regulating VEGF Expression in Breast Cancer Cells, *Plos One.*, 8(12), 84256 (2013). Doi:10.1371/journal.pone.0084256.
- 40 O'Malley G., Heijltjes M., Houston A. M., Rani S., Ritter T., Egan L. J., Ryan A. E. Mesenchymal stromal cells (MSCs) and colorectal cancer - a troublesome twosome for the anti-tumour immune response?, *Oncotarget.*, 7(37), 60752-60774 (2016). Doi: 10.18632/oncotarget.11354.
- 41 Spaeth E.L., Dembinski J.L., Sasser A.K., Watson K., Klopp A., Hall B., Andreeff M., Marini F. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression, *PLoS One.*, 4, e4992 (2009). Doi: 10.1371/journal. Pone.0004992.
- 42 Mounayar M., Kefaloyianni E., Smith B., Solhjoui Z., Maarouf O.H., Azzi J., Chabtini L., Fiorina P., Kraus M, Briddell R., Fodor W., Herrlich A., Abdi R. PI3kalpha and STAT1 Interplay Regulates Human Mesenchymal Stem Cell Immune Polarization, *Stem Cells.*, 33, 1892-901 (2015). Doi: 10.1002/stem.1986.
- 43 J.D. Glenn et al. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy, *World J Stem Cells.*, 6(5), 526-539 (2014). ISSN: 1948-0210. Doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.526.
- 44 Batten P., Sarathchandra P., Antoniw J.W., et al. Human mesenchymal stem cells induce T cell anergy and down-regulate T cell allo-responses via the TH2 pathway: relevance to tissue engineering human heart valves, *Tissue Eng.*, 12, 2263-2273 (2006). Doi: 10.1089/ten.2006.12.2263.
- 45 English K., Ryan J.M., Tobin L., et al. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25(High) forkhead box P3+ regulatory T cells, *Clin. Exp. Immunol.*, 156, 149-160 (2009). Doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03874.x.
- 46 Ren G., Su J., Zhang L., et al. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression, *Stem Cells.*, 27, 1954-1962 (2009). Doi: 10.1002/stem.118.

- 47 K.T.Momynaliev, V.B.Ogay, E.V. Khoroshun, N.N.Babenko, M.M. Kaabak. Kletochnyetehnologii v transplantaci-irochki [Клеточные технологии в трансплантации почки], *Nephrologiyaidializ [Нефрология и диализ.]*, **16**, 439-452 (2014). [in Russian].
- 48 Naka E.L., Ponciano V.C., Rangel E.B., et al. FOXP3-positive regulatory cells inside the allograft and the correlation with rejection, *Transplant Proc.*, **38**, 3202-3204 (2006). Doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.123.
- 49 Le Blanc K., Frassoni F., Ball L., et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study, *Lancet.*, **371**, 1579-1586 (2008). Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60690-X.
- 50 Perico N., Casiraghi F., Inrona M., et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility, *Clin J Am Soc. Nephrol.*, **6**, 412-422 (2011). Doi:10.2215/CJN.04950610.
- 51 Bischoff D.S., Zhu J.H., Makhijani N.S., Yamaguchi D.T. Acidic pH stimulates the production of the angiogenic CXC chemokine, CXCL8 (interleukin-8), in human adult mesenchymal stem cells via the extracellular signal-regulated kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and NF-kappaB pathways, *J Cell Biochem.*, **104**, 1378-1392 (2008). Doi: 10.1002/jcb.21714.
- 52 Dahl S.R., Kleiveland C.R., Kassem M., et al. Determination of thromboxanes, leukotrienes and lipoxins using high-temperature capillary liquid chromatography-tandem mass spectrometry and on-line sample preparation, *J. Chromatogr. A.*, **1216**, 4648-4654 (2009). Doi: 10.1016/j.chroma.2009.03.068.
- 53 Huang H., Kim H.J., Chang E.J., et al. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implications for bone remodeling, *Cell Death Differ.*, **16**, 1332-1343 (2009). Doi: 10.1038/cdd.2009.74.
- 54 Casiraghi F., Azzollini N., Cassis P., et al. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regulatory T cells, *J. Immunol.*, **181**, 3933-3946 (2008). PMID: 18768848.
- 55 Atoui R., Chiu R.C. Concise review: immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells in cellular transplantation: update, controversies, and unknowns, *Stem Cells Transl Med.*, **1**, 200-205 (2012). Doi: 10.5966/sctm.2011-0012.
- 56 Duffy M. M., Ritter T., Ceredig R., Griffin M. D. Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways, *Stem Cell Research Therapy.*, **2**(4), 34 (2011). Doi: 10.1186/scrt75.
- 57 Lim J.-H., Kim J.-S., Yoon I.-H., Shin J.-S., Nam H.-Y., Yang S.-H., Kim S.-J., Park C.-G. Immunomodulation of Delayed-Type Hypersensitivity Responses by Mesenchymal Stem Cells Is Associated with Bystander T Cell Apoptosis in the Draining Lymph Node, *Journal of Immunology.*, **185**(7), 4022-4029 (2010). Doi: 10.4049/jimmunol.0902723.
- 58 Gonzalez M. A., Gonzalez-Rey E., Rico L., Buescher D., Delgado M. Treatment of Experimental Arthritis by Inducing Immune Tolerance With Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells, *Arthritis and Rheumatism.*, **60**(4), 1006-1019 (2009). Doi: 10.1002/art.24405.
- 59 Boumaza I., Srinivasan S., Witt W. T., Feghali-Bostwick C., Dai Y., Garcia-Ocana A., Feili-Hariri M. Autologous bone marrow-derived rat mesenchymal stem cells promote PDX-1 and insulin expression in the islets, alter T cell cytokine pattern and preserve regulatory T cells in the periphery and induce sustained normoglycemia, *Journal of Autoimmunity.*, **32**(1), 33-42 (2009). Doi: 10.1016/j.jaut.2008.10.004.
- 60 Genc D., Zibandeh N., Nain E., Gokalp M., Ozen A. O., Goker M. K., Akkoc T. Dental follicle mesenchymal stem cells down-regulate Th2-mediated immune response in asthmatic patients mononuclear cells, *Clinical and Experimental Allergy.*, **48**(6), 663-678 (2018). Doi: 10.1111/cea.13126.
- 61 Chan C.-K., Lin T.-C., Huang Y.-A., Chen Y.-S., Wu C.-L., Lo H.-Y., Kuo M.-L., Wu K.-H., Huang J.-L. The modulation of Th2 immune pathway in the immunosuppressive effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells in a murine asthmatic model, *Inflammation Research.*, **65**(10), 795-801 (2016). Doi: 10.1007/s00011-016-0961-y.
- 62 Tang R.-j., Shen S.-n., Zhao X.-y., Nie Y.-z., Xu Y.-j., Ren J., Lv M.-m., Hou Y.-y., Wang T.-t. Mesenchymal stem cells-regulated Treg cells suppress colitis-associated colorectal cancer, *Stem Cell Research Therapy.*, **6**, 71 (2015). Doi: 10.1186/s13287-015-0055-8.
- 63 Tang B., Li X., Liu Y., Chen X., Li X., Chu Y., Zhu H., Liu W., Xu F., Zhou F., Zhang Y. The Therapeutic Effect of ICAM 1 Overexpressing Mesenchymal Stem Cells on Acute Graft-Versus-Host Disease, *Cellular Physiology and Biochemistry.*, **46**(6), 2624-2635 (2018). Doi: 10.1159/000489689.
- 64 Luz-Crawford P., Noel D., Fernandez X., Houry M., Figueroa F., Carrion F., Jorgensen C., Djouad F. Mesenchymal Stem Cells Repress Th17 Molecular Program through the PD-1 Pathway, *Plos One.*, **7**(9), 45272 (2012). Doi:10.1371/journal.pone.0045272.
- 65 Gazdic M., Markovic B. S., Arsenijevic A., Jovicic N., Acovic A., Harrell C. R., Fellabaum C., Djonov V., Arsenijevic N., Lukic M. L., Volarevic V. Crosstalk between mesenchymal stem cells and T regulatory cells is crucially important for the attenuation of acute liver injury, *Liver Transplantation.*, **24**(5), 687-702 (2018). Doi: 10.1002/lt.25049.
- 66 Akiyama K., Chen C., Wang D., Xu X., Qu C., Yamaza T., Cai T., Chen W., Sun L., Shi S. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis, *Cell Stem Cell.*, **10**(5), 544-555 (2012). Doi: 10.1016/j.stem.2012.03.007.
- 67 Hackel A. M., Petri R. M., Hahnel K., Dumitru C. A., Bruderek K., Flohe S. B., Paschen A., Lang S., Brandau S. Activated tissue-resident mesenchymal stromal cells regulate natural killer cell immune and tissue regenerative function, *European Journal of Immunology.*, **47**, 62-62 (2017). Doi: 10.1016/j.stemcr.2017.06.020.
- 68 Rozenberg A., Rezk A., Boivin M.-N., Darlington P. J., Nyirenda M., Li R., Jalili F., Winer R., Artsy E. A., Uccelli A., Reese J. S., Planchon S. M., Cohen J. A., Bar-Or A. Human Mesenchymal Stem Cells Impact Th17 and Th1 Responses Through a Prostaglandin E2 and Myeloid-Dependent Mechanism, *Stem Cells Translational Medicine.*, **5**(11), 1506-1514 (2016). Doi: 10.5966/sctm.2015-0243.

- 69 Andreeva E., Bobyleva P., Gornostaeva A., Buravkova L. Interaction of multipotent mesenchymal stromal and immune cells: Bidirectional effects, *Cytotherapy*, 19(10), 1152-1166(2017). Doi: 10.1016/j.jcyt.2017.07.001.
- 70 Akiyama K., Chen C., Wang D., Xu X., Qu C., Yamaza T., Cai T., Chen W., Sun L., Shi S. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis, *Cell Stem Cell*, 10(5), 544-555 (2012). Doi:10.1016/j.stem.2012.03.007.
- 71 Schena F., Gambini C., Gregorio A., Mosconi M., Reverberi D., Gattorno M., Casazza S., Uccelli A., Moretta L., Martini A., Traggiai E. Interferon-gamma-dependent inhibition of B cell activation by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a murine model of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.*, 62(9), 2776-2786 (2012). Doi:10.1002/art.27560.
- 72 Li Y.P., Paczesny S., Lauret E, Poirault S., Bordigoni P., Mekhloufi F., Hequet O., Bertrand Y., Ou-Yang J.P., Stoltz J.F., Miossec P. Eljaafari A. Human mesenchymal stem cells license adult CD34(+) hemopoietic progenitor cells to differentiate into regulatory dendritic cells through activation of the notch pathway, *J. Immunol.*, 180(3), 1598-1608 (2008). PMID: 18209056.
- 73 Michelo C.M., Fasse E, Van Cranenbroek B., Linda K., van der Meer A., Abdelrazik H., Joosten I. Added effects of dexamethasone and mesenchymal stem cells on early Natural Killer cell activation, *Transpl. Immunol.*, 37, 1-9 (2016). Doi: 10.1016/j.trim.2016.04.008.
- 74 Chatterjee D., Tufa D.M., Baehre H., Hass R., Schmidt R.E., Jacobs R. Natural killer cells acquire CD73 expression upon exposure to mesenchymal stem cells, *Blood.*, 123(4), 594-595 (2014). Doi:10.1182/blood-2013-09-524827.
- 75 Lesley-Jane Eales. *Immunology for life scientists*, John Wiley Sons Ltd., 2nd ed., 21-30 (2001). ISBN: 0-470-84523-6.
- 76 Brown J. M., Nemeth K., Kushnir-Sukhov N. M., Metcalfe D. D., Mezey E. Bone marrow stromal cells inhibit mast cell function via a COX2-dependent mechanism, *Clinical and Experimental Allergy.*, 41(4), 526-534 (2011). Doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03685.x.

Сведения об авторах:

Секенова А.Е. - 1 курстың PhD докторанты (6D060700 - Биология), Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ, Биологияның магистрі (Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті), Сатпаев к.-сі 2, Астана, Қазақстан.

Огай В.В. - б. ғ. к., Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ-ның ЖҒФ-нің "Жалпы биология мен геномика" кафедрасының доценттың м.а., ҚР БҒМ ҒМ "ҰБО" РМК-дағы Діңгек жасушалар зертханасының меңгерушісі.

Секенова А. - 1-year PhD student (6D060700 -Biology), L.N. Gumilyov Eurasian National University, MSc in Biology (L.N. Gumilyov ENU), Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Огай В.- с.б.с., acting assistant professor of the Department General biology and Genomics, Head of the Stem cell laboratory in RSE National center of biotechnology SC MES RK.

Поступила в редакцию 25.06.2018

G.S. Tasbulatova, Zh.M. Mukataeva

¹² L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan
(E-mail: ¹ Gulim55@mail.ru, ² mukataevazh@mail.ru)

The primary school kids' morphological status of Pavlodar city

Abstract: More attention is paid to the study of the peculiarities of physiological processes occurring in the growing body, since the formation and protection of the health of children, adolescents is the main task of any state. The purpose of this research is to study the features of the morphological development of children of primary school age in Pavlodar city.

The study of anthropometric parameters of schoolchildren (boys and girls) 9-11 years of Pavlodar was conducted. Studied were such variables as body length (BL), body mass (BM), circumference of the chest (CC), calculated the Quetelet index (QI) and stenia index (SI).

Within the scope of research, differences in physical development between boys and girls were revealed. For example, in terms of length, body weight, boys are superior to girls aged 9-10 years, while at 11 years of age girls are more important in these parameters, which is explained by earlier entry into the puberty period compared to peers. According to such indicators as the Quetelet and stenia index, significant sexual differences were observed only at the age of 9.

Thus, the study of the physical development of boys and girls 9-11 years showed an increase in the ontogenesis of anthropometric indicators. An increase in the Quetelet index in the compared age of both sexes was revealed, which characterizes the growth processes. Stenia index in ontogenesis decreased in both sexes.

Keywords: morphological development, anthropometric indicators, health of schoolchildren, physical development, total body size.

It is well known that one of the direct indicators of health, the most reflecting the balance of the body with the environment, is physical development. The close relationship between health and physical development is especially pronounced in the school period, which determines the relevance of the physical development study [1].

Introduction. With the long-term impact of negative factors, such as malnutrition, physical inactivity, marked intensification of the educational process, which is expressed in increasing the volume and complexity of educational material and the number of lessons per day, leads primarily to disharmonious physical development, and thus to a decrease in the number of absolutely healthy children [2]. In this connection, the main direction of the domestic policy of any state is the formation and protection of the children's health, adolescents and young people as the future of the country [3;4]. In this regard, the most promising direction of work is the formation of a new hierarchy of values in a person, where his own health is a necessary condition for the successful self-realization of the individuals' potential opportunities [5].

The purpose of this research is to study the features of the morphological development of primary school age children's in Pavlodar city.

Materials and methods. The survey of schoolchildren was conducted in February 2018. The study involved 120 students of secondary school № 22 of Pavlodar (all of Kazakh nationality) aged 9-11 years. From them, 60 are boys and 60 are girls. All examinations were performed in the first half of the day, as during this period the studied indicators are the most stable.

The total body size was measured using the standard anthropometric method [6]: body weight (BW) was determined using medical scales, to measure the length of the body (LB) a wooden growth meter was used, the measurement of the chest circumference (CC) was carried out using a centimeter tape. Quetelet index (QI) is defined as the body mass (BM) divided by the square of the body height (BH), and is universally expressed in units of kg/m², resulting from mass in kilograms and height in meters. Stenia index (SI) is body length (BL), cm divided by (2 x body weight, kg (BW)+ chest circumference, cm (CC)) [7].

Statistical processing of the obtained data was performed using a standard program package Statistica 6.0. Quantitative data are presented in the form of averages (M) and arithmetic mean

error (m) in the normal distribution of indicators. The statistical significance of differences was determined by the student's paired t-test; the threshold of statistical significance was taken when the criterion $p \leq 0.05$ [8].

Results and discussion. Physical development is understood as continuous physiological processes characterized by a complex of morphological and functional properties inherent to the body at any given time and developing under the influence of genetic and environmental factors [9]. Physical development is one of the few indicators that allows us to catch the changes in the health of not only the population as a whole, but also its individual groups (age, sex, ethnic, etc.) [10].

The length of the body, as we know, 25% reflects genetic mechanisms, and less subject to the influence of diet, physical activity and other anthropogenic factors [11].

In assessing the indicators of physical development, it was found that the length, body weight among boys aged 9-10 years is higher compared with girls of the same age (Fig.1.2). However, at the age of 11, the examined girls had a longer increase in length (by 3.3 cm), body weight (by 0.6 kg), which is understandable with an earlier entry into the puberty period compared to peers. Body weight, in contrast to body length, is considered to be labile morphological index. Significant sexual differences in body length among boys revealed in 10 years of age.

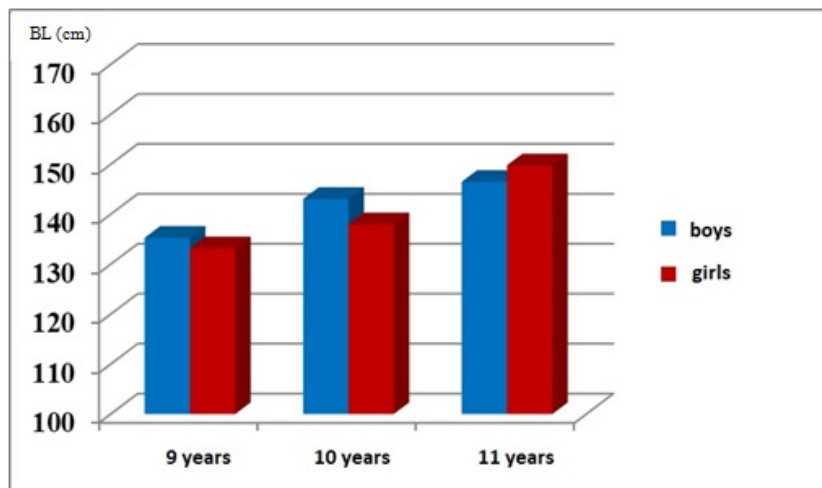


FIGURE 1 – Body Length indicators (cm) of the surveyed children's Note. Significant differences in mean values for nonparametric independent samples: * - depending on sex

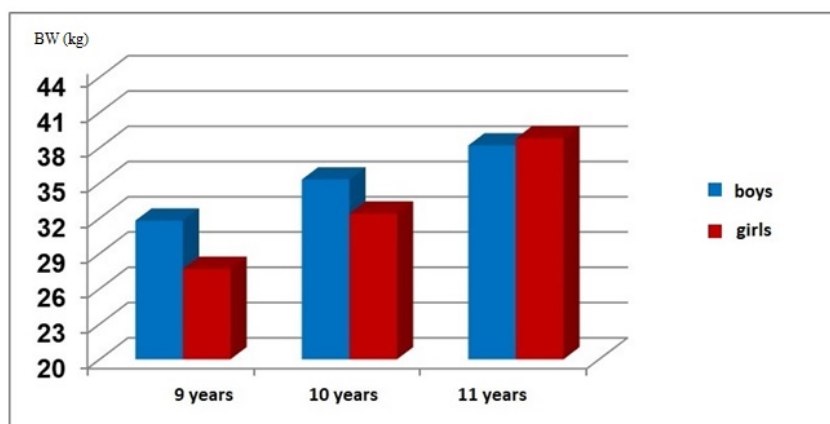


FIGURE 2 – Body Weight (kg) of the surveyed school children

Comparison of chest circumference (Fig.3) revealed differences in the age of 9, boys outperform peers by 4.1 cm. At the age of 10-11 years of reliable sex differences were observed. The increase of all morphological development indicators in ontogenesis was observed both among boys and girls.

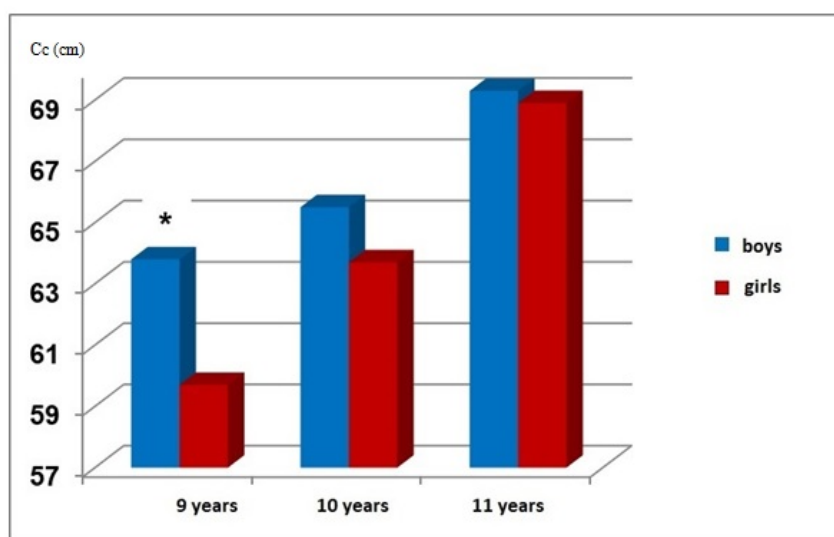


FIGURE 3 – Chest circumference (cm) Of the surveyed school children. Note. Significant differences in mean values for nonparametric independent samples: * - depending on sex

Certain value in the individual assessment of physical development has a method of indicators. The value of the Quetelet index characterizes the obesity of the body and can assist in identifying overweight, in the oriented assessment of somatic type and functionality of the cardio-respiratory system. In our study (table.1) significant differences in the Quetelet index were found among 9-year-old boys and girls, but in 10-11 years didn't not show significant differences.

TABLE 1 – The indexes of Quetelet and stenia among surveyed students, $M \pm m$

Indicators	9 years		10 years		11 years	
	Boys n=20	Girls n=20	Boys n=20	Girls n=20	Boys n=20	Girls n=20
Quetelet index	17,2±0,6	15,5±0,5*	17,2±0,7	16,9±0,5	17,6±0,8	17,2±0,5●
Stenia index	1,08±0,02	1,17±0,03*	1,07±0,03	1,09±0,02	1,03±0,03	1,03±0,02 ●

Note. Significant differences in mean values for nonparametric independent samples: * - depending on sex; ● - depending on the age in relation to 9 years old children's.

The value of the stenia index well reflects the degree of severity of linear or latitudinal growth of the body and allows us to distinguish periodically the coming change in the direction of growth of the child in the process of physical development [12]. As can be seen from table 1, the value of the Quetelet index in ontogenesis increases, and the indices of the stenia index decreases, which indicates an increase in the density of the body and decrease in the severity of dolichomorphia.

Conclusion. Thus, the comparison of morphological indicators of physical development among boys and girls 9-11 years showed an increase in ontogenesis. An increase in the Quetelet index in the compared age of both sexes was revealed, which characterizes the growth processes. Stenia index in ontogenesis decreased in both sexes.

Список литературы

- 1 Абаскалова Н.П. Системный подход в формировании здорового образа жизни субъектов образовательного процесса «школа-вуз». Новосибирск: Изд-во НГПУ, 2001. – 316с.
- 2 Кузнецова Л.М., Кузнецов В.Д., Тимошенко К.Т. Показатели психического здоровья современных старшеклассников и студентов вуза // Гигиена и санитария. – 2008. – № 3. –С. 59–63.
- 3 Айзман Р.И. Здоровье и безопасность – ключевые задачи образования в современных условиях//Здоровьесберегающее образование. – 2011. – №6 (18). – С.48–52.

- 4 Латуха О.А., Пушкарёв Ю.В. Экономическое развитие современного общества и проблема подготовки инновационных кадров // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. – 2012. – № 5(9). – С. 50–56.
- 5 Айзман Р.И. Здоровье участников образовательного процесса как критерий эффективности здоровьесберегающей деятельности в системе образования// Отечественная и зарубежная педагогика.- 2015.-№5.-С.72-82
- 6 Бунак В.В. Антропометрия / В.В. Бунак.– М.: Учпедгиз, 1941. – 182 с.
- 7 Рубанович, В.Б. Врачебно-педагогический контроль при занятиях физической культурой /В.Б. Рубанович//Учебное пособие. – 2-е изд., доп. и переработ. – Новосибирск, 2003. – 262 с.
- 8 Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных: учеб. пособ. – СПб.: Изд-во Речь, 2004. – 392 с.
- 9 Айзман Р.И., Жарова Г.Н., Айзман Л.К., Савенков А.И. и др. Подготовка ребенка к школе. -М., 1991, 137 с.
- 10 Sen J., Mondal N. Fat mass and Fat-Free mass as indicators of body composition. Annals of Human Biology, 2013.vol.40 (3), pp.286-293.DOI:http://dxdoi.org/10.3109/0314460.2013.764014.
- 11 Година Е.З., Миклашевская Н.Н. Некоторые тенденции соматического развития городских детей и подростков за последние 20 лет (на примере обследования школьников Москвы)//Вестник АМН СССР М., 1989. -№8.-С.79-84.
- 12 Воронцов И.М. Оценка антропометрических данных (лекция)/ И.М. Воронцов//Вопросы охраны материнства и детства. 1985. – Т. 30. - №6. – С. 6-11.

Г.С. Тасбулатова, Ж.М. Мукатаева

Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

Павлодар қаласындағы төменгі сынып оқушыларының морфологиялық жағдайы

Аннотация: Өсу агзасындағы физиологиялық процестердің ерекшеліктерін зерттеуге көп көңіл бөлінеді, себебі балалар мен жасөспірімдердің денсаулығын қалыптастыру және қорғау кез-келген мемлекеттің басты міндеті. Осы зерттеудің мақсаты - Павлодар қаласы жағдайында төменгі буын мектеп жасындағы балалардың морфологиялық даму ерекшеліктерін зерттеу болып табылады.

Павлодар қаласында 9-11 жас аралығындағы мектеп оқушыларының (ұлдар мен қыздардың) антропометриялық параметрлері зерттелді. Бойы /дене ұзындығы/ (ДҰ), дене салмағы (ДС), кеуде қуысының аумағының (КҚА) көрсеткіштері зерттелінді, Кетле индексі (ИК) және стени индексі (СИ) есептелінді.

Ұлдар мен қыздардың физикалық дамуындағы айырмашылықтар анықталды. Осылайша, бойы мен дене салмағы көрсеткіштері бойынша 9-10 жас аралығында ұлдар қыздарды басып озады, 11 жастағы қыздар параметрлер көрсеткіші бойынша көп мағына береді, қатарларымен салыстырғанда пубертатты кезеңге өте ерте өтуімен түсіндіріледі. Кетле және стени индексі сияқты көрсеткіштер үшін нақты жыныстық айырмашылықтар тек 9 жаста ғана байқалды.

Осылайша, 9-11 жастағы ұлдар мен қыздардың физикалық дамуын зерттеу антропометриялық көрсеткіштердік онтогенезінде ұлғаюын көрсетті. Өсу процестерін сипаттайтын екі жыныстағы салыстырмалы жастағы Кетле индексінің өсуі анықталды. Онтогенездегі стени индексі екі жыныста да төмендеді.

Түйін сөздер: морфологиялық даму, антропометриялық көрсеткіштер, оқушылардың денсаулығы, физикалық дамуы, дене өлшемдері.

Г.С. Тасбулатова, Ж.М. Мукатаева

Евразийский национальный университет им Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

Морфологическое состояние младших школьников г.Павлодара

Аннотация: Изучению особенностей физиологических процессов протекающих в подрастающем организме уделяется много внимание, так как формирование и защита здоровья детей, подростков является главной задачей любого государства. Цель данного исследования - изучить особенности морфологического развития детей младшего школьного возраста в условиях г. Павлодара.

Было проведено исследование антропометрических параметров школьников (мальчиков и девочек) 9-11 лет г. Павлодара. Были изучены такие показатели как длина тела (ДТ), масса тела (МТ), окружность грудной клетки (ОГК), рассчитали индекс Кетле (ИК) и индекс стени (ИС)

Выявлены отличия в физическом развитии между мальчиками и девочками. Так, по показателям длины, массы тела мальчики превосходят девочек в возрасте 9-10 лет, тогда как в 11-летнем возрасте девочки имеют большие значения по данным параметрам, что объяснимо более ранним вступлением в пубертатный период по сравнению со сверстниками. По таким показателям как индекс Кетле и стени существенные половые различия наблюдалось только в 9-летнем возрасте.

Таким образом, изучение физического развития мальчиков и девочек 9-11 лет показало прирост в онтогенезе антропометрических показателей. Выявлено увеличение индекса Кетле в сравниваемых возрастах обоего пола, что характеризует ростовые процессы. Индекс стени в онтогенезе уменьшался у обоих полов.

Ключевые слова: морфологическое развитие, антропометрические показатели, здоровье школьников, физическое развитие, тотальные размеры тела.

References

- 1 Abaskalova N.P. Sistemnyj podhod v formirovanii zdorovogo obraza zhizni sub#ektov obrazovatel'nogo processa «shkola-vuz» [System approach in the formation of a healthy lifestyle of the subjects of the educational process "school-university"]. Novosibirsk, 2001, – 316 p.
- 2 Kuznecova L.M., Kuznecov V.D., Timoshenko K.T. Pokazateli psihicheskogo zdorov'ja sovremennyh starsheklassnikov i studentov vuza [Indicators of mental health of modern high school students and university students], Gigiena i sanitarija [Hygiene and sanitation], 3, 59-63 (2008). [in Russian]
- 3 Ajzman R.I. Zdorov'e i bezopasnost' – kljuchevyje zadachi obrazovanija v sovremennyh uslovijah [Health and safety - the key objectives of education in modern conditions], Zdorov'esberegajushhee obrazovanie [Health-saving education], 6(18), 48-52 (2011). [in Russian]
- 4 Latuha O.A., Pushkarjov Ju.V. Jekonomicheskoe razvitie sovremennogo obshhestva i problema podgotovki innovacionnyh kadrov [The economic development of modern society and the problem of training innovative personnel], Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta [Bulletin of Novosibirsk State Pedagogical University], 5(9), 50-56 (2012). [in Russian]
- 5 Ajzman R.I. Zdorov'e uchastnikov obrazovatel'nogo processa kak kriterij jeffektivnosti zdorov'esberegajushhej dejatel'nosti v sisteme obrazovanija [Health of participants in the educational process as a criterion for the effectiveness of health-saving activities in the education system], Otechestvennaja i zarubezhnaja pedagogika [Domestic and foreign pedagogy], 5, 72-82 (2015). [in Russian]
- 6 Bunak V.V. Antropometrija /V.V. Bunak [Anthropometry/V.V. Bunak]. Moscow, 1941, – 182 p.
- 7 Rubanovich, V.B. Vrachebno-pedagogicheskij kontrol' pri zanjatijah fizicheskoj kul'turoj/ V.B. Rubanovich [Medical-pedagogical control during physical training/V.B. Rubanovich]. Uchebnoe posobie. – 2-e izd., dop. i pererabot. – Novosibirsk [Tutorial. - 2 nd ed., Ext. and processing-Novosibirsk], 2003. – 262 p.
- 8 Nasledov A.D. Matematicheskie metody psihologicheskogo issledovanija [Mathematical methods of psychological research]. Analiz i interpretacija dannyh: ucheb. posob. – SPb.: Izd-vo Rech' [Data Analysis and Interpretation: A Training Manual], Saint Petersburg, 2004, –392 p.
- 9 Ajzman R.I., Zharova G.N., Ajzman L.K., Savenkov A.I. i dr. Podgotovka rebenka k shkole [Preparing a child for school]. Moscow, 1991, 137 p.
- 10 Sen J., Mondal N. Fat mass and Fat-Free mass as indicators of body composition. Annals of Human Biology, 2013.vol.40 (3), pp.286-293.DOI:http: //dxdoi.org/10.3109/0314460.2013.764014.
- 11 Godina E.Z., Miklashevskaja N.N. Nekotorye tendencii somaticheskogo razvitija gorodskih detej i podrostkov za poslednie 20 let (na primere obsledovanija shkol'nikov Moskvy) [Some trends in the somatic development of urban children and adolescents over the past 20 years (based on the survey of Moscow schoolchildren)], Vestnik AMN SSSR [Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR]. Moscow, 1989, 8, pp.79-84.
- 12 Voroncov I.M. Ocenka antropometricheskikh dannyh (lekcija)/ I.M. Voroncov [Assessment of anthropometric data (lecture)/I.M. Vorontsov], Voprosy ohrany materinstva i detstva [Matters of motherhood and childhood protection], 1985, 30(6), pp. 6-11.

Сведения об авторах:

Мукатаева Ж.М. - доктор биологических наук, профессор. Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатпаева 2, Астана, Казахстан.

Тасбулатова Г.С. - Докторант, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатпаева 2, Астана, Казахстан.

Мукатаева Ж.М. - Doctor of Biological Science, professor. L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Tasbulatova G.S.- Doctoral student. L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 19.04.2018

Chulenbayeva L.E.¹, Kashanskiy S.V.², Ilderbayev O.Z.¹

¹ *L.N.Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan*

² *FBIS " Ekaterinburg Medical Research Center for Prevention and Health Promotion of Industrial Workers " of Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia*

(E-mail: ¹ laurache@mail.ru, ² skashansky@yandex.ru, ¹ oiz5@yandex.ru)

Comparative analysis of immunoglobulins in case of combined exposure of dust-radiation factors at remote period

Abstract: One of the most radiosensitive functions of human and animals body is immunological reactivity. A characteristic feature of the radiation exposure is the long-term preservation of damages in individual links of the immune system and associated remote effects and complications. Recently, particular interest is the combined effect of radiation and non-radiation factors on the immune system. In our example, coal dust and various doses of radiation in a remote period had been considered. The aim of this research was to study the effect of low and sublethal doses of irradiation and coal dust, as well as in separate and in combined effects to the immunoglobulin indices in animals in experimental conditions at remote periods.

Six series of experiments had been performed on 60 male rats of Wistar line: group I - intact, group II - rats that inhaled coal dust, group III – exposed to gamma irradiation in a dose 0.2 Gy, IV – exposed to gamma irradiation in a dose of 6 Gy, V group – experienced the combined effect of low dose of radiation and coal dust, VI group - exposed to the combined effect of sublethal dose of radiation and coal dust. Analysis of the research results showed that rats exposed to combined dust-radiation factor at remote period had significant changes, which were characterized with the decrease of Ig A and Ig G and increase of Ig M. Ionizing radiation in combination with coal dust at the remote period had more apparent effects, and dominant agent was ionizing radiation.

Keywords: radiation, coal dust, immunoglobulins, remote period, combined effect

Introduction. Essential factor of environmental pollution in certain regions of Kazakhstan is connected with nuclear weapons tests, which were carried out on the territory of Semipalatinsk, Pavlodar and Karaganda regions that covered the territory of 18,500 km². More than 450 powerful nuclear tests had been carried out for 40 years in Semey nuclear test site. In comparison with Hiroshima, the power of nuclear weapons had exceeded 2.5 thousand times [1,2]. Regardless the fact that the test site had been closed 25 years ago, people, who were born in the period of radiation tests and received different doses of radiation, still live and work in these regions. Ionizing radiation at different doses at remote period leads to significant health disorders, especially the oppression of congenital and acquired humoral and cellular immunity [3]. Radiation irradiation of the whole body at doses > 2 Gy causes various clinical symptoms, higher doses can be so severe that they become life-threatening. The most dramatic effects of radiation exposure were caused by nuclear weapon explosions [4]. The effects of high dose of radiation lead to late and secondary polyorganic deficiencies, activate the systemic inflammatory response [5].

It was shown in animal experiments that radiation damages increased in doses from 2 to 10 Gy, which led to severe hematopoietic damage, and in some animals the chances of survival were quite small [4]. Low dose of radiation causes genetic changes, oncogenesis, as well as physiological changes with decreased immune system [6] and increased cellular stress [7]. On the other hand, low dose of radiation induces biopositive and bionegative effects, thereby reducing carcinogenesis, prolongs life expectancy and enhances fertility [8,9,10].

Kurjane N. and his colleagues evaluated people who received a low dose of radiation during the liquidation of the consequences of the Chernobyl Atomic Power Station. After 10-14 years the level of IgM in workers was increased, and vice versa, IgG was reduced [11]. Decreased levels of IgA, IgM, IgG were detected [12, 13] in another research work which conducted among radiology employees exposed to low dose of radiation for a long time.

Coal mining is an important branch of the world and prolonged inhalation of coal dust during production causes pneumoconiosis, silicosis and respiratory diseases, which are occupational diseases

of the respiratory system of miners [14,15,16]. High concentrations of coal dust in the organism cause changes at the molecular, cellular and histopathological level [17]. Clinical and experimental studies of Fomenko D.V. and his colleagues showed a change in immune reactivity in animals with prolonged exposure to coal dust, thereby causing a chronic inflammatory process [18]. Athracosis - slowly developing lung fibrosis, may develop occasionally in people who constantly encounter free silicon oxide, for example, in the mining and recycling of mountain ores, while not taking adequate measures to protect themselves from dust. It is also necessary to take into account the peculiarity of the Karaganda region, which suffered from the former Semipalatinsk nuclear test site. The problem of the combined effect on the organism of ionizing radiation and production factors (dust with a high content of free silicon oxide) has been studied extremely insufficiently. In the some of literatures has date information about the effect of gamma radiation [19,20,21], and occupational dust on the body separately [22,23]. The working conditions of workers in coal production are characterized by a complex of the most unfavorable factors of the production environment, which needs further study with the aim of developing health-improving measures, especially with the altered immune reactivity of the organism (as the long-term consequences of gamma radiation).

That's why, all of the above is the basis for studying the immunological indicator, in particular immunoglobulins and altered immune reactivity (the long-term consequences of gamma radiation) of the organism on harmful effects production aerosols (free silicon oxide - coal dust). The aim of this work is to study effects of low and sublethal radiation doses and coal dust as well as in individual and combined effects in the long-term period on the amounts of immunoglobulins in animals in case of experimental conditions.

Materials and methods

Experimental animals. Experiments on animals were carried out in accordance with the requirements of the Geneva Convention (1990) and the Helsinki Declaration on the Humane Treatment of Animals and Ethical Standards of the Local Ethics Committee (protocol extract of the local ethics committee of the State Medical Academy of Semey town, Protocol No. 2 of November 18, 2016).

To achieve of the setting goal experiments were conducted on 60 white laboratory male rats of the Wistar line, weighing 220 ± 20 g, which were divided into 6 groups: I group - intact, II group - rats that inhaled coal dust of an average concentration of 50 mg/m³ in a seeding chamber daily (4 hours per day) for 12 weeks, III group - exposed to gamma irradiation at dose of 0.2 Gy, IV group - exposed to gamma irradiation at a dose of 6 Gy, V group - experienced combined effect of low dose of radiation and coal dust, VI group - experienced the combined effects of sublethal dose of radiation and coal dust.

Gamma Irradiation. The animals were once irradiated 90 days before the research at the radiotherapeutic apparatus TERAGAM Co60 (produced by ISOTREND spol. s.r.o., Czech Republic). Prior to the exposure, there was topometric and dosimetric preparation of the experimental animals. To this end, the object was placed on an isocentric therapeutic desk of Terasix X-ray simulator (Czech Republic), which is similar to the therapeutic desk of the γ - irradiator by its construction and parameters. After displaying on a screen, the image slices of the irradiated animals were directly input in the planning system through a computer network connection using a digitizer. Isodoses were calculated using the "PlanW-2000" planning software, and the topometric and dosimetric map with technical parameters and planned radiation doses was obtained. The animals underwent exposure to whole-body γ -radiation in a single dose 0.2Gy: SSD – 97.2 cm, SAD -100,0 cm, 40x40 cm field, t=13 sec, in a single dose 6Gy: SSD 97.2 cm, SAD 100.0 cm, 40 × 40 cm field, t=352 sec (SSD is the distance from the source of ionizing radiation in the apparatus to the conditional centre of the irradiated abnormal focus; SAD is the distance from the ionizing radiation source to the nearest surface of the irradiated object). During the exposure, animals were placed in a specially engineered organic glass cage, each rat in an individual compartment.

Inhalation exposure by Coal Dust. Inducing anthracosis in rat models using a specific inhalation exposure chamber. The experimental animals were placed into cone-shaped compartments, with their vertices attached to the side walls of the exposure chamber. The inhalation exposure device allowed to uniformly disperse the coal dust in the breathing area and maintain the required

dust concentration in the chamber with the help of an automatic analyzer. Coal dust used in the experiment was preliminary comminuted on a vibratory disintegrator. The final disintegration to the fractions, similar to aerosol dispersion in the working zones air, was performed manually in an agate mortar.

Measurement of immunoglobulins. IgA, IgM, IgG immunoglobulin content was determined in all animals by radial immunodiffusion on agar gel according to Mancini [24]. The obtained results underwent statistical analysis differences were estimated using Student's t-test.

Results and discussions. The results of studies are shown in Table 1, which shows that the concentration of IgA in the peripheral blood is increased to 4.33 ± 0.44 ($p < 0.05$) after exposure to coal dust. In animals irradiated with ionizing radiation at dose of 0.2 Gy, on the contrary, the concentration is significantly reduced, when compared with the second group, where the IgA content of those exposed to low dose of radiation showed 2.96 ± 0.15 ($p < 0.05$). Under the action of a sublethal dose of radiation, the level reached 1.65 ± 0.17 ($p < 0,001$), which tends to decrease by 2 times, in comparison with the first group. The same case was observed with IgG, but more pronounced changes in indicators. In coal-struck animals, IgG concentration was almost 2 times higher than the control values, comparing with the indicator 8.89 ± 0.68 ($p < 0.05$). In animals in the groups III and V, after radiation exposure with low and sublethal dose, the IgG level rapidly decreased from 2.34 ± 0.42 ($p < 0.05$) to 2.0 ± 0.13 ($p < 0.01$) or almost 2.5 times compared with the first group.

TABLE 1 – Indicators of immunoglobulins (Ig) in exposed animals in case of separate exposures of low, sublethal radiation dose of coal dust in the long-term period (90 days)

№	Indicator	I group	II group	III group	IV group
		Control	Coal Dust	γ -radiation 0,2Gy	γ -radiation 6Gy
1	Ig A g/l	$3,31 \pm 0,30$	$4,33 \pm 0,44$ *	$2,96 \pm 0,15$ °	$1,65 \pm 0,17$ *** °°°
2	Ig M g/l	$4,27 \pm 0,30$	$4,36 \pm 0,34$	$3,30 \pm 0,35$ * °	$5,93 \pm 0,28$ ** °
3	Ig G g/l	$5,27 \pm 0,72$	$8,89 \pm 0,68$ *	$2,34 \pm 0,42$ * °°°	$2,0 \pm 0,13$ ** °°°

*Note: Differences from group I are statistically reliable: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$.
Differences from group II are statistically reliable: ° - $p < 0,05$, °° - $p < 0,01$, °°° - $p < 0,001$.*

As for the level of IgM, in the II group, i.e. in animals after the coal seed, no significant changes are observed, compared with the intact group. Under the influence of gamma irradiation at dose of 0.2 Gy, the concentration of IgM was reduced in comparison with the indication of group I from 4.27 ± 0.30 to 3.30 ± 0.35 ($p < 0.05$). In turn, the sublethal dose of ionizing radiation activated the production of IgM, which increased the concentration to 5.93 ± 0.35 or 1.4 times ($p < 0.01$).

Next, the combined effect of coal dust and ionizing radiation (small and sublethal) was studied in the long-term period on the level of immunoglobulins in two groups (Table 2).

In animals with the combined effect of coal dust with low and sublethal dose, i.e. in the V and VI groups, an opposite trend was observed in the content of immunoglobulins compared to each other. It is necessary to note a special change in the level of IgM, which is significantly higher in comparison with immunoglobulins A and G, where the ratio of IgA, IgM, IgG is about 1: 5: 3. IgM level did not differ significantly with the combined effect of coal dust and low dose of radiation, With the combined effect of coal dust and sublethal dose of radiation, an indicator of 6.15 ± 0.68 ($p < 0.01$) was established, which is increased by 37-44% compared to the other groups.

As for IgA and IgG, with the combined effect of dust-radiation factor, their content in the blood serum is significantly reduced in comparison with other groups. If we compare the combination of coal dust with low dose and sublethal dose of radiation, then when combined with low dose, the IgG concentration is 4.70 ± 0.32 ($p < 0.01$), which showed a difference of 2.1 times. This is more than combination of coal with high radiation dose, which in turn shows significant decrease in concentration with respect to the intact group. It should be noted the comparative indicator of the combined effect of coal dust and radiation with indicators of group II, in which the IgG concentration was increased by almost 47.1% (8.89 ± 0.68 , $p < 0.05$) compared to the group V, and in the group VI, ie, when coal was combined with sublethal dose of radiation, the indicators were reliably reduced to 75.1% (2.21 ± 0.19 , $p < 0.001$).

TABLE 2 – Indicators of immunoglobulins (Ig) in exposed animals with combined effects of low and high radiation dose and coal dust in the long-term period (90 days)

№	Indicator	I group	II group	V group	VI group
		Control	Coal Dust	Coal Dust+0,2Gy γ -radiation	Coal dust+6Gy γ -radiation
1	Ig A г/л	3,31±0,30	4,33±0,44 *	2,53±0,18 * ^{oo}	1,52±0,10 *** ^{ooo}
2	Ig M г/л	4,27±0,30	4,36±0,34	4,49±0,34	6,15±0,38 ** ^o
3	Ig G г/л	5,27±0,72	8,89±0,68 *	4,70±0,32 ^{ooo}	2,21±0,19 ** ^{ooo}
<p>Note: Differences from group I are statistically reliable: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$. Differences from group II are statistically reliable: ^o - $p < 0,05$, ^{oo} - $p < 0,01$, ^{ooo} - $p < 0,001$.</p>					

If we compare the individual effect of low dose of radiation and its combination with coal dust, then when combined, the IgG content decreased in 2 times. As for the comparative effect of sublethal dose of radiation, which was acted on animals separately and combined with coal dust, there were no significant changes between them.

The identical case was observed with IgA, in which the blood level was 1.7 times higher with the combined effects of coal dust with low dose of ionizing radiation with respect to radiation at dose of 6 Gy (1.52 ± 0.10 , $p < 0.001$). If we compare them with control animals, the IgA content in their blood decreased from 1.1 times (group V) to 2.4 times (group VI), which shows oppression of IgA level in combined exposure to coal dust and radiation. It is necessary to note the comparative data of IgA in the combined action of coal dust and ionizing radiation with other groups of animals under study, where significant deviations in their level were detected. Comparative analysis of the combined action of coal dust and radiation with separate effect of coal dust showed that in group V there was pronounced suppression of production of IgA by 42% (2.53 ± 0.18 , $p < 0.05$), and in the group VI, there was also significant decrease in IgA by 65% (1.52 ± 0.10 , $p < 0.001$).

When assessing the individual effect of radiation in different doses, compared to them in combination with coal dust, IgA concentrations did not show any significant changes (8-14.5%).

According to the obtained data, there are significant changes in the state of the humoral link of the immune system with respect to the combined effect of coal dust and radiation. IgA concentration in blood serum was reliably reduced by the combined effect of coal dust with low dose of irradiation by 23.6%, the lowest level was revealed when coal was combined with sublethal radiation dose to 54% compared to the control group. Animals exposed to radiation also showed tendency to decrease the content of IgA in the serum of peripheral blood [25]. In the II group, i.e. in animals harvested with coal dust, IgA is markedly increased. This is explained by the fact that serum IgA functionally acts as the main protection on mucous surfaces, preventing the penetration of foreign material. In patients with acute lung abscesses, its higher content is determined not by accident [26]. As for IgG immunoglobulin, when it was exposed to coal, it increased significantly, in other cases there was an active decrease in the level with respect to healthy animals, especially this can be explained by the switching of production of IgG by B lymphocytes in patients with allergic diseases [27]. Radiation and combination of radiation with coal dust leads to the degradation of this class of immunoglobulins up to 75.1%, which can be explained by the fact that IgG is about 75% of the total amount of immunoglobulin, and its reduction proves the transition of the pathological process to chronic. There is a slight change in IgG only in the group V.

Also, it is important to note that the level of immunoglobulin IgM had reliable tendency to increase concentration in blood serum. Practically in all studied groups, except for the III group, i.e. in irradiated animals with low radiation dose, a high IgM value was detected, especially when combined exposure to coal dust and sublethal dose of γ -irradiation.

High level of IgM [28] was found in healthy individuals who lived for a long time in the Semi-palatinsk region and were born before 1963. Characteristic feature of the increase in immunoglobulins in the blood are signs of the development of autoimmune reactions from effects of carbon-containing dust, which in the next turn can lead to pneumoconiosis.

If we compare the concentrations of immunoglobulins with the combined effect of coal dust with small and sublethal dose of radiation, then special changes are noticed. First of all, the combination

of coal dust with low dose of radiation gave an indication closer to the control values, but different from the combined effect of coal dust with sublethal dose. This is explained by the biopositive property of low dose of radiation, which reduces the toxic properties of coal dust with combined effect [29].

Secondly, we can note that in the late period there was significant oppression of the concentration of immunoglobulins A and G in blood serum under the action of sublethal dose of gamma irradiation alone and in combination with coal dust, and in turn IgM showed pronounced activation. Decrease in the IgA and IgG content indicates immunodeficiency, which is accompanied by chronic inflammation and high tendency to neoplasm with high irradiation with ionizing radiation. The tendency to increase the concentration of IgM, which has the property of binding microorganisms, indicates the readiness for rapid immune response. Significant increase in IgM content confirms this fact.

According to results of the study, it can be undoubtedly established that more pronounced activation of immunoglobulins (IgA and IgG) is observed after inhalation by coal dust, in comparison with separate exposure to radiation in different doses. Similarly, there was an increase in IgA and IgG levels and stable level of IgM in the work carried out among male workers in the coal mine, which may have been systemic response of the body to dust particles [30]. In general, there was tendency to lower levels of all immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) only in group III. Decrease of IgM level increases the resistance of B cells, but the body's ability to resist infections decreases. Lowering IgA and IgG complementary to IgM deficiency leads to immunodeficiency and forms autoimmunity in group III of rats [31,32]. With regard to groups IV, V, VI, they demonstrated generalization of IgM and content suppression of IgA and IgG. Increased level of IgM, reduced level of IgA and IgG cause Hyper-IgM syndrome. In the most part genetic damage can cause hyperproduction of IgM, the cause may also be infringement of B-cells [33,34]. Activation of humoral immunity occurs due to an increase in the level of immunoglobulin M (IgM), which forms the primary immune response to various pathogens. Thereby the humoral immunity [35] activates with inflammation of the respiratory system and cancer diseases.

Conclusions. Thus, significant changes were detected in experimental rats subjected to combined dust-radiation factor in the long-term period. Changes were characterized by decrease in IgA and IgG and an increase in IgM. Ionizing radiation in combination with coal dust in the distant period has more pronounced effect by the formation of the immunodeficiency syndrome. The dominant agent in developing pathology was ionizing radiation in case of combined effect of two factors, especially at high doses.

References

- 1 Grosche B. Semipalatinsk test site: Introduction // Radiation and Environmental Biophysics. - 2002. - Vol. 41, - P. 53-55. doi:10.1007/s00411-002-0141-z
- 2 Askarova U.B. Ecology protection of the environment. Almaty. - 2007. - P. 314. [in Russian]
- 3 Baranova O.V., Koroleva T.M., Shubik V.M. Some health indexes of chernobyl liquidators (delayed effects) // Radiation Hygiene. - 2012. - Vol. 5. No 2. - P. 20-25. [in Russian]
- 4 International atomic energy agency // Radiation biology: a handbook for teachers and students. Vienna: International atomic energy agency. - 2010. - P. 151.
- 5 Azizova T V., Semenikhina N.G., Druzhinina M.B. Multi-organ involvement and failure in selected accident cases with acute radiation syndrome observed at the Mayak Nuclear Facility // BJR supplement. - 2005. - Vol. 27, No 1. - P. 30-35. doi:10.1259/bjr/84574102
- 6 Kirillova E.N., Muksinova K.N., Drugova E.D., Ryibkina V.L., Zaharova M.L., Uryadnitskaya T.I., Ezhova A.V., Sokolova S.N., Haritonov O.E. // Immune status of workers in Mayak and residents of Ozersk, Radiation safety questions. - 2006. - Vol. S2. - P. 13-23. [in Russian]
- 7 Shimura N., Kojima S. Effects of low-dose-gamma rays on the immune system of different animal models of disease // Formerly Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine. Dose-Response. -2014. - № 12. - P. 429-465. doi:10.2203/dose-response.13-042.Shimura
- 8 Tang F.R., Loke W.K., Khoo B.C. Low-dose or low-dose-rate ionizing radiation-induced bioeffects in animal models // Journal of Radiation Research. - 2017. - №10. - P. 1-18. doi: 10.1093/jrr/rrw120
- 9 Kim R.K., Kim M.J., Seong K.M., Kaushik N., Suh Y., Yoo K.C., Cui Y.H., Jin Y.W., Nam S.Y., Lee S.J. Beneficial effects of low dose radiation in response to the oncogenic KRAS induced cellular transformation // Scientific Reports. - 2015. - № 5. - P. 15809. doi: 10.1038/srep15809

- 10 Cuttler J.M. Health effects of low level radiation. When will we acknowledge the reality? // Dose Response. - 2007; - Vol. 5. No 4. - P. 292-298. doi:10.2203/dose-response.07-015.Cuttler
- 11 Kurjane N., Bruvere R., Shitova O., Romanova T., Jaunalksne I., Kirschfink M., Sochnevs A. Analysis of the immune status in latvian Chernobyl clean-up workers with nononcological thyroid diseases // Scandinavian Journal of Immunology. - 2001. - Vol. 54. - P. 528-533. doi:10.1046/j.1365-3083.2001.00997.x
- 12 Oskouii M.R., Refahi S., Pourissa M., Tabarraei Y. Assessment of humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation // Life Science Journal. - 2013. - Vol. 10. No 5s. - P. 58-62. doi:10.7537/marslsj140817.01
- 13 Serhatlio ģ lu S., O ģ ur E., Ozan A.T., Gьrsu F., Gьdekmerdan A., Ayar A. Biochemical and immunological effects of ionizing radiation in radiology staff members // Tanisal Ve Girisimsel Radyoloji. -2004. - Vol. 10. No 2. - P. 97-102. Available at: http://www.dirjournal.org/sayilar/53/buyuk/pdf_TGR_4591.pdf (accessed date: 20.11.2017)
- 14 Laney A.S., Blackley D.J., Halldin C.N. Radiographic disease progression in contemporary US coal miners with progressive massive fibrosis // Occupational and Environmental Medicine. - 2017. - Vol. 74. No 7. - P. 517-520. doi:10.1136/oemed-2016-104249
- 15 Suarhana E., Laney A.S., Storey E., Hale J.M., Attfield M.D. Coal workers' pneumoconiosis in the United States: regional differences 40 years after implementation of the 1969 Federal Coal Mine Health and Safety Act. // Occupational and Environmental Medicine. - 2011. - Vol. 68. - P. 908-913. doi:10.1136/oem.2010.063594
- 16 "Coal Mine Dust Exposures and Associated Health Outcomes: A Review of Information Published Since 1995" // Current Intelligence Bulletin 64. - Retrieved August 18, USA: Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health. - 2011. - P. 38. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-172/pdfs/2011-172.pdf> (accessed date: 25.11.2017)
- 17 Caballero-Gallardo K., Olivero-Verbel J. Mice housed on coal dust-contaminated sand: A model to evaluate the impacts of coal mining on health // Toxicology and Applied Pharmacology 294. - 2016. - P. 11-20. doi:10.1016/j.taap.2016.01.009
- 18 Fomenko D.V., Ulanova E.V., Zoloeva P.V., Zaharenkov V.V., Burdeyn A.V., Panev N.I. Clinical and experimental research of metabolic changes in an organism at long-term inhalation of coal dust // The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. - 2010. - Vol. 30. No 1. - P. 118-122. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_15619993_33596932.pdf (accessed date: 21.11.2017)
- 19 Zhetpisbaev B.A., Hamitova L.K. Immune disfunction of the irradiated organism. Almaty. - 2000. - P. 213.
- 20 Beysenbaev E., Orazgaliev B., Slazhenova T. i dr. Results of comprehensive studies of the impact of the Semipalatinsk nuclear test site // Healthcare of Kazakhstan. - 1997. - Vol. 1. - P.13-17. [in Russian]
- 21 Yarmonenko S.P. Medical consequences of the Chernobyl disaster: results: 15 years of research // Medical Radiology and Radiation Safety. - 2001. - Vol. 46. No 5. - P. 27-33. [in Russian]
- 22 Artamonova V.G., Fishman B.B. Silicatoses: Features of occupational medicine, etiopathogenesis, clinic, diagnostics, therapy, prevention. Moscow, - 2003. - P. 328.
- 23 Izmerov N.F., Dueva L.A., Milishnikova V.V. Immunological aspects of modern forms of pneumoconiosis // Occupational medicine and industrial ecology. - 2000. - Vol. 6. - P. 1-5. [in Russian]
- 24 Mancini G., Vaerman J P., Carbonara A O., Heremans J F. A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins // (Peeters H, ed) Protides of biological fluids. - Amsterdam. The Netherlands: Elsevier. - 1964. - P. 370-373.
- 25 Golubev A.G., Fedoseykin I.V. Changes in some parameters of humoral immunity in acute lung abscesses // Human Physiology. - 2007. - Vol.33. No 4. - P. 126-127. [in Russian]
- 26 Golovko A.A., Nerin I.N. Immunological characteristics of children and adolescents evacuated from the 30-kilometer zone at the Chernobyl nuclear power plant. Results of the assessment of the medical consequences of the Chernobyl accident // Republican scientific practical conference. Ministry of Health. USSR, 1991, pp. 85-86.
- 27 General allergology. Red. G.B. Fedoseeva. St. Petersburg. - 2001. Vol. 1. - P. 815. [in Russian]
- 28 Tokabaev A.K., Sagandyikov B.B., Shelehev V.G. Indicators of humoral immunity in healthy residents of the Semipalatinsk region born before and after 1963 // International scientific conference. Ecology - radiation - health. Semipalatinsk, 1993, pp.114-115.
- 29 Arenas M., Gil F., Gironella M., Hernбndez V., Jorcano S., Biete A., Piquй J. M., Panйs J. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. - 2006. - Vol. 66. No 2. - P. 560-567. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.004> (accessed date: 20.11.2017)
- 30 Robertson M.D., Boyd J.E., Collins H.P., Davis J.M. Serum immunoglobulin levels and humoral immune competence in coalworkers // American Journal of Industrial Medicine. - 1984. - Vol. 6. - P. 387-393.
- 31 Boes, M., Esau C., Fischer M.B., Schmidt T., Carroll M., and Chen J. Enhanced B-1 cell development, but impaired IgG antibody responses in mice deficient in secreted IgM // The Journal of Immunology. - 1998. - Vol. 160. No 10. - P. 4776-4787. Available at: <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/160/10/4776.full.pdf> (accessed date: 25.11.2017)
- 32 Ehrenstein M.R., Cook H.T., Neuberger M.S. Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies // The Journal of Experimental Medicine. - 2000. - Vol. 191. - P. 1253-1258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2193170/pdf/992109.pdf> (accessed date: 24.11.2017)

- 33 Davies E.G., Thrasher A.J. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes // British Journal of Haematology. – 2010. – Vol. 149. No 2. – P. 167–180. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08077.x
- 34 Johnson J., Filipovich A.H., Zhang K. X-Linked Hyper IgM Syndrome // GeneReviews[Internet]. University of Washington, Seattle. – 1993. – Retrieved 12 November 2016. update 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1402/> (accessed date: 25.11.2017)
- 35 Ouchida R, Mori H, Hase K, et al. Critical role of the IgM Fc receptor in IgM homeostasis, B-cell survival, and humoral immune response // PNAS. – 2012. – Vol. 109. No 40. – P. E2699-E2706. doi:10.1073/pnas.1210706109

Чуленбаева Л.Е.¹, Кашанский С.В.², Ильдербаев О.З.¹

¹ Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

² ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Россия, г. Екатеринбург

E-mail: ¹ laurache@mail.ru, ² skashansky@yandex.ru, ¹ oiz5@yandex.ru

Сравнительный анализ иммуноглобулинов при сочетанном воздействии пыле-радиационного фактора в отдаленном периоде

Аннотация: Одной из наиболее радиочувствительных функций организма человека и животных является иммунологическая реактивность. Характерной чертой радиационного воздействия является длительное сохранение повреждений в отдельных звеньях системы иммунитета и сопряженных с ним отдаленных последствий и осложнений. В последнее время особый интерес представляет комбинированные воздействия радиационного и нерадиационного факторов на иммунную систему. В нашем примере рассмотривались угольная пыль и разные дозы радиация в отдаленном периоде.

Целью исследования являлось изучение влияния малой и сублетальной дозы облучения и угольной пыли как и в отдельном, так и сочетанном воздействии в отдаленном периоде на показатели иммуноглобулинов у животных в экспериментальных условиях.

Выполнены 6 серии опытов на 60 крысах-самцах линии Вистар: I группа - интактные, II группа - крысы, вдыхавшие угольную пыль, III группа - подвергшиеся гамма-облучению в дозе 0,2 Гр, IV - подвергшиеся гамма-облучению в дозе 6 Гр, V группа - испытывавшие сочетанное воздействие малой дозы радиации и угольной пыли, VI группа - испытывавшие сочетанное воздействие сублетальной дозы радиации и угольной пыли. Анализ результатов исследования показал, что у крыс, подвергавшихся сочетанному пыле-радиационному фактору, в отдаленном периоде были выявлены значительные изменения, которые характеризовались снижением IgA и IgG, и повышением IgM. Ионизирующая радиация в сочетании с угольной пылью, в отдаленном периоде оказывал более выраженное воздействие, доминирующим агентом являлась ионизирующая радиация.

Ключевые слова: радиация, угольная пыль, иммуноглобулины, отдаленный период, комбинированное воздействие.

Чуленбаева Л.Е.¹, Кашанский С.В.², Ильдербаев О.З.¹

¹ Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана, Қазақстан

² ФБҒҰ «Екатеринбург өндіріс орындары жұмысшыларының денсаулығын қорғау және алдын алу медицина-ғылыми орталығының» еңбектің салалы гигиенасы бөлімінің жетекшісі, Екатеринбург, Ресей

E-mail: ¹ laurache@mail.ru, ² skashansky@yandex.ru, ¹ oiz5@yandex.ru

Шаң-радиация факторының қосарлы әсерінің кейінгі кезеңіндегі иммуноглобулин-дердің салыстырмалы сараптамасы

Аннотация: Адам мен жануарлар ағзасының радиосезімталдылығының басымрақ қызметтерінің бірі болып, иммунологиялық реактивтілік болып табылады. Бұның өзгерістерін сәулелік зақымдалудың клиникалық симптомдарының пайда болуына дейін, объективті әдістермен анықтауға болады. Радиационды әсердің өзіндік ерекшеліктеріне, иммунитет жүйесінің жеке буындарында зақымдалудың ұзақ сақталуы және сонымен қоса кейінгі кезең зардаптары мен асқынулары жатады. Сонғы уақыттарда, радиационды және радиационды емес факторлардың иммунды жүйеге қосарлы әсері ерекше қызығушылық тудырады. Біздің жұмыстың үлгісі, кейінгі кезеңдегі көмір шаңы және әртүрлі дозадағы радиация. Зерттеудің мақсаты аз және сублетальды дозалы сәулеленудің және көмір шаңының дербес және қосарлы әрекетінің, жануарлардың иммуноглобулиндер көрсеткіштеріне кейінгі мерзімдегі әсерін тәжірибелік жағдайда зерттеу болып табылды. Тәжірибе 60 Вистар аталық егеуқұйрықтарына 6 серия бойынша жүргізілді: I топ - бақылау, II топ - көмір шаңымен тыныс алған егеуқұйрықтар, III топ - 0,2 Гр дозалы гамма-сәулеленуге ұшыраған топ, IV топ - 6 Гр дозалы гамма-сәулелену қабылдаған топ, V топ - аз дозалы радиация мен көмір шаңының қосарлы әсеріне сынақталаған топ, VI топ - сублетальды дозалы радиация мен көмір шаңының қосарлы әсерін сынаған топ. Зерттеу нәтижелерінің сараптамасы көрсеткендей, шаң-радиация факторының қосарлы әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтарда, кейінгі мерзімде маңызды өзгерістер анықталды. Олар IgA және G мөлшерінің төмендеуі, IgM деңгейінің жоғарлауымен сипатталды. Иондаушы радиацияның көмір шаңымен қосарлы әсері өте айқын әрекет көрсетті, әсіресе иондаушы радиация басымды агент болып табылды.

Түйін сөздер: радиация, көмір шаңы, иммуноглобулиндер, кейінгі кезең, қосарлы әсер.

Список литературы

- 1 Grosche B. Semipalatinsk test site: Introduction. Radiation and Environmental Biophysics, 41, 53–55 (2002).
- 2 Askarova U.B. Ekologiya ohrana okruzhayuschey sredy [Ecology protection of the environment] (Almaty, 2007).
- 3 Baranova O.V., Koroleva T.M., Shubik V.M. Nekotorye pokazateli zdorovya likvidatorov Chernobyilskoy avarii (otdalennyye posledstviya) [Some health indexes of chernobyl liquidators (delayed effects)], Radiatsionnaya gigiena [Radiation Hygiene], 5(2), 20-25 (2012).[in Russian]

- 4 International atomic energy agency Radiation biology: a handbook for teachers and students. International atomic energy agency (Vienna, 2010).
- 5 Azizova T V., Semenikhina N.G., Druzhinina M.B. Multi-organ involvement and failure in selected accident cases with acute radiation syndrome observed at the Mayak Nuclear Facility. BJR supplement, 27(1), 30-35 (2005).
- 6 Kirillova E.N., Muksinova K.N., Drugova E.D., Ryibkina V.L., Zaharova M.L., Uryadnitskaya T.I., Ezhova A.V., Sokolova S.N., Haritonov O.E. Immunnyi status u rabotnikov po "Mayak" i zhitel' g. Ozerska [Immune status of workers in Mayak and residents of Ozersk], Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti [Radiation safety questions], S2, 13-23 (2006). [in Russian]
- 7 Shimura N., Kojima S. Effects of low-dose-gamma rays on the immune system of different animal models of disease. Formerly Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine. Dose-Response, 12, 429-465 (2014).
- 8 Tang F.R., Loke W.K., Khoo B.C. Low-dose or low-dose-rate ionizing radiation-induced bioeffects in animal models. Journal of Radiation Research, 10, 1-18 (2017).
- 9 Kim R.K., Kim M.J., Seong K.M., Kaushik N., Suh Y., Yoo K.C., Cui Y.H., Jin Y.W., Nam S.Y., Lee S.J. Beneficial effects of low dose radiation in response to the oncogenic KRAS induced cellular transformation, Scientific Reports, 5, 15809 (2015).
- 10 Cuttler J.M. Health effects of low level radiation. When will we acknowledge the reality? Dose Response, 5(4), 292-298 (2007).
- 11 Kurjane N., Bruvere R., Shitova O., Romanova T., Jaunalksne I., Kirschfink M., Sochnevs A. Analysis of the immune status in latvian chernobyl clean-up workers with nononcological thyroid diseases, Scandinavian Journal of Immunology, 54, 528-533 (2001).
- 12 Oskouii M.R., Refahi S., Pourissa M., Tabarraei Y. Assessment of humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation, Life Science Journal, 10(5s), 58-62 (2013).
- 13 Serhatlo Ā lu S., O Ā ur E., Ozan A.T., Ā rsu F., Ā ğdekmerdan A., Ayar A. Biochemical and immunological effects of ionizing radiation in radiology staff members, Tanisal Ve Girisimsel Radyoloji, 10(2), 97-102 (2004).
- 14 Laney A.S., Blackley D.J., Halldin C.N..Radiographic disease progression in contemporary US coal miners with progressive massive fibrosis, Occupational and Environmental Medicine, 74(7), 517-520 (2017).
- 15 Suarhana E., Laney A.S., Storey E., Hale J.M., Attfield M.D. Coal workers' pneumoconiosis in the United States: regional differences 40 years after implementation of the 1969 Federal Coal Mine Health and Safety Act, Occupational and Environmental Medicine, 68, 908-913 (2011).
- 16 " Coal Mine Dust Exposures and Associated Health Outcomes: A Review of Information Published Since 1995", Current Intelligence Bulletin 64. Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health (USA, 2011).
- 17 Caballero-Gallardo K., Olivero-Verbel J. Mice housed on coal dust-contaminated sand: A model to evaluate the impacts of coal mining on health, Toxicology and Applied Pharmacology, 294, 11-20 (2016).
- 18 Fomenko D.V., Ulanova E.V., Zoloeva P.V., Zaharenkov V.V., Burdeyn A.V., Panev N.I. Kliniko-eksperimentalnoe issledovanie metabolicheskikh izmeneniy organizma pri dlitel'nom vdyihanii ugolno-porodnoy pyli [Clinical and experimental research of metabolic changes in an organism at long-term inhalation of coal dust], Byulleten so RAMN [The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences], 30(1), 118-122 (2010). [in Russian]
- 19 Zhetpisbaev B.A., Hamitova L.K. Immunnyie disfunktsii obluchennogo organizma [Immune dysfunction of the irradiated organism] (Almaty, 2000).
- 20 Beysenbaev E., Orazgaliev B., Slazhenova T. i dr. Rezultatyi kompleksnykh issledovaniy vliyaniya Semipalatinskogo ispytatelnogo yadernogo poligona [Results of comprehensive studies of the impact of the Semipalatinsk nuclear test site], Zdravoohranenie Kazahstana [Healthcare of Kazakhstan], 1(1), 13-17 (1997). [in Russian]
- 21 Yarmonenko S.P. Meditsinskie posledstviya Chernobyil'skoy katastrofy: itogi: 15-letnih issledovaniy [Medical consequences of the Chernobyl disaster: results: 15 years of research], Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost [Medical Radiology and Radiation Safety], 46(5), 27-33 (2001). [in Russian].
- 22 Artamonova V.G., Fishman B.B. Silikatozy: Osobennosti meditsiny truda, etiopatogeneza, klinika, diagnostika, terapiya, profilaktika [Silicatoses: Features of occupational medicine, etiopathogenesis, clinic, diagnostics, therapy, prevention] (Moscow, 2003).
- 23 Izmerov N.F., Dueva L.A., Milishnikova V.V. Immunologicheskie aspektyi sovremennykh form pnevmokoniozov [Immunological aspects of modern forms of pneumoconiosis], Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational medicine and industrial ecology], 6, 1-5 (2000). [in Russian]
- 24 Mancini G., Vaerman J P., Carbonara A O., Heremans J F. A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins, (Peeters H, ed) Protides of biological fluids (Amsterdam, 1964).
- 25 Golubev A.G., Fedoseykin I.V. Izmeneniya nekotorykh pokazateley gumoral'nogo immuniteta pri ostrykh abscessakh legkih [Changes in some parameters of humoral immunity in acute lung abscesses]. Fiziologiya cheloveka [Human Physiology], 33(4), 126-127 (2007). [in Russian]
- 26 Golovko A.A., Nerin I.N. Immunologicheskaya harakteristika detey i podrostkov, evakuirovannykh iz 30-kilometrovoy zony na ChAES. Itogi otsenki meditsinskikh posledstviy avarii na ChAES [Immunological characteristics of children and adolescents evacuated from the 30-kilometer zone at the Chernobyl nuclear power plant. Results of the assessment of the medical consequences of the Chernobyl accident]. Tezisy dokladov Respublikanskoy nauchnoy prakticheskoy konferentsii. Ministerstvovo Zdravoohraneniy. [Republican scientific practical conference. Ministry of Health]. USSR, 1991, pp. 85-86.

- 27 Obschaya allergologiya [General allergology] Pod. red. G.B. Fedoseeva (St. Petersburg, 2001).
- 28 Tokabaev A.K., Sagandykov B.B., Shelehev V.G. Pokazateli gumoralnogo immuniteta u zdorovyih zhiteley Semipalatinskoy oblasti rodivshih v period do i posle 1963 goda [Indicators of humoral immunity in healthy residents of the Semipalatinsk region born before and after 1963], Ekologiya - radiatsiya - zdorove: Tezisy dokladov Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii [International scientific conference. Ecology - radiation - health], Semipalatinsk, 1993, S.114-115.
- 29 Arenas M., Gil F., Gironella M., Hernandez V., Jorcano S., Biete A., Piqui J. M., Panis J. (2006). Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 66(2), 560-567 (2006).
- 30 Robertson M.D., Boyd J.E., Collins H.P., Davis J.M. Serum immunoglobulin levels and humoral immune competence in coalworkers, American Journal of Industrial Medicine, 6, 387-393 (1984).
- 31 Boes, M., Esau C., Fischer M.B., Schmidt T., Carroll M., and Chen J. Enhanced B-1 cell development, but impaired IgG antibody responses in mice deficient in secreted IgM, The Journal of Immunology, 160(10), 4776-4787 (1998).
- 32 Ehrenstein M.R., Cook H.T., Neuberger M.S. Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies, The Journal of Experimental Medicine, 191, 1253-1258 (2000).
- 33 Davies E.G., Thrasher A.J. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes, British Journal of Haematology, 149(2), 167-180 (2010).
- 34 Johnson J., Filipovich A.H., Zhang K. X-Linked Hyper IgM Syndrome. GeneReviews[Internet]. *University of Washington, Seattle* – 1993. - Retrieved 12 November 2016. update 2013.
- 35 Ouchida R, Mori H, Hase K, et al. Critical role of the IgM Fc receptor in IgM homeostasis, B-cell survival, and humoral immune response, PNAS, 109(40), E2699-E2706 (2012).

Сведения об авторах:

Чуленбаева Л.Е. - докторант кафедры Общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатпаева 2, Астана, Казахстан.

Кашанский С.В. - кандидат медицинских наук, доцент, руководитель Отдела отраслевой гигиены труда, ФБУН "Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий" Роспотребнадзора, ул. Папова, 30, Екатеринбург, Россия.

Ильдебайев О.З. - доктор медицинских наук, профессор кафедры Общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатпаева 2, Астана, Казахстан.

Chulenbayeva L.E. - doctoral candidate at the Department of General biology and genomics, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str. 2, Astana, Kazakhstan.

Kashanskiy S.V. - candidate of medical sciences, Associate Professor, Head of the Department of Occupational Health, FBIS "Ekaterinburg Medical Research Center for Prevention and Health Promotion of Industrial Workers" of Rospotrebnadzor, Papova street, 30, Yekaterinburg, Russia.

Ilderbayev O.Z. - doctor of medicine, Professor at the Department of General Biology and Genomics, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str. 2, Astana, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 21.05.2018

«Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің Хабаршысы. Биологиялық ғылымдар сериясы» журналында мақала жариялау ережесі

1. Журнал мақсаты. Биохимия, молекулалық биология, биотехнология, биоинформатика, вирусология, биофизика, биоинженерия, физиология, ботаника, зоология, эволюциялық биология, генетика, микробиология, биомедицина салалары бойынша мұқият тексеруден өткен ғылыми құндылығы бар мақалалар жариялау.

2. Журналда мақала жариялаушы автор мақаланың қол қойылған бір дана қағаз нұсқасын Ғылыми басылымдар бөліміне (редакцияға, мекенжайы: 010008, Қазақстан Республикасы, Астана қаласы, Қ. Сәтпаев көшесі, 2, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Бас ғимарат, 408 кабинет) және *eurjourbio@enu.kz* электрондық поштасына PDF, Tex форматтарындағы нұсқаларын жіберу қажет. Мақаланың мәтінінің қағаз нұсқасы мен электронды нұсқалары бірдей болулары қажет. Мақалалар қазақ, орыс, ағылшын тілдерінде қабылданады. Мақаланың тех фарматындағы үлгісі *bulbio.enu.kz* журнал сайтында берілген.

3. Автордың қолжазбаны редакцияға жіберуі мақаланың Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің хабаршысында басуға келісін, шетел тіліне аударылып қайта басылуына келісін білдіреді. Автор мақаланы редакцияға жіберу арқылы автор туралы мәліметтің дұрыстығына, мақала көшірілмегендігіне (плагиаттың жоқтығына) және басқа да заңсыз көшірмелердің жоқтығына кепілдеме береді.

4. Мақаланың көлемі 18 беттен аспауға тиіс (6 беттен бастап).

5. Мақаланың құрылымы

ГТАМРК <http://grnti.ru/>

Автор(лар)дың аты-жөні

Мекеменің толық атауы, қаласы, мемлекеті (егер авторлар әртүрлі мекемеде жұмыс жасайтын болса, онда әр автор мен оның жұмыс мекемесі қасында бірдей белгі қойылу керек)

Автор(лар)дың E-mail-ы

Мақала атауы

Аннотация (100-200 сөз; формуласыз, мақаланың атауын мейлінше қайталамауы қажет; әдебиеттерге сілтемелер болмауы қажет; мақаланың құрылысын (кіріспе /мақаланың мақсаты/ міндеттері /қарастырылып отырған сұрақтың тарихы, зерттеу әдістері, нәтижелер/талқылау, қорытынды) сақтай отырып, мақаланың қысқаша мазмұны берілуі қажет).

Түйін сөздер (6-8 сөз не сөз тіркесі. Түйін сөздер мақала мазмұнын көрсетіп, мейлінше мақала атауы мен аннотациядағы сөздерді қайталамай, мақала мазмұнындағы сөздерді қолдану қажет. Сонымен қатар, ақпараттық-ізвестіру жүйелерінде мақаланы жеңіл табуға мүмкіндік беретін ғылым салаларының терминдерін қолдану қажет).

Негізгі мәтін мақаланың мақсаты/ міндеттері/ қарастырылып отырған сұрақтың тарихы, зерттеу әдістері, нәтижелер/талқылау, қорытынды бөлімдерін қамтуы қажет.

Таблица, суреттер – аталғаннан кейін орналастырылады. Әр таблица, сурет қасында оның аталуы болуы қажет. Сурет айқын, сканерден өтпеген болуы керек.

Мақаладағы *формулалар* тек мәтінде оларға сілтеме берілсе ғана нөмірленеді.

Жалпы қолданыста бар *аббревиатуралар* мен *қысқартулардан* басқалары міндетті түрде алғаш қолданғанда түсіндірілуі берілуі қажет. *Қаржылай көмек туралы* ақпарат бірінші бетте көрсетіледі.

Әдебиеттер тізімі

Мәтінде әдбиеттерге сілтемелер тікжақшаға алынады. Мәтіндегі әдебиеттер тізіміне сілтемелердің нөмірленуі мәтінде қолданылуына қатысты жүргізіледі: мәтінде кездескен әдебиетке алғашқы сілтеме [1] арқылы, екінші сілтеме [2] арқылы т.с.с. жүргізіледі. Кітапқа жасалатын сілтемелерде қолданылған беттер де көрсетілуі керек (мысалы, [1, 45 бет]). Жарияланбаған еңбектерге сілтемелер жасалмайды. Сонымен қатар, рецензиядан өтпейтін басылымдарға да сілтемелер жасалмайды (әдебиеттер тізімінің әзірлеу үлгілерін төмендегі мақаланы рәсімдеу үлгісінен қараңыз).

Мақала соңындағы әдебиеттер тізімінен кейін *библиографиялық мәліметтер* орыс және ағылшын тілінде (егер мақала қазақ тілінде жазылса), қазақ және ағылшын тілінде (егер мақала орыс тілінде жазылса), орыс және қазақ тілінде (егер мақала ағылшын тілінде жазылған болса) беріледі.

Авторлар туралы мәлімет: автордың аты-жөні, ғылыми атағы, қызметі, жұмыс орны, жұмыс орнының мекен-жайы, телефон, e-mail – қазақ, орыс және ағылшын тілдерінде толтырылады.

6. Қолжазба мұқият тексерілген болуы қажет. Техникалық талаптарға сай келмеген қолжазбалар қайта өңдеуге қайтарылады. Қолжазбаның қайтарылуы оның журналда басылуына жіберілуін білдірмейді.

7. Редакцияға түскен мақала жабық (анонимді) тексеруге жіберіледі. Барлық рецензиялар авторларға жіберіледі. Автор (рецензент мақаланы түзетуге ұсыныс берген жағдайда) үш күн аралығында қайта қарап, қолжазбаның түзетілген нұсқасын редакцияға қайта жіберуі керек. Рецензент жарамсыз деп таныған мақала қайтара қарастырылмайды. Мақаланың түзетілген нұсқасы мен автордың рецензентке жауабы редакцияға жіберіледі.

8. Төлемақы. Басылымға рұқсат етілген мақала авторларына төлем жасау туралы ескертіледі. Төлем көлемі 2018 жылы 4500 тенге – ЕҰУ қызметкерлері үшін және 5500 тенге басқа ұйым қызметкерлеріне.

**Provision on articles submitted to the journal "Bulletin of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
BIOSCIENCE Series"**

1. Purpose of the journal. Publication of carefully selected original scientific works in the fields of Biochemistry, Molecular Biology, Biotechnology, Bioinformatics, Virology, Biophysics, Bioengineering, Physiology, Botany, Zoology, Evolutionary Biology, Genetics, Microbiology, Biomedicine.

2. An author who wishes to publish an article in a journal must submit the article in hard copy (printed version) in one copy, signed by the author to the scientific publication office (at the address: 010008, Republic of Kazakhstan, Astana, Satpayev St., 2. L.N. Gumilyov Eurasian National University, Main Building, room 408) and by e-mail eurjournbio@enu.kz in Word, PDF and Tex format. At the same time, the correspondence between Tex-version, PDF-version and the hard copy must be strictly maintained. Article template in tex-format you can find on the journal web-site bulbio.enu.kz

Language of publications: Kazakh, Russian, English.

3. Submission of articles to the scientific publication office means the authors' consent to the right of the Publisher, L.N. Gumilyov Eurasian National University, to publish articles in the journal and the re-publication of it in any foreign language. Submitting the text of the work for publication in the journal, the author guarantees the correctness of all information about himself, the lack of plagiarism and other forms of improper borrowing in the article, the proper formulation of all borrowings of text, tables, diagrams, illustrations.

4. The volume of the article should not exceed 18 pages (from 6 pages).

5. Structure of the article

GRNTI <http://grnti.ru/>

Initials and Surname of the author (s)

Full name of the organization, city, country (if the authors work in different organizations, you need to put the same icon next to the name of the author and the corresponding organization)

Author's e-mail (s)

Article title

Abstract (100-200 words, it should not contain a formula, the article title should not repeat in the content, it should not contain bibliographic references, it should reflect the summary of the article, preserving the structure of the article - introduction/ problem statement /goals/ history, research methods, results /discussion, conclusion).

Keywords (6-8 words/word combination. Keywords should reflect the main content of the article, use terms from the article, as well as terms that define the subject area and include other important concepts that make it easier and more convenient to find the article using the information retrieval system).

The main text of the article should contain an introduction/ problem statement/ goals/ history, research methods, results / discussion, conclusion. Tables, figures should be placed after the mention. Each illustration should be followed by an inscription. Figures should be clear, clean, not scanned.

In the article, only those **formulas** are numbered, to which the text has references.

All **abbreviations**, with the exception of those known to be generally known, must be deciphered when first used in the text.

Information on **the financial support** of the article is indicated on the first page in the form of a footnote.

References

In the text references are indicated in square brackets. References should be numbered strictly in the order of the mention in the text. The first reference in the text to the literature should have the number [1], the second - [2], etc. The reference to the book in the main text of the article should be accompanied by an indication of the pages used (for example, [1, 45 p.]). References to unpublished works are not allowed. Unreasonable references to unreviewed publications (examples of the description of the list of literature, descriptions of the list of literature in English, see below in the sample of article design).

At the end of the article, after the list of references, it is necessary to indicate bibliographic data in Russian and English (if the article is in Kazakh), in Kazakh and English (if the article is in Russian) and in Russian and Kazakh languages (if the article is English language).

Information about authors: surname, name, patronymic, scientific degree, position, place of work, full work address, telephone, e-mail - in Kazakh, Russian and English.

6. The article must be **carefully verified**. Articles that do not meet technical requirements will be returned for revision. Returning for revision does not mean that the article has been accepted for publication.

7. Work with electronic proofreading. Articles received by the Department of Scientific Publications (editorial office) are sent to anonymous review. All reviews of the article are sent to the author. The authors must send the proof of the article within three days. Articles that receive a negative review for a second review are not accepted. Corrected versions of articles and the author's response to the reviewer are sent to the editorial office. Articles that have positive reviews are submitted to the editorial boards of the journal for discussion and approval for publication.

Periodicity of the journal: 4 times a year.

8. Payment. Authors who have received a positive conclusion for publication should make payment on the following requisites (for ENU employees - 4,500 tenge, for outside organizations - 5,500 tenge):

Положение о рукописях, представляемых в журнал «Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н.Гумилева. Серия Биологические науки»

1. Цель журнала. Публикация тщательно отобранных оригинальных научных работ по направлениям биохимия, молекулярная биология, биотехнология, биоинформатика, вирусология, биофизика, биоинженерия, физиология, ботаника, зоология, эволюционная биология, генетика, микробиология, биомедицина.

2. Автору, желающему опубликовать статью в журнале необходимо представить рукопись в твердой копии (распечатанном варианте) в одном экземпляре, подписанном автором в Отдел научных изданий (по адресу: 010008, Казахстан, г.Астана, ул. Сатпаева, 2, Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, Учебно-административный корпус, каб. 408) и по e-mail eurjourbio@enu.kz в формате Tex и PDF. При этом должно быть строго выдержано соответствие между Tex-файлом, PDF-файлом и твердой копией. Шаблон статьи в формате tex приведен на сайте журнала bulbio.enu.kz.

Язык публикаций: Казахский, русский, английский.

3. Отправление статей в редакцию означает согласие авторов на право Издателя, Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева, издания статей в журнале и переиздания их на любом иностранном языке. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправомерного заимствования в рукописи, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций.

4. Объем статьи не должен превышать 18 страниц (от 6 страниц).

5. Схема построения статьи

ГРНТИ <http://grnti.ru/>

Инициалы и Фамилию автора(ов)

Полное наименование организации, город, страна (если авторы работают в разных организациях, необходимо поставить одинаковый значок около фамилии автора и соответствующей организации)

E-mail автора(ов)

Название статьи

Аннотация (100-200 слов; не должна содержать формулы, по содержанию повторять название статьи; не должна содержать библиографические ссылки; должна отражать краткое содержание статьи, сохраняя структуру статьи – введение/ постановка задачи/ цели/ история, методы исследования, результаты/обсуждения, заключение/выводы).

Ключевые слова (6-8 слов/словосочетаний). Ключевые слова должны отражать основное содержание статьи, использовать термины из текста статьи, а также термины, определяющие предметную область и включающие другие важные понятия, позволяющие облегчить и расширить возможности нахождения статьи средствами информационно-поисковой системы).

Основной текст статьи должен содержать введение/ постановку задачи/ цели/ историю, методы исследования, результаты/обсуждение, заключение/выводы.

Таблицы, рисунки необходимо располагать после упоминания. С каждой иллюстрацией должна следовать надпись. Рисунки должны быть четкими, чистыми, несканированными.

В статье нумеруются лишь те **формулы**, на которые по тексту есть ссылки.

Все **аббревиатуры и сокращения**, за исключением заведомо общеизвестных, должны быть расшифрованы при первом употреблении в тексте.

Сведения о **финансовой поддержке** работы указываются на первой странице в виде сноски.

Список литературы

В тексте ссылки обозначаются в квадратных скобках. Ссылки должны быть пронумерованы строго по порядку упоминания в тексте. Первая ссылка в тексте на литературу должна иметь номер [1], вторая - [2] и т.д. Ссылка на книгу в основном тексте статьи должна сопровождаться указанием использованных страниц (например, [1, 45 стр.]). Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Нежелательны ссылки на нецензурируемые издания (примеры описания списка литературы, описания списка литературы см. ниже в образце оформления статьи).

В конце статьи, после списка литературы, необходимо указать **библиографические данные** на русском и английском языках (если статья оформлена на казахском языке), на казахском и английском языках (если статья оформлена на русском языке) и на русском и казахском языках (если статья оформлена на английском языке).

Сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, научная степень, должность, место работы, полный служебный адрес, телефон, e-mail – на казахском, русском и английском языках.

6. Рукопись должна быть **тщательно выверена**. Рукописи, не соответствующие техническим требованиям, будут возвращены на доработку. Возвращение на доработку не означает, что рукопись принята к опубликованию.

7. Работа с электронной корректурой. Статьи, поступившие в Отдел научных изданий (редакция), отправляются на анонимное рецензирование. Все рецензии по статье отправляются автору. Авторам в течение трех дней необходимо отправить корректуру статьи. Статьи, получившие отрицательную рецензию к повторному рассмотрению не принимаются. Исправленные варианты статей и ответ автора рецензенту присылаются в редакцию. Статьи, имеющие положительные рецензии, представляются редколлегии журнала для обсуждения и утверждения для публикации.

Периодичность журнала: 4 раза в год.

8.Оплата. Авторам, получившим положительное заключение к опубликованию необходимо произвести оплату по следующим реквизитам (для сотрудников ЕНУ – 4500 тенге, для сторонних организаций – 5500 тенге):

Мақаланы рәсімдеу үлгісі

МРНТИ 27.25.19

А.Ж. Жубанышева¹, Н. Темиргалиев², А.Б. Утесов³

¹ *Институт теоретической математики и научных вычислений Евразийского национального университета имени Л.Н.Гумилева, Астана, Казахстан*

² *Актюбинский региональный государственный университет имени К. Жубанова, Актюбе, Казахстан*

(Email: ¹ *axaulezh@mail.ru*, ² *ntmath10@mail.ru*, ³ *adilzhan_71@mail.ru*)

Численное дифференцирование функций в контексте Компьютерного (вычислительного) перечника

Аннотация: В рамках компьютерного (вычислительного) перечника полностью решена задача приближенного дифференцирования функций, принадлежащих классам Соболева по неточной информации, полученной от произвольного конечного множества тригонометрических коэффициентов Фурье-Лебега дифференцируемой функции... [100-200 слов]

Ключевые слова: приближенное дифференцирование, восстановление по неточной информации, предельная погрешность, компьютерный (вычислительный) перечник. [6-8 слов/словосочетаний]

Введение

Текст введения...

Авторам не следует использовать нестандартные пакеты LaTeX (используйте их лишь в случае крайней необходимости)

Заголовок секции

1.1 Заголовок подсекции

Окружения.

Теорема 1. ...

Лемма 1. ...

Предложение 1. ...

Определение 1. ...

Следствие 1. ...

Замечание 1. ...

Теорема 2 (Темиргалиев Н. [2]). *Текст теоремы.*

Д о к а з а т е л ь с т в о. Текст доказательства.

2. Формулы, таблицы, рисунки

$$\delta_N(\varepsilon_N; D_N)_Y \equiv \delta_N(\varepsilon_N; T; F; D_N)_Y \equiv \inf_{(l^{(N)}, \varphi_N) \in D_N} \delta_N \left(\varepsilon_N; \left(l^{(N)}, \varphi_N \right) \right)_Y, \quad (1)$$

где

$$\begin{aligned} & \delta_N \left(\varepsilon_N; \left(l^{(N)}, \varphi_N \right) \right)_Y \equiv \delta_N(\varepsilon_N; T; F; \left(l^{(N)}, \varphi_N \right))_Y \equiv \\ & \equiv \sup_{f \in F} \left\| Tf(\cdot) - \varphi_N \left(l_N^{(1)}(f) + \gamma_N^{(1)} \varepsilon_N^{(1)}, \dots, l_N^{(N)}(f) + \gamma_N^{(N)} \varepsilon_N^{(N)}; \cdot \right) \right\|_Y. \\ & \left| \gamma_N^{(\tau)} \right| \leq 1 (\tau=1, \dots, N) \end{aligned}$$

Таблицы, рисунки необходимо располагать после упоминания. С каждой иллюстрацией должна следовать надпись.

3. Ссылки и библиография

Таблица 3 – Название таблицы

Простые	Не простые
2, 3, 5, 7, 11, 13, 17, 19, 23, 29	4, 6, 8, 9, 10, 12, 14



Рисунок 1 – Название рисунка

Для ссылок на утверждения, формулы и т. п. можно использовать метки. Например, теорема 2, Формула (1)

Для руководства по \LaTeX и в качестве примера оформления ссылок, см., например, *Львовский С.М.* Набор и верстка в пакете \LaTeX . Москва: Космосинформ, 1994.

Список литературы оформляется следующим образом.

Список литературы

- 1 Локуциевский О.М., Гавриков М.Б. Начала численного анализа. –М.: ТОО "Янус", 1995. –581 с. - **книга**
- 2 Темиргалиев Н. Компьютерный (вычислительный) поперечник как синтез известного и нового в численном анализе // Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева –2014. –Т.4. №101. –С. 16-33. **doi: ... (при наличии) - статья**
- 3 Жубанышева А.Ж., Абикенова Ш. О нормах производных функций с нулевыми значениями заданного набора линейных функционалов и их применения к поперечниковым задачам // Функциональные пространства и теория приближения функций: Тезисы докладов Международной конференции, посвященная 110-летию со дня рождения академика С.М.Никольского, Москва, Россия, 2015. – Москва, 2015. –С.141-142. - **труды конференций**
- 4 Курмуков А.А. Ангиопротекторная и гипополипидемическая активность леукомизина. –Алматы: Бастау, 2007. –С. 3-5 - **газетные статьи**
- 5 Кыров В.А., Михайличенко Г.Г. Аналитический метод вложения симплектической геометрии // Сибирские электронные математические известия –2017. –Т.14. –С.657-672. doi: 10.17377/semi.2017.14.057. – URL: <http://semr.math.nsc.ru/v14/p657-672.pdf>. (дата обращения: 08.01.2017). - **электронный журнал**

А.Ж. Жұбанышева¹, Н. Темірғалиев¹, А.Б. Утесов²

¹ *Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің теориялық математика және ғылыми есептеулер институты, Астана, Қазақстан*

² *Қ.Жұбанов атындағы Ақтөбе өңірлік мемлекеттік университеті, Ақтөбе, Қазақстан*

Компьютерлік (есептеуіш) диаметр мәнмәтінінде функцияларды сандық дифференциалдау

Аннотация: Компьютерлік (есептеуіш) диаметр мәнмәтінінде Соболев класында жататын функцияларды олардың тригонометриялық Фурье-Лебег коэффициенттерінің ақырлы жиынынан алынған дәл емес ақпарат бойынша жуықтау есебі толығымен шешілді [100-200 сөз]

Түйін сөздер: жуықтап дифференциалдау, дәл емес ақпарат бойынша жуықтау, шектік қателік, Компьютерлік (есептеуіш) диаметр [6-8 сөз/сөз тіркестері].

A.Zh.Zhubanysheva¹, N. Temirgaliyev¹, A.B. Utesov²

¹ *Institute of Theoretical Mathematics and Scientific Computations of L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan*

² *K.Zhubanov Aktobe Regional State University, Aktobe, Kazakhstan*

Numerical differentiation of functions in the context of Computational (numerical) diameter

Abstract: The computational (numerical) diameter is used to completely solve the problem of approximate differentiation of a function given inexact information in the form of an arbitrary finite set of trigonometric Fourier coefficients. [100-200 words]

Keywords: approximate differentiation, recovery from inexact information, limiting error, computational (numerical) diameter, massive limiting error. [6-8 words/word combinations]

References

- 1 Lokucievskij O.M., Gavrikov M.B. Nachala chislenogo analiza [Elements of numerical analysis] (Yanus, Moscow, 1995). [in Russian]
- 2 Temirgaliyev N. Komp'yuternyj (vychislitel'nyj) poperechnik kak sintez izvestnogo i novogo v chislenom analize [Computational (numerical) diameter as a synthesis of the known and the new in numerical analysis], Vestnik Evrazijskogo nacional'nogo universiteta imeni L.N. Gumileva [Bulletin of L.N. Gumilyov Eurasian National University], 4 (101), 16-33 (2014). [in Russian]
- 3 Zhubanysheva A.Zh., AbikenovaSh.K. O normah proizvodnyh funkcij s nulevymi znachenijami zadannogo nabora linejnyh funkcionalov i ih primenenija k poperechnikovym zadacham [About the norms of the derivatives of functions with zero values of a given set of linear functionals and their application to the width problems]. Tezisy dokladov Mezhdunarodnoj konferencii, posvjashhennaja 110-letiju so dnja rozhdenija akademika S.M.Nikol'skogo "Funkcional'nye prostranstva i teoriya priblizhenija funkcij" [International conference on Function Spaces and Approximation Theory dedicated to the 110th anniversary of S. M. Nikol'skii]. Moscow, 2015, pp. 141-142. [in Russian]
- 4 Kurmukov A. A. Angioprotekturnaja i gipolipidemicheskaja aktivnost' leukomizina [Angioprotective and lipid-lowering activity of leukomycin] (Bastau, Almaty, 2007, P. 3-5). [in Russian]
- 5 Кyров V.A., Mihajlichenko G.G. Analiticheskij metod vložhenija simplekticheskoj geometrii [The analytic method of embedding symplectic geometry], Cibirskie jelektronnye matematicheskie izvestija [Siberian Electronic Mathematical Reports], 14, 657-672 (2017). doi: 10.17377/semi.2017.14.057. Available at: <http://semr.math.nsc.ru/v14/p657-672.pdf>. [in Russian]. (accessed 08.01.2017).

Сведения об авторах:

Жубанышева А.Ж. - Старший научный сотрудник Института теоретической математики и научных вычислений, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатапаева 2, Астана, Казахстан.

Темиргалиев Н. - Директор Института теоретической математики и научных вычислений, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатапаева 2, Астана, Казахстан.

Утесов А.Б. - кандидат физико-математических наук, доцент кафедры Математики, Актюбинский региональный государственный университет имени К. Жубанова, пр. А.Молдагуловой 34, Актобе, Казахстан.

Zhubanysheva A.Zh. - Senior researcher of the Institute of Theoretical Mathematics and Scientific Computations, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Temirgaliyev N. - Head of the Institute of Theoretical Mathematics and Scientific Computations, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Utesov A.B. - candidate of physical and mathematical sciences, Associate Professor of the Department of Mathematics, K.Zhubanov Aktobe Regional State University, A.Moldagulova Prospect, 34, Aktobe, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 15.05.2017

Редакторы: Р.І. Берсімбай

Шығарушы редактор, дизайн: А. Нұрболат

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің
Хабаршысы. Биологиялық ғылымдар сериясы.
- 2018. 2(123) - Астана: ЕҰУ. 104-б.
Шартты б.т. - 8,48. Таралымы - 20 дана.

Мазмұнына типография жауап бермейді

Редакция мекен-жайы: 010008, Астана қ.,
Сәтпаев 2, көшесі, 13.
Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті
Тел.: (8-717-2) 70-95-00(ішкі 31-428)

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің баспасында басылды