

ISSN (Print) 2616-7034
ISSN (Online) 2663-130X

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің

ХАБАРШЫСЫ
BULLETIN **ВЕСТНИК**
of L.N. Gumilyov Евразийского национального
Eurasian National University университета имени Л.Н. Гумилева

БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы

BIOSCIENCE Series

Серия БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

№ 2(143)/2023

1995 жылдан бастап шығады

Founded in 1995

Издается с 1995 года

Жылына 4 рет шығады

Published 4 times a year

Выходит 4 раза в год

Астана, 2023

Astana, 2023

Астана, 2023

Бас редакторы Р.І. Берсімбаи
ҚР ҰҒА академигі, б.ғ.д, проф., Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана, Қазақстан
Бас редактордың орынбасары Ж.К. Масалимов
б.ғ.к., доцент, Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана, Қазақстан

Редакция алқасы

Акильжанова А.Р.	м.ғ.д., PhD, Назарбаев университеті, Астана (Қазақстан)
Аликулов З.А.	б.ғ.к., проф., Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана (Қазақстан)
Аскарова Ш.Н.	б.ғ.к., PhD, Назарбаев университеті, Астана (Қазақстан)
Ау У.	PhD, проф., Техас университеті, Техас (АҚШ)
Бисенбаев А.К.	б.ғ.д., проф., ҚР ҰҒА академигі, Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы (Қазақстан)
Здунек-Застока Э.	PhD, проф., Варшава жаратылыстану ғылымдары университеті, Варшава (Польша)
Изотти А.	PhD, проф., Генуя университеті, Генуя (Италия)
Ильдербаев О.З.	м.ғ.д., проф., Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана (Қазақстан)
Коломиец М.	PhD, проф., Техас университеті, Техас (АҚШ)
Константинов Ю.М.	б.ғ.д., проф., Иркутск мемлекеттік университеті, Иркутск (Ресей)
Курманбаева А.Б.	PhD, оқытушы-зерттеуші, Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана (Қазақстан)
Позо М.Х.	PhD, Испания ұлттық зерттеу кеңесінің Zaidin тәжірибелік станциясы, Гранада (Испания)
Рубцов Н.	б.ғ.д., проф., Цитология және генетика институты, Новосібір (Ресей)
Саги М.	PhD, проф., Бен Гурион атындағы Негев университеті, Беэр-Шева (Израиль)
Сарбасов Д.Д.	PhD, проф., Назарбаев университеті, Астана (Қазақстан)
Тарлыков П.В.	PhD, зертхана меңгерушісі, Ұлттық биотехнология орталығы, Астана (Қазақстан)
Халилов Р.И.	ф.-м.ғ.д., Баку мемлекеттік университеті, Баку (Әзірбайжан)

Редакцияның мекенжайы: 010008, Қазақстан, Астана қ., Сәтбаев к-сі, 2, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, 402 б.
Тел: +7 (7172) 709-500 (ішкі 31-428). E-mail: eurjourbio@enu.kz

Жауапты хатшы, компьютерде беттеген: А. Бекбаева

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің Хабаршысы.

БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы

Меншіктенуші: КеАҚ "Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті"

Мерзімділігі: жылына 4 рет

Қазақстан Республикасының Ақпарат және коммуникациялар министрлігімен тіркелген

02.02.2021ж. № KZ11VPY00031938 қайта есепке қою туралы куәлігі

Типографияның мекенжайы: 010008, Қазақстан, Астана қ., Қажымұқан к-сі 13/1

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті

Тел: +7 (7172)709-500 (ішкі 31-428). Сайт: <http://bulbio.enu.kz>

Editor-in-Chief **R.I. Bersimbaev**
Academician of NAS RK, Doctor of Biological Sciences, Prof.,
L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

Deputy Editor-in-Chief: **Zh.K. Masalimov**, *Candidate of Biological Sciences, Associate professor,*
L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

Editorial board

Akilzhanova A.R.	Doctor of Medical Sciences, PhD, Nazarbayev University, Astana (Kazakhstan)
Alikulov Z.A.	Prof., Can. of Biological Sciences, L.N. Gumilyov ENU, Astana (Kazakhstan)
Асқарова III.H.	PhD, Can. of Biological Sciences, Nazarbayev University, Astana (Kazakhstan)
Au W.	PhD, Prof., University of Texas, Texas (USA)
Bisenbayev A.K.	Doctor of Biological Sciences, Prof., Academician of NAS RK, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty (Kazakhstan)
Zdunek-Zastocka E.	PhD, Prof, Warsaw University of Life Sciences, Warsaw (Poland)
Izzotti A.	PhD, Prof., University of Genoa, Genoa (Italy)
Ilderbayev O.Z.	Doctor of Medical Sciences, Prof., L.N. Gumilyov ENU, Astana (Kazakhstan)
Kolomic M.	PhD, Prof., University of Texas, Texas (USA)
Konstantinov Yu.M.	Doctor of Biological Sciences, Prof., Irkutsk State University, Irkutsk (Russia)
Kurmanbayeva A.B.	PhD, teacher-researcher, L.N. Gumilyov ENU, Astana (Kazakhstan)
Pozo M.J.	PhD, Zaidin Experimental Station of the Spanish National Research Council, Granada (Spain)
Rubtsov N.	Doctor of Biological Sciences, Prof., Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk (Russia)
Sagi M.	PhD, Prof., Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva (Israel)
Sarbassov D.D.	PhD, Prof., Nazarbayev University, Astana (Kazakhstan)
Tarlykov P.V.	PhD, Head of the Laboratory, National Center for Biotechnology, Astana (Kazakhstan)
Khalilov R.I.	Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Baku State University, Baku (Azerbaijan)

Editorial address: 2 Satpayev str., of. 402, L.N. Gumilyov Eurasian National University,
Astana, Kazakhstan, 010008

Tel.: +7 (7172) 709-500 (ext. 31-428), E-mail: eurjourbio@enu.kz

Responsible secretary, computer layout: Aliya Bekbayeva

Bulletin of L.N. Gumilyov Eurasian National University.

BIOSCIENCE Series

Owner: Non-profit joint-stock company «L.N. Gumilyov Eurasian National University»

Periodicity: 4 times a year

Registered by the Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan

Rediscount certificate № KZ11VPY00031938 from 02.02.2021

Address of Printing Office: 13/1 Kazhimukan str., L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan 010008

Tel: +7 (7172) 709-500 (ext.31-428). Website: <http://bulbio.enu.kz>

Главный редактор **Р.И. Берсимбай**
профессор, д.б.н., академик НАН РК, ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан
Зам. главного редактора **Ж.К. Масалимов**
к.б.н., доцент, ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

Редакционная коллегия

Акильжанова А.Р.	д.м.н., PhD, Назарбаев Университет, Астана (Казахстан)
Аликулов З.А.	к.б.н., проф., ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Астана (Казахстан)
Аскарова Ш.Н.	к.б.н., PhD, Назарбаев Университет, Астана (Казахстан)
Ау У.	PhD, проф., Техасский университет, Техас (США)
Бисенбаев А.К.	д.б.н., проф., академик НАН РК, КазНУ имени аль-Фараби, Алматы (Казахстан)
Здунек-Застока Э.	PhD, проф., Варшавский университет естественных наук, Варшава (Польша)
Изотти А.	PhD, проф., Университет Генуя, Генуя (Италия)
Ильдербаев О.З.	д.м.н., проф., ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Астана (Казахстан)
Коломиец М.	PhD, профессор, Техасский университет, Техас (США)
Константинов Ю.М.	д.б.н., проф., Иркутский государственный университет, Иркутск (Россия)
Курманбаева А.Б.	PhD, преподаватель-исследователь, ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Астана (Казахстан)
Позо М.Х.	PhD, Экспериментальная станция Zaidin Испанского национального исследовательского совета, Гранада (Испания)
Рубцов Н.	д.б.н., профессор, Институт цитологии и генетики, Новосибирск (Россия)
Саги М.	PhD, профессор, Университет имени Бен-Гуриона в Негеве, Беэр-Шева (Израиль)
Сарбасов Д.Д.	PhD, профессор, Назарбаев Университет, Астана (Казахстан)
Тарлыков П.В.	PhD, заведующий лабораторией, Национальный центр биотехнологии, Астана (Казахстан)
Халилов Р.И.	д.ф.-м.н., Бакинский государственный университет, Баку (Азербайджан)

Адрес редакции: 010008, Казахстан, г. Астана, ул. Сатпаева, 2, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, каб. 402
Тел: +7(7172) 709-500 (вн. 31-428). E-mail: eurjourbio@enu.kz

Ответственный секретарь, компьютерная верстка: А. Бекбаева

Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.

Серия БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Собственник: НАО «Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева»

Периодичность: 4 раза в год

Зарегистрирован Министерством информации и коммуникаций Республики Казахстан

Свидетельство о постановке на переучет № KZ11VPY00031938 от 02.02.2021г.

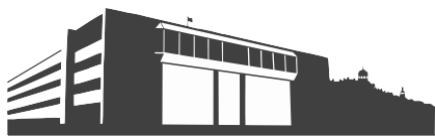
Адрес типографии: 010008, Казахстан, г. Астана, ул. Кажымукана, 13/1,

Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева

Тел.: +7(7172)709-500 (вн.31-428). Сайт: <http://bulbio.enu.kz>

МАЗМҰНЫ/ CONTENTS/ СОДЕРЖАНИЕ

<i>Kizatova M.E., Sultanova M.J., Abdрахманов Х.А., Акжанов Н., Байкенов А.Ө., Сәдуақас Ә.С.</i> Грек жаңғағы қабығының антиоксиданттық қасиеттерін зерттеу <i>Kizatova M.E., Sultanova M.J., Abdрахманов H.A., Akzhanov N., Baykenov A.O., Saduakas A.S.</i> Studies of antioxidant properties of walnut shells <i>Kizatova M.E., Sultanova M.J., Abdрахманов Х.А., Акжанов Н., Байкенов А.Ө., Сәдуақас Ә.С.</i> Исследования антиоксидантных свойств скорлупы грецкого ореха	6
<i>Тойбекова П.М., Булбакова О.В., Берсимбай Р.И.</i> Радиация әсерінен қартаюда митохондрия мен микроРНК-ның рөлі <i>Toibekova P.M., Bulgakova O.V., Bersimbai R.I.</i> The role of mitochondria and microRNAs in radiation-induced aging <i>Тойбекова П.М., Булбакова О.В., Берсимбай Р.И.</i> Роль митохондрий и микроРНК в радиационно-индуцированном старении	18
<i>Бижанова Д.С., Бахтин М.М.</i> Уран өндірісі маңында тұратын халықтың биологиялық сынамаларындағы уранның мөлшерін бағалау <i>Bizhanova D.S., Bakhtin M.M.</i> Assessment of uranium content in biological samples of the population living in the vicinity of uranium production <i>Бижанова Д.С., Бахтин М.М.</i> Оценка содержания урана в биологических пробах населения, проживающего в окрестностях уранового производства	27
<i>Уалиева Р.М., Каверина М.М.</i> Қазақстанның Солтүстік-Шығысындағы жаздық бидай зиянкестерінің түрлік құрамының мониторингі <i>Ualiyeva R.M., Kaverina M.M.</i> Monitoring of the species composition of spring wheat pests in the North-East of Kazakhstan <i>Уалиева Р.М., Каверина М.М.</i> Мониторинг видового состава вредителей яровой пшеницы на северо-востоке Казахстана	39
<i>Мүкүшев Б.А., Мүкүшев С.Б., Мырзағалиева А.Б., Прмантаева Б.А., Омарова Н.М.</i> Экологиялық тізбектер және олардың математикалық-компьютерлік моделдері <i>Mukushev B.A., Mukushev S.B., Myrzagalieva A.B., Prmantayeva B.A., Omarov N.M.</i> Ecological chains and their mathematical and computer models <i>Мүкүшев Б.А., Мүкүшев С.Б., Мырзағалиева А.Б., Прмантаева Б.А., Омарова Н.М.</i> Экологические цепочки и их математико-компьютерные модели	54
<i>Аралбаев А.Н., Сейдахметова З.Ж., Аралбай Н.К.</i> Шығыс майракебісі өсімдігінің тамырларының тағамдық шикізат ретінде пайдалану перспективасын бағалау <i>Aralbayev A.N., Seydakmetova Z.Zh., Aralbay N.K.</i> Evaluation of the Turkish warty cabbage (<i>Bunias orientalis</i>) plant's roots prospects as a food raw material <i>Аралбаев А.Н., Сейдахметова З.Ж., Аралбай Н.К.</i> Оценка перспективы использования корней растения Свербига восточная (<i>Bunias orientalis</i>) в качестве пищевого сырья	66
<i>Жантлеуова А.К., Каримова А.С., Давлетов Б.А.</i> Ботулинизм токсинінің клиникалық қолданылу мысалдары: әдебиетке шолу <i>Zhantleuova A.K., Karimova A.S., Davletov B.A.</i> Examples of Clinical Use of Botulinum Toxin: A Literature Review <i>Жантлеуова А.К., Каримова А.С., Давлетов Б.А.</i> Примеры клинического использования ботулинического токсина: обзор литературы	81
<i>Ганина А.М., Бахтин М.М., Кашкинбаев Е.Т., Қазымбет П.Қ., Аумаликова М.Н., Уватаева Ж.С.</i> Түркістан облысындағы доминантты жануарлар түрлерінің перифериялық қанының эритроциттерінің өзгеруін микронуклеус сынағы және бағалау <i>Ganina A.M., Bakhtin M.M., Kaskhinbayev Y.T., Kazymbet P.K., Aumalikova M.N., Uvataeva Zh.S.</i> Micronucleus test and assessment of changes in peripheral blood erythrocytes of dominant animal species in the Turkestan region <i>Ганина А.М., Бахтин М.М., Кашкинбаев Е.Т., Қазымбет П.Қ., Аумаликова М.Н., Уватаева Ж.С.</i> Микроядерный тест и оценка изменений эритроцитов периферической крови доминантных видов животных Туркестанской области	91
<i>Кантуреева Г.О., Сапарбекова А.А., Кудасова Д.Е., Рахмонова Г.Г., Уразбаева К.А.</i> Өндіріс қалдықтарынан алынған полифенол ұнтақтарының жедел уыттылығын және жинақтаушы белсенділігін зерттеу: анар қабығы мен жүзім тұқымы <i>Kantureyeva G.O., Saparbekova A.A., Kudassova D.E., Rakhmonova G.G., Urazbayeva K.A.</i> Study of acute toxicity and cumulative activity of polyphenolic powders derived from pomegranate peel and grape seed waste <i>Кантуреева Г.О., Сапарбекова А.А., Кудасова Д.Е., Рахмонова Г.Г., Уразбаева К.А.</i> Изучение острой токсичности и кумулятивной активности полифенольных порошков, полученных из отходов производства: кожуры граната и виноградных косточек	102
<i>Оразбаева А.М., Сибатаев А.К., Аубакирова К.М., Ныгыметова А.М., Торсыкбаева Б.Б.</i> Павлодар аймағындағы <i>Anopheles maculipennis</i> кешені безгек масаларын (<i>Diptera, Culicidae: Anopheles</i>) PCR-RFLP негізінде түрге дейін анықтау <i>Orazbayeva A.M., Sibataev A.K., Aubakirova K.M., Nygymetova A.M., Torsykbaeva B.B.</i> Species identification of malaria mosquitoes of the <i>Anopheles maculipennis</i> complex (<i>Diptera, Culicidae: Anopheles</i>) based on PCR-RFLP in Pavlodar region <i>Оразбаева А.М., Сибатаев А.К., Аубакирова К.М., Ныгыметова А.М., Торсыкбаева Б.Б.</i> Видовая идентификация малярийных комаров комплекса <i>Anopheles maculipennis</i> (<i>Diptera, Culicidae: Anopheles</i>) на основе PCR-RFLP в Павлодарской области	112
<i>Айнагулова Г.С., Рзаев Ф.Г., Гасымов Ә.К., Берсимбай Р.И.</i> Егеуқұйрықтар өкпесіне хризотилді асбестті енгізгеннен кейін митохондриялар ультрақұрылымының морфометриялық сипаттамасы <i>Ainagulova G.S., Rzaev F.H., Gasimov E.K., Bersimbay R.I.</i> Morphometric characteristic of the ultrastructure of rat lung mitochondria after administration of chrysotile asbestos to animals <i>Айнагулова Г.С., Рзаев Ф.Г., Гасымов Ә.К., Берсимбай Р.И.</i> Морфометрическая характеристика ультраструктуры митохондрий легких крыс после введения животным хризотил асбеста	123
<i>Маньковская С.В.</i> FNAB материалдарын молекулярлық талдау арқылы папиллярлы қалқанша безінің қатерлі ісігінің операция алдындағы диагностикасы <i>Mankovskaya S.V.</i> Preoperative Diagnostics of Papillary Thyroid Carcinoma by Molecular Analysis of FNAB Materials <i>Маньковская С.В.</i> Предоперационная диагностика папиллярного рака щитовидной железы методом молекулярного анализа материалов FNAB	141



**М.Е. Кизатова, М.Ж. Султанова, Х.А. Абдрахманов,
Н. Акжанов, А.Ө. Байкенов, Ө.С. Сәдуақас***

*«Қазақ қайта өңдеу және тағам өнеркәсіптері ғылыми - зерттеу институты» ЖШС Астана филиалы, Астана, Қазақстан
Автор для корреспонденции: aykon96@mail.ru

Грек жаңғағы қабығының антиоксиданттық қасиеттерін зерттеу

Аңдатпа. *Зерттеулердің негізгі мақсаты – грек жаңғағының қабығының құрамын зерттеу.*

Грек жаңғағының дәндері тамақ өнеркәсібінде кеңінен қолданылады, бірақ сонымен бірге ядроларды тазарту сатысында алынған қабық, әдетте, жану арқылы жойылады. Грек жаңғағы жемістерін өңдеудің көп тонналық көлемін ескере отырып, өндіріс қалдықтарының шығуы да маңызды. Тіпті бір тонна грек жаңғағын өңдеген кезде де пайдаланылмайтын өнім-салмағы 550 кг-нан асатын қабық қалады, ол шығару мен кәдеге жаратуды, яғни қосымша шығындарды талап етеді, мұндай өндірісті ұйымдастыру мүмкін болған кезде қабық құнды биологиялық белсенді заттарды бөлуге шоғырланады және өңделеді, соның негізінде әртүрлі емдік-профилактикалық әсері бар жаңа отандық препараттарды әзірлеуге болады.

Мақалада грек жаңғағы қабығындағы минералды құрамды, аминқышқылдары мен биофлавоноидтарды зерттеу нәтижелері келтірілген.

Зерттеу негізіне шикізат ретінде Грек жаңғағы бойынша Қазақстандық селекцияның үш сорты алынды. Жүргізілген талдау нәтижелері бойынша одан әрі оны жетіспейтін қоректік компоненттермен байыта отырып, алкогольсіз сусынға тағамдық қоспа ретінде пайдаланылатын сығынды алу технологиясын әзірлеу жоспарлануда.

Түйін сөздер: *зерттеу, грек жаңғағы қабығы, флавоноидтар, сығынды, қоспалар, фенол қышқылдары.*

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-6-17

Кіріспе

Көптеген зерттеулер, сондай-ақ РМФА тамақтану институтының мәліметтері көрсеткендей ең теңдестірілген және әртүрлі диеталық тамақтану кезінде кейбір элементтер жетіспейді. Бұл көбінесе азаның тиісті қорғаныс жүйелерінің қоршаған ортаның жағымсыз әсерлеріне тиісті түрде жауап бере алмауына әкеліп соғады және көптеген аурулардың пайда болу қаупін арттырады [1, 2].

Азық-түлік құрамындағы биоактивті заттар маңызды функцияларды реттеуді және барлық үрдістердің қалыпты жүруін қамтамасыз етіп, ағза үшін өте маңызды рөл атқарады [3, 4]. Сонымен қатар, өсімдік шикізаты адам денсаулығына қажетті функционалды қоспалардың маңызды көзі болып табылады, ең алдымен аскорбин қышқылы, органикалық қышқылдар және пектин заттары [5, 6, 7]. Қазіргі уақытта халықты тамақтандыру саласында жүргізілетін тексерулер толық құнды ақуыздардың 25% - ға дейін, дәрумендердің - 70-90% - ға дейін, тағамдық талшықтардың-40% - ға дейін тапшылығын анықтайды [8, 9].

Зерттеудің жұмыс гипотезасы фенол қышқылдарына және олармен байланысты полифенолдарға бай, белгілі бір технологиялық өңдеуді қолдану кезінде көптеген емдік әсері бар

грек жаңғағы қабығы жоғары функционалды қасиеттері бар және денеге қажетті элементтердің негізгі жиынтығына ие биологиялық толық, қауіпсіз өнім алуға мүмкіндік береді деген болжамға негізделген. Сонымен қатар, табиғи антиоксиданттар ретінде фенолдық қосылыстарды алу үшін пайдалану фактісі тартымды [10] ауылшаруашылық өсімдік қалдықтарының бір түрі. Қазіргі уақытта экологиялық және экономикалық пайдаға байланысты азық-түлік, орман және ауыл шаруашылығы өнеркәсібінің арзан қалдықтарын қайта өңдеуге көбірек зерттеу жұмыстары жүргізілуде [11, 12].

Грек жаңғағы қабығы салмағы бойынша 22,2% гемицеллюлозадан, 25,5% целлюлозадан және 52,3% лигниннен тұрады. Мұндай құрылымға ие жаңғақ қабығы қатты, улы емес, биологиялық ыдырайтын болып келеді.

Грек жаңғағы қабығының қатты бөлігінде көптеген биологиялық белсенді элементтер бар: 60% дейін талшық; 35% органикалық қосылыстар; 2,5% ақуыз компоненттері; 0,8% май; шамамен 1,7% күл [13].

Грек жаңғағы қабығын қолдану қазіргі уақытта өте шектеулі және жылтырату, құю, ылғалдандыру жүйелеріндегі сүзгілерде абразивті зат ретінде, жабысқақ материалдар үшін толтырғыш ретінде, мұнай өнеркәсібінде айналымды болдырмайтын материал ретінде қолданылады. Өңделген жаңғақ қабығы оны сабын және косметика саласында скраб ретінде пайдалануға мүмкіндік береді [14]. Жаңғақ қабығының ұнтағы жоғарғы адсорбциялық қабілетке ие, сонымен қатар оны тиімді биосорбент ретінде пайдалануға мүмкіндік беретін күшейтетін материал болып табылады. Бірегей механикалық қасиеттері, күлдің төмен мөлшері және жаппай тығыздығы арқасында грек жаңғағы қабығы белсендірілген көмір өндіру және ауыр металдар мен майлардың иондарын алу үшін де қолданылады. Жаңғақ қабығы көбінесе дәстүрлі медицинада қолданылады.

Сонымен қатар, көптеген әдеби көздер грек жаңғағы қабығында йод, дәрумендер (А, аскорбин қышқылы, Р) көп екенін көрсетеді. Жаңғақтың бұл бөлігінде түсті, ащы дәмді, сондай-ақ карбон қышқылдарын қамтамасыз ететін таниндер бар. Бұл қосылыстар іс жүзінде антибиотиктер ретінде жұмыс істейді, Олар жараларды, тері ауруларын емдеуде қолданылады.

Сондай-ақ, жаралардың тез емделуіне және олардың дезинфекциясына қабыққа бай кумарин ықпал етеді. Антисептикалық қасиеттері жаңғақтың тағы бір компоненті – фенолды көрсетеді. Қабық фенол қышқылдарына, антиоксиданттарға бай, олар адам денсаулығына үлкен пайда әкеледі. Себебі олар табиғи түрдегі антиоксиданттар болып келеді.

Фенол қосылыстары тамақ өнеркәсібінде тамақ тұрақтандырғышы ретінде де қолданылады және қазіргі уақытта С дәрумені, Е дәрумені және каротиноидтарға қарағанда күшті антиоксиданттар болып саналады.

Тағамдағы флавоноидтар түске, дәмге, майдың тотығуының алдын алуға және дәрумендер мен ферменттерді қорғауға жауап береді. Олар әртүрлі қоректік, фармацевтикалық, дәрілік және косметикалық қосымшаларда ажырамас компонент болып табылады. Бұл олардың антиоксиданттық, қабынуға қарсы, антимуtagenдік және канцерогендік қасиеттеріне байланысты, олардың жасушалық ферменттердің негізгі функцияларын модуляциялау қабілетімен үйлеседі [15]. Көптеген зерттеулер флавоноидтардың биологиялық белсенділігін, оның ішінде аллергияға қарсы, қабынуға қарсы әрекеттерге ие екенін көрсетті.

Флавоноидтар антиоксиданттар ретінде әрекет ете алады. Флавоноидтардың антиоксиданттық қабілеті негізінен олардың сутегі атомдарын беру қабілетінде және сол арқылы липидтердің асқын тотығуынан пайда болатын бос радикалдарды жоюда жатыр. Зерттеулер генистеин, дейзеин және эксолдың қатерлі ісік, жүрек-тамыр аурулары және остеопороз сияқты созылмалы ауруларды емдеудің әлеуетін анықтады [16, 17]. Флавоноидтар-тамақ өнімдерінде ең көп кездесетін флавоноидтар.

Катехиндер - флавоноидтар тобының биологиялық заттары (өсімдік полифенолдары). Катехиндер денені бос радикалдардан қорғайды. Бос радикалдар тотығу кезінде дене жасушаларында үнемі қалыптасады, мүшелерді баяу бұзады, қартаюды, онкологиялық аурулардың басталуын тездетеді.

Осылайша, зерттеушілер барлық пайдалану бағыттарын анықтау, сондай-ақ грек жаңғағының қабығын терең өңдеу технологиясын жасау және алынған өнімді пайдалану бойынша жалпы міндет алады. Қазіргі уақытта жаңғақ қабығынан терең өңдеу арқылы алынған өнімнің физика-химиялық құрамын толық зерттеу өзекті болып табылады. Қабықтың құрамын алдын-ала бағалау өнімнің тағамдық құндылығының жоғары дәрежесін болжауға мүмкіндік береді, бұл өз кезегінде оны әртүрлі ауруларды емдеу және алдын-алу үшін әртүрлі тағамдық қоспалар ретінде, сондай-ақ диеталық қоспаларды өндіру үшін шикізат ретінде пайдалануға мүмкіндік береді. Әзірленген технология бойынша алынған өнім дайын өнімнің тағамдық құндылығын едәуір арттырады және сәйкесінше соңғы тұтынушыға сұранысты арттырады.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеу материалдары – грек жаңғағы қабығы. Зерттеу жүргізу үшін Республикада кең таралған грек жаңғағының үш сортының үлгілері іріктелді: «Ак-Терекский островершинный», «Уйгурский» и «Казахстанский». Грек жаңғағы қабығы ұнтақ алу үшін ұсақталып, мұқият араластырылды.

Минералды заттарды анықтау. Мырыш, темір, йодты анықтау.

Мырыш инверсионды-вольтамперметрлік (ИВ) әдіспен анықталды. ИВ өлшеу әдісі элементтердің қабілетіне негізделген электрохимиялық белгілі бір уақыт ішінде берілген диффузиялық токтың потенциалында талданған ерітіндіден индикаторлық электродқа түсу, содан кейін әр элементке тән белгілі бір потенциалда анодтық поляризация процесінде еру негізі болып табылады. Сынаманың 0,1 г ерітіндісіне 5 мл суда 0,2 мл натрий гидроксидінің концентрацияланған ерітіндісін қосады. Ақ тұнба пайда болады, ол сол натрий гидроксидінің 2 мл ерітіндісін одан әрі қосқанда ериді. Сыналатын ерітінді мөлдір болып қалады және одан әрі 10 мл аммоний хлориді ерітіндісі қосылған кезде, ал одан әрі 0,1 мл натрий сульфидінің ерітіндісі қосылған кезде ақ тұнба қабыршақтары түседі. Анықталатын элементтердің аналитикалық сигналдары вольтамперограммада шыңдар түрінде (максималды анодтық токтар) тіркеледі және ұяшықтың электрохимиялық реакциясының ток күшінің қолданылатын кернеуге тәуелділігін көрсетеді. Шыңның ток мәні анықталған элементтің концентрациясына тура пропорционал. Талданған ерітіндідегі элементтердің массалық концентрациясы анықталған элементтердің градуирленген ерітінділерін қосу әдісімен анықталады. Талданатын X (мг/дм³) сынамасындағы әрбір анықталатын элементтің мазмұнын әрбір өлшеу нәтижесі формула бойынша аспаптың бағдарламалық қамтамасыз ету көмегімен есептеледі [18].

Йод титриметриялық әдіспен анықталды. Салмағы 10 г зерттелетін сынаманың үлгісін көлемі 250 см³ конустық колбада 100 см³ дистилденген суда ерітеді. Егер алынған шешім бұлтты болса, оны сүзу керек. Алынған ерітіндіге 1 см³ 2Н Н₂SO₄ қосылады, араластырылады, 5 см³ 10% KI ерітіндісі қосылады, араластырылады, колбаны тығынмен жауып, 10 минутқа қараңғы жерге қояды. Қара-сары түске ие болған зерттелетін ерітіндіге бояу ашық-сарыға ауысқанға дейін 0,005 М Na₂S₂O₃ араластыру кезінде бюреткадан қосады. Зерттелетін ерітіндіге шамамен 2 см³ индикаторлық крахмал ерітіндісін қосады, оның қоспасы қою көк түске ие болуы керек және титрлеуді соңғысы жойылғанша жалғастырады. Титрлеуге жіберілген тиосульфат ерітіндісінің көлемі белгіленеді. Зерттелетін тұздың йод, мг/кг мөлшері формула бойынша есептеледі [19].

Темір колориметриялық әдіспен анықталды. Сыйымдылығы 50 см³ болатын өлшеуіш колбаға минерализат ерітіндісі колбадағы Темірдің массасы 20-80 мкг болатындай етіп тағылады, әр колбаға 1 см³ гидроксиламин ерітіндісі қосылады, рН 4-6-ға сірке қышқылы натрий немесе

аммоний ерітіндісін қолдана отырып индикатор қағазына жеткізіледі. Ортофенантролиннің 1 см³ ерітіндісі енгізіліп, көлемі белгіге сумен реттеледі. 15 минуттан кейін кюветтегі фотоэлектродиметрдегі бақылау ерітіндісіне қатысты салыстыру ерітіндісінің оптикалық тығыздығын 490±10нм жарық сүзгісі кезінде 20 мм жұмыс беттері арасындағы қашықтықпен немесе 20 мм жұмыс беттері арасындағы қашықтықпен кюветтегі 510нм толқын ұзындығы кезінде спектрофотометрмен өлшейді. Өнімдердегі Темірдің массалық үлесі (X) млн⁻¹⁰ (мг/кг) формула бойынша есептеледі [20].

Аминқышқылдар МВИ.МН 1363-2000 бойынша жоғары тиімді сұйық хроматография әдісімен анықталды [21].

Биофлаваноидтарды: "Тағамға биологиялық белсенді қоспалардың сапасы мен қауіпсіздігі әдістеріне арналған нұсқаулық" (Р) бойынша: кверцетинді Р 4.1.1672-2003, тарау 3, т. 11, т. 11.6 арқылы анықтады. Катехин 4.1.1672-2003, 3-тарау, т.11, 11.1-тармақ бойынша анықталды.

Илік заттарды қайта есептелген таниндер бойынша Р. 4.1.1672-2003, 3-тарау, 11-тармақ, 19-төменгі тармақ бойынша анықталды. Зерттелетін ерітіндінің 2-4 см³-ін сыйымдылығы 50 см³ өлшегіш колбаға салады, 30 см³ 50% этил спиртіні қосады, ерігенге дейін шайқайды, белгіге 50% этил спиртімен (а ерітіндісі) жеткізеді. 1 см³ А ерітіндісі сыйымдылығы 50 см³ болатын колбаға салынып, белгіге буферлік ерітіндімен (В ерітіндісі) жеткізіледі. 10 минуттан кейін В ерітіндісінің оптикалық тығыздығы 277 нм-де өлшенеді. Салыстыру ерітіндісі ретінде буферлік ерітінді қолданылады. Галла қышқылына қайта есептегенде илік заттардың массалық үлесін % (X) формула бойынша анықтайды.

Кверцетин мен катехинді Р 4.1.1672-2003, 3-тарау, 11-тармақ, 11.1- төменгі тармақ бойынша анықтайды. 2 г ұсақталған жаңғақ қабығы сыйымдылығы 250 см³ болатын химиялық стаканға салынып, 50 см³ 0,1% фосфор қышқылының ерітіндісі қосылып, ультрадыбыстық ваннада 5 минут ішінде экстракция жүргізіледі. Алынған ерітіндіні "көк таспа" қағаз сүзгісі арқылы сыйымдылығы 250 см³ өлшейтін колбаға сүзеді немесе қажет болған жағдайда 3000 айн/мин 5 мин центрифугалайды, содан кейін супернатантты 250 см³ өлшейтін колбаға орналастырады, фосфор қышқылының 0,1% ерітіндісімен таңбаға дейін жеткізеді және араластырады. Ерітінді жоғары тиімді сұйық хроматография арқылы талданады [22].

Нәтижелер және талқылау

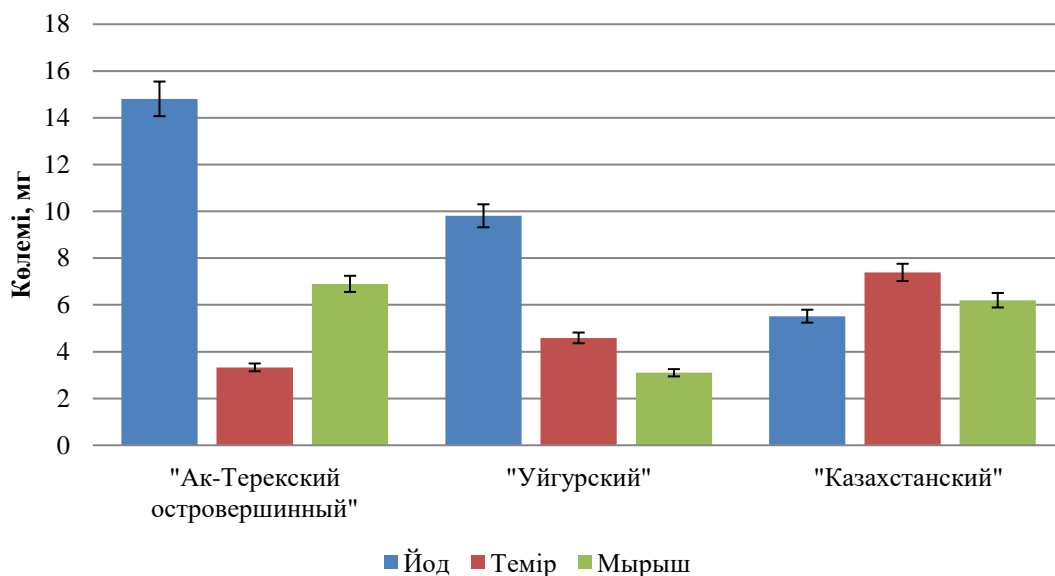
Жаңғақтың биологиялық белсенді компоненттері микроэлементтер, амин қышқылдары және биофлаваноидтармен ұсынылған.

Жаңғақ қабығына негізделген тағамдық қоспаларды рецептураға енгізу оларды биологиялық белсенді заттармен байытуға мүмкіндік береді.

Зерттеу жүргізу үшін Республикада кең таралған грек жаңғағының үш сортының үлгілері іріктелді: «Ак-Терекский островершинный», «Уйгурский» и «Казахстанский». Барлық зерттеулер екі-үш қайталауда жүргізілді. Алынған эксперименттік мәліметтерді өңдеу математикалық статистика әдістерін қолдана отырып жүргізілді.

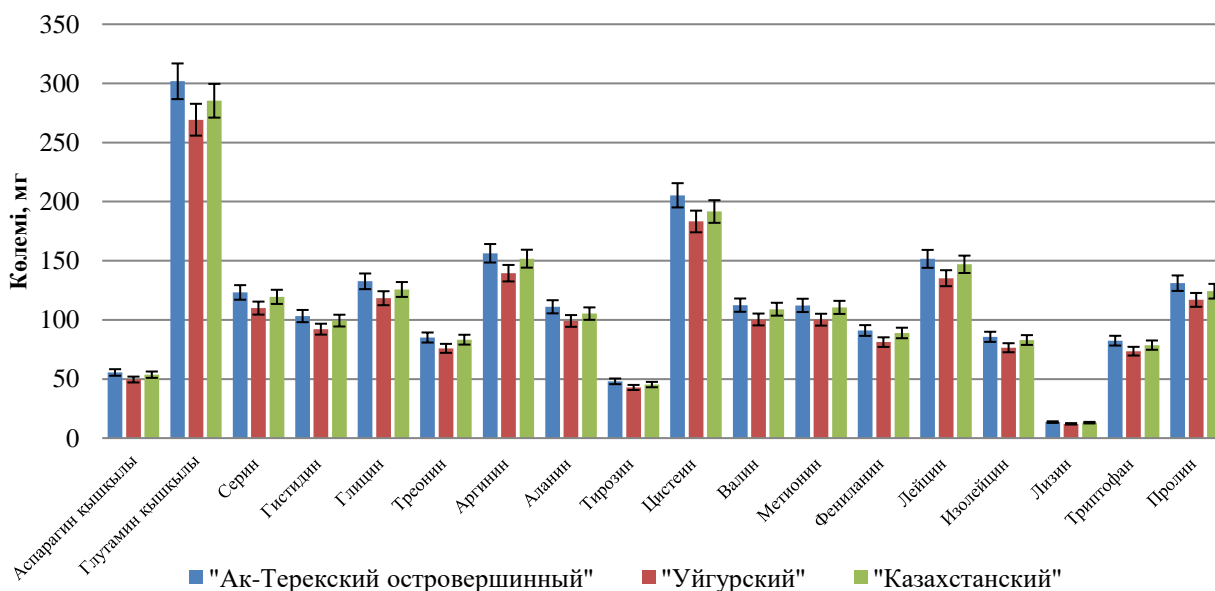
Грек жаңғағы қабығының физикалық-химиялық қасиеттері параметрлерінің минералдардық құрамын зерттеу мынаны анықтады:

- йод мөлшері 5,52 мг-ден 14,81 мг-ға дейін ауытқиды;
- темір құрамы - 3,33 мг-ден 7,39 мг-ға дейін;
- мырыш құрамы - 3,1 мг-ден 6,9 мг-ға дейін (1-сурет).



Сурет 1. Грек жаңғағы қабығындағы минералдардың мөлшері

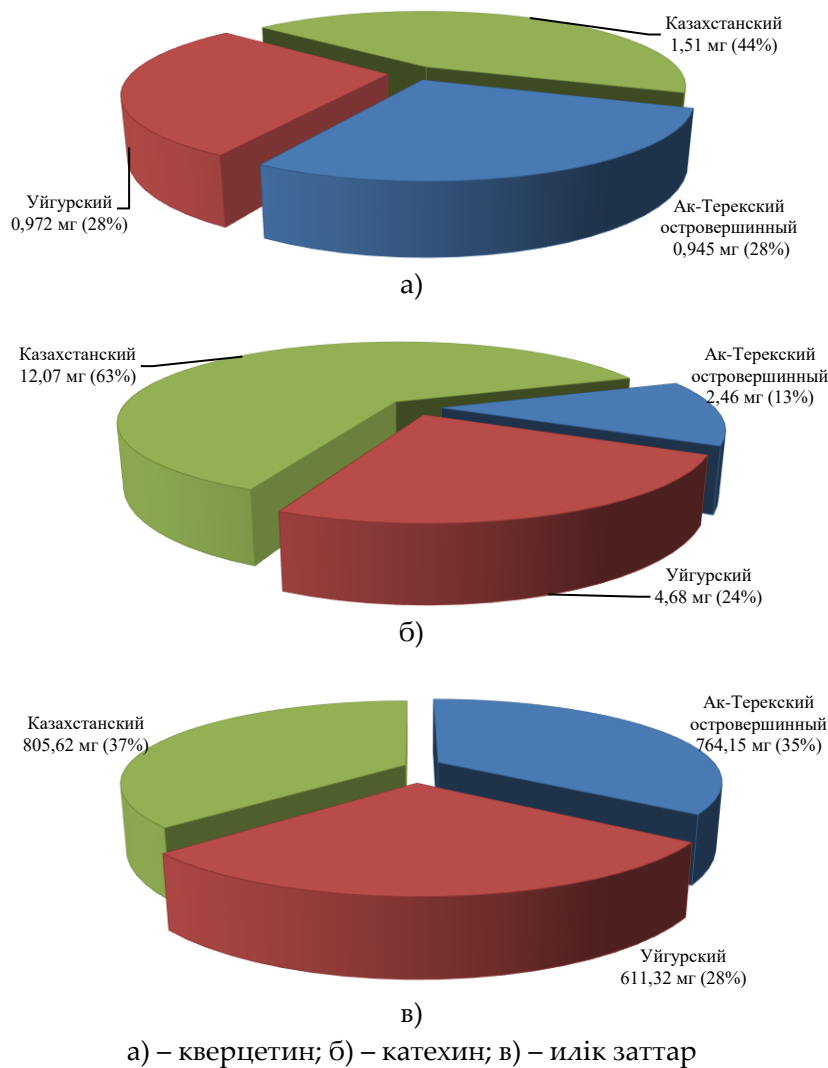
Зерттеулер сонымен қатар грек жаңғағы қабығының аминқышқылдарының бай құрамын көрсетті. Бұл жағдайда амин қышқылының құрамы қабықтың тағамдық құндылығының жоғары деңгейін көрсетеді. Сонымен бірге (2-сурет) «Ак-Терекский островершинный» сортының құрамында «Уйгурский» және «Казахстанский» сорттарына қарағанда 55,53 мг (сәйкесінше 49,55 мг және 53,65 мг) аминқышқылдарының көп мөлшері бар екендігі стандарттық қателерді ескере отырылып көрсетілген.



Сурет 2. Грек жаңғағы қабығындағы аминқышқылдарының құрамы

Грек жаңғағының қабығының флавоноидты құрамы кварцетиннің, катехиннің және таниндердің құрамымен сипатталады, Р-дәрумендер - антиоксиданттар жүрекке өте пайдалы, мидың функцияларын қорғауға, дәнекер ұлпаға және қан айналымын жақсартуға көмектеседі, Бактерияға қарсы (микробқа қарсы) әсері бар.

Талдау көрсеткендей, грек жаңғағы қабығындағы кварцетиннің мөлшері 0,945 мг-нан 1,51 мг-ға дейін, катехин - 2,46 мг-нан 12,07 мг-ға дейін, илік заттар - 611,32 мг-нан 805,62 мг-ға дейін (3-сурет). Барлық антиоксиданттар ағзаны зиянды бос радикалдардың – қоршаған ортадан келетін және қабыну процестеріне әкелетін сау жасушаларға зиян келтіретін токсиндердің зақымдануынан қорғайтынын ескере отырып, грек жаңғағы қабығын, әрі қарай зерттеу бағытын анықтау кезінде, флавоноидты құрамының маңызды рөлін атап өткен жөн.



Сурет 3. Грек жаңғағы қабығының биофлавоноидтық құрамы

Грек жаңғағы қабығы илік заттарға өте бай, олар жемістің дәміне тікелей әсер етеді, өйткені олар қышқыл, тұтқыр дәмге ие. Илік заттар негізінен ядро сыртында шоғырланғандықтан, ядродағы оның пайызы жаңғақтарды органолептикалық бағалау кезінде маңызды. Ядро сыртының ашық түсі бар жаңғақтар сапасы жағынан жақсырақ, құрамында аз мөлшерде илік заттар бар.

Грек жаңғағы қабығының физика-химиялық қасиеттерін зерттеу нәтижелері бойынша «Уйгурский» сортының қабығы барлық жағынан басқа екі сорттан, атап айтқанда қоректік заттардың сандық құрамынан төмен екенін анықтауға болады.

Зерттеу жұмыстары көрсеткендей, «Казахстанский» сортының қабығы флавоноидтар құрамында, атап айтқанда катехиндердің құрамында (12,07 мг дейін) артықшылығы бар. Полифенолдар әртүрлі улы заттардың байланыстырылуына және олардың ағзадан шығарылуына ықпал ететіндігін, күрделі ақуыздардың алмасуына белсенді қатысатындығын, ферменттердің, атап айтқанда теломераза ферментінің белсенділігіне әсер ететінін, жасушаның генетикалық аппаратын иондаушы сәулеленудің зиянды әсерінен қорғайтынын, Альцгеймер және Паркинсон сияқты аурулардың дамуын тежейтінін ескере отырып, шикізат ретінде осы сортты қабықты қолдану одан әрі зерттеу үшін перспективалы мәнге ие.

«Ак-Терекский островершинный» сортының грек жаңғағы қабығының бай минералды және аминқышқыл құрамы, атап айтқанда йод пен мырыштың құрамы оны әрі қарай зерттеу және белсенді иммуностимуляторы бар қоспаларды өндіруде, қатерлі ісік ауруының қаупін азайтады, сонымен қатар бүкіл ағзаның қалыпты жұмыс істеуі үшін элементтері бар, шикізат ретінде пайдалану мүмкіндігін зерттеу үшін тартымды және перспективалы етеді.

Қорытынды

Физика-химиялық зерттеулердің нәтижелері бойынша грек жаңғағы қабығы биологиялық белсенді заттарға бай екенін көрсетеді. Жаңғақ қабығының биологиялық белсенді заттары экстракция арқылы шығарылады. Талдау нәтижелеріне сүйене отырып, грек жаңғағы қабығын биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде пайдалану мүмкіндігі туралы қорытынды жасалды.

Өзірленіп жатқан технология өнімдердің ассортиментін кеңейтуге, адамның күнделікті рационын әртараптандыруға, ағзаны құнды заттармен байытуға мүмкіндік береді, бұл оның аурулар мен қолайсыз экологиялық факторларға төзімділігін арттыруға көмектеседі.

Өз кезегінде, грек жаңғағы қалдықтарынан жаңа функционалды өнімдерді жасау негізгі шикізатты үнемдеуге ғана емес, сонымен қатар тамақтанудың биологиялық әсерін жасауға, жаңартуға немесе жақсартуға мүмкіндік береді. Технологияны дамыту қалдықсыз өндірісті алуға мүмкіндік береді.

Азық-түлік рецептеріне грек жаңғағы қалдықтарынан жасалған қоспалар енгізу, дайын өнімнің тағамдық құндылығын едәуір арттырады. Грек жаңғағы қабығы әртүрлі ауруларды емдеу және алдын-алу үшін қолданылатындықтан, дамыған технология бойынша алынған өнімдер нарығы жыл сайын өсіп келе жатқан биологиялық белсенді қоспалар өндірісінде қолданылуы мүмкін және осы саладағы өнімдер тұтынушыларға жоғары сұранысқа ие.

Қаржыландыру. Жұмыс Қазақстан Республикасы Ауыл шаруашылығы министрлігінің № BR10764977-ОТ-21 «Профилактикалық тұрғыда өнім алу мақсатында грек жаңғағы қалдықтарының дәстүрлі емес түрлерін пайдалану» қаржыландырылатын жобасы шеңберінде орындалды.

Қорытындылай келе, біз осы ғылыми жобаның барлық қатысушыларына тәжірибелік зерттеулер жүргізуге көмектескені үшін шын жүректен алғыс білдіргіміз келеді. Сондай-ақ, «ҚазҚӨТӨҒЗИ» ЖШС АФ басшылығы мен ғалымдарына үлкен алғысымызды білдіреміз.

Әдебиеттер тізімі

1. Germain E. Genetic improvement of the Persian walnut (*Juglans regia* L.) // *Acta Horticulture*. – 1997. – Vol. 442. – No. 2, – P. 21-3.
2. Seabra I.J., Bragamara E.M., Oliveira R.A., deSousa H. C. Two-step high pressure solvent extraction of walnut (*Juglans regia* L.) // *Journal of CO Utilization*. – 2019. – Vol. 34. – No. 5. – P. 375-385.
3. Sahreen S., RashidKhan M., AliKhan R. Evaluation of antioxidant activities of various solvent extracts of *Carissa opaca* fruits // *Food Chemistry*. – 2010. – Vol. 122. – No. 5. P. 1205-1211.

4. Almonte-Flores D.C., Paniagua-Castro N., Escalona-Cardoso G., Rosales-Castro M. Pharmacological and Genotoxic Properties of Polyphenolic Extracts of *Cedrela odorata* L. and *Juglans regia* L. Barks in Rodents // Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine. – 2015. – Vol. 34. – No. 5. – P. 95-101.
5. Singh A., Kuila A., Yadav G., Banerjee R. Process Optimization for the Extraction of Polyphenols from Okara // Food Technology and Biotechnology. – 2011. – Vol. 49. – No. 6. – P. 322-328.
6. Balasundram N., Sundram K., Samman S. Phenolic Compounds in Plants and Agri-Industrial By-Products: Antioxidant Activity, Occurrence, and Potential Uses // Food Chemistry. – 2006. – Vol. 99. – No. 7. – P. 191-203.
7. Спиричев В.Б. Обеспеченность витаминами взрослого населения Российской Федерации и ее изменение в период 1983-1993 гг. // Вопросы питания. – 1995. – № 4. – С. 5-12.
8. Zhao S., Wen J., Wang H., Zhang Z., Li X. Changes in Lignin Content and Activity of Related Enzymes in the Endocarp during the Walnut Shell Development Period // Horticultural Plant Journal. – 2016. – No. 3. – P. 141-146.
9. Позняковский В.М. Кризис питания современного человека: вопросы качества и безопасности пищевых продуктов // Изв. вузов. Пищевая технология. – 2004. – №1. – С. 6-7.
10. Ma X., Wei Q., Zhang S., Shi L., Zhao Z. Isolation and bioactivities of organic acids and phenols from walnut shell pyrolytic acid // Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. – 2011. – Vol. 91. – No.1. – P. 338-343.
11. Драгавцева И.А., Лопатина Л.М. Методика дифференцированной оценки экологогенетической адаптивности плодовых культур. – Краснодар, 1990. – 22 с.
12. Singh A., Kuila A., Yadav G., Banerjee R. Process Optimization for the Extraction of Polyphenols from Okara // Food Technology and Biotechnology. – 2011. – No. 49. – P. 322-328.
13. Martin C., Alriksson B., Sjode A., Nilvebrant N., Jonsson L. Dilute sulfuric acid pretreatment of agricultural and agro-industrial residues for ethanol production // Appl Biochem Biotechnol. – 2007. – Vol. 137. – No. 12. – P. 339-352
14. Demirbas A. Fuel characteristics of olive husk and walnut, hazelnut, sunflower, and almond shells // Energ Source. – 2002. – Vol. 24. – No. 3. – P. 215-221.
15. Havsteen B. The biochemistry and medical significance of the flavonoids // Pharmacology & therapeutics. – 2002. – Vol. 96. – № 67. – P. 202.
16. Wiseman H. The therapeutic potential of phytoestrogens // Expert opinion on investigational drugs. – 2000. – Vol. 9. – № 8. – P. 1829-1840.
17. Kim H., Son K., Chang H. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms // Journal of pharmacological sciences. – 2004. – Vol. 96. – № 3. – P. 229-245.
18. Шачнева Е.Ю., Зухайраева А.С. Основные методы определения цинка // Астраханский вестник экологического образования. – 2015. – № 2 (32). – С. 122-124.
19. Определение массовой доли йода в пищевых продуктах и сырье титриметрическим методом: Методические указания. – Москва: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. – 15 с.
20. Цеханович И.А., Птухин А.О., Холоденко В.А. Колориметрическое определение содержания ионов железа // Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: 8-ая международная научно-техническая конференция. – Омск, 2018. – С. 236-237.
21. Коломиец Н.Д., Шуляковская О.В., Жданов Ю.И. Метод по определению аминокислот в продуктах питания с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (МВИ.МН 1363-2000). – Минск, 2000. – 24 с.
22. Руководство по методам качества и безопасности биологически активных добавок к пище. – (4.1 Методы контроля. Химические факторы. Руководство Р 4.1.1672-03). – Москва, Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2014. – 240 с.

М.Е. Кизатова, М.Ж. Султанова, Х.А. Абдрахманов, Н. Акжанов, А.Ө. Байкенов,
Ә.С. Сәдуақас

Астанинский филиал ТОО «Казакский НИИ перерабатывающей и пищевой промышленности»,
Астана, Казахстан

Исследования антиоксидантных свойств скорлупы грецкого ореха

Аннотация. Основной целью проводимых исследований является изучение состава скорлупы грецкого ореха.

В пищевой промышленности широко используются ядра грецких орехов, но при этом скорлупа, полученная на стадии очистки ядер, как правило, утилизируется сжиганием. Учитывая многотонный объем переработки плодов грецкого ореха, выход отходов производства является так же существенным. При переработке даже одной тонны грецкого ореха остается неиспользуемый продукт – скорлупа, массой свыше 550 кг, которая требует вывоза и утилизации, то есть дополнительных затрат, когда возможна такая организация производства, при которой скорлупа будет концентрироваться и перерабатываться на выделение ценных биологически активных веществ, на основе которых можно разработать новые отечественные препараты разного лечебно-профилактического действия.

В статье приведены результаты исследований минерального состава, аминокислот и биофлавоноидов в скорлупе грецкого ореха.

За основу исследования в качестве сырья взяты три сорта ореха казахстанской селекции. По результатам проведенного анализа в дальнейшем планируется разработать технологию получения экстракта, который будет использоваться как пищевая добавка в безалкогольный напиток, обогащая его недостающими питательными компонентами.

Ключевые слова: исследование, скорлупа грецкого ореха, флавоноиды, экстракт, добавки, фенольные кислоты.

М.Е. Kizatova, М.Ж. Sultanova, Х.А. Abdrakhmanov, Н. Akzhanov, А.О. Baykenov,
А.С. Saduakas

Astana branch "Kazakh Research Institute of processing and food industry" LTD, Astana, Kazakhstan

Studies of antioxidant properties of walnut shells

Abstract. The main purpose of the research is to study the composition of walnut shells.

Walnut kernels are widely used in the food industry, but, at the same time, the shell obtained at the stage of cleaning the kernels is usually disposed of by burning. Given the multi-ton volume of walnut fruit processing, the output of production waste is also significant. When processing even one ton of walnuts, an unused product remains – a shell weighing over 550 kg, which requires removal and disposal, that is, additional costs, when such an organization of production is possible, in which the shell will be concentrated and processed to isolate valuable biologically active substances, on the basis of which new domestic drugs of various therapeutic and preventive actions can be developed.

The article presents the results of studies of the mineral composition, amino acids, and bioflavonoids in walnut shells.

Three varieties of nuts of Kazakh selection were taken as the basis of the study as raw materials. According to the results of the analysis, in the future it is planned to develop a technology for obtaining an extract that will be used as a food additive in a soft drink, enriching it with the missing nutritional components.

Keywords: research, walnut shell, flavonoids, extract, additives, phenolic acids.

References

1. Germain E. Genetic improvement of the Persian walnut (*Juglans regia* L.), *Acta Horticulture*, 442(2), 21-3 (1997).
2. Seabra I.J., Bragamara E.M., Oliveira R.A., deSousa H. C. Two-step high pressure solvent extraction of walnut (*Juglans regia* L.), *Journal of CO Utilization*, 34(5), 375-385 (2019).
3. Sahreen S., RashidKhan M., AliKhan R. Evaluation of antioxidant activities of various solvent extracts of *Carissa opaca* fruits, *Food Chemistry*, 122(5), 1205-1211 (2010).
4. Almonte-Flores D.C., Paniagua-Castro N., Escalona-Cardoso G., Rosales-Castro M. Pharmacological and Genotoxic Properties of Polyphenolic Extracts of *Cedrela odorata* L. and *Juglans regia* L. Barks in Rodents, Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine, 34(5), 95-101 (2015).
5. Singh A., Kuila A., Yadav G., Banerjee R. Process Optimization for the Extraction of Polyphenols from Okara, *Food Technology and Biotechnology*, 49(6), 322-328 (2011).
6. Balasundram N., Sundram K., Samman S. Phenolic Compounds in Plants and Agri-Industrial By-Products: Antioxidant Activity, Occurrence, and Potential Uses, *Food Chemistry*, 99(7), 191-203 (2006).
7. Spirichev V.B. Obespechennost' vitaminami vzroslogo naseleniya Rossijskoj Federacii i ee izmenenie v period 1983-1993 gg., *Voprosy pitaniya* [Provision with vitamins of the adult population of the Russian Federation and its change in the period 1983-1993, *Nutrition issues*], 4, 5-12 (1995). [in Russian]
8. Zhao S., Wen J., Wang H., Zhang Z., Li X. Changes in Lignin Content and Activity of Related Enzymes in the Endocarp during the Walnut Shell Development Period, *Horticultural Plant Journal*, 3, 141-146 (2016).
9. Poznyakovskij V.M. Krizis pitaniya sovremennogo cheloveka: voprosy kachestva i bezopasnosti pishchevyh produktov, *Izv. vuzov. Pishchevaya tekhnologiya* [The nutritional crisis of modern man: issues of food quality and safety, *Izv. universities. food technology*], 1, 6-7 (2004). [in Russian]
10. Ma X., Wei Q., Zhang S., Shi L., Zhao Z. Isolation and bioactivities of organic acids and phenols from walnut shell pyroligneous acid, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 91(1), 338-343 (2011).
11. Dragavceva I.A., Lopatina L.M. Metodika differencirovannoj ocenki ekologogeneticheskoy adaptivnosti plodovyh kul'tur [Method of differentiated assessment of ecological and genetic adaptability of fruit crops] (Krasnodar, 1990, 22 s.). [in Russian]
12. Singh A., Kuila A., Yadav G., Banerjee R. Process Optimization for the Extraction of Polyphenols from Okara, *Food Technology and Biotechnology*, 49, 322-328 (2011).
13. Martin C., Alriksson B., Sjode A., Nilvebrant N., Jonsson L. Dilute sulfuric acid pretreatment of agricultural and agro-industrialresidues for ethanol production, *Appl Biochem Biotechnol.*, 137(12), 339-352 (2007).
14. Demirbas A. Fuel characteristics of olive husk and walnut, hazelnut, sunflower, and almond shells, *Energ Source*, 24(3), 215-221 (2002).
15. Havsteen B. The biochemistry and medical significance of the flavonoids, *Pharmacology & therapeutics*, 96(67), 202 (2002).
16. Wiseman H. The therapeutic potential of phytoestrogens, *Expert opinion on investigational drugs*, 9(8), 1829-1840 (2000).
17. Kim H., Son K., Chang H. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms, *Journal of pharmacological sciences*, 96(3), 229-245 (2004).
18. SHachneva E.YU., Zuhajraeva A.S. Osnovnye metody opredeleniya cinka //Astrahanskij vestnik ekologicheskogo obrazovaniya [Basic methods for determining zinc, *Astrakhan Bulletin of*

Ecological Education], 2 (32), 122-124 (2015). [in Russian]

19. Opredelenie massovoj doli joda v pishchevyh produktah i syr'e titrimetricheskim metodom: Metodicheskie ukazaniya [Determination of the mass fraction of iodine in food products and raw materials by the titrimetric method: Guidelines] (Moskva: Federal'nyj centr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2002, 15 s.) [Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2002, 15 p.]. [in Russian]

20. Cekhanovich I.A., Ptuhin A.O., Holodenko V.A. Kolorimetricheskoe opredelenie sodержaniya ionov zheleza. Tekhnika i tekhnologiya neftekhimicheskogo i neftegazovogo proizvodstva: 8-aya mezhdunarodnaya nauchno-tekhnicheskaya konferenciya, Omsk [Colorimetric determination of the content of iron ions. Technique and technology of petrochemical and oil and gas production: 8th international scientific and technical conference, Omsk], 236-237 (2018). [in Russian]

21. Kolomic N.D., SHulyakovskaya O.V., ZHDanov YU.I. Metod po opredeleniyu aminokislot v produktah pitaniya s pomoshch'yu vysokoeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii (MVI.MN 1363-2000) [Method for the determination of amino acids in food products using high performance liquid chromatography (MVI.MN 1363-2000)] (Minsk, 2000, 24 s.). [in Russian]

22. Rukovodstvo po metodam kachestva i bezopasnosti biologicheskii aktivnyh dobavok k pishche. (4.1 Metody kontrolya. Himicheskie faktory. Rukovodstvo R 4.1.1672-03) [Guidance on methods of quality and safety of biologically active food supplements. - (4.1 Control methods. Chemical factors. Guide R 4.1.1672-03)] (Moskva, Federal'nyj centr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2014, 240 s.) [Moscow, Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2014, 240 p.]. [in Russian]

Авторлар туралы мәлімет:

Кизатова М.Е. – PhD, Өсімдік шикізатын бастапқы қайта өңдеу зертханасының меңгерушісі, «Қазақ қайта өңдеу және тағам өнеркәсіптері ҒЗИ» ЖШС Астана филиалы, Астана, Қазақстан.

Сұлтанова М.Ж. – техника ғылымдарының магистрі, Өсімдік шикізатын бастапқы қайта өңдеу зертханасының аға ғылыми қызметкері, «Қазақ қайта өңдеу және тағам өнеркәсіптері ҒЗИ» ЖШС Астана филиалы, Астана, Қазақстан.

Әбдірахманов Х.А. – Өсімдік шикізатын бастапқы қайта өңдеу зертханасының аға ғылыми қызметкері, «Қазақ қайта өңдеу және тағам өнеркәсіптері ҒЗИ» ЖШС Астана филиалы, Астана, Қазақстан.

Акжанов Н. – Өсімдік шикізатын бастапқы қайта өңдеу зертханасының кіші ғылыми қызметкері, «Қазақ қайта өңдеу және тағам өнеркәсіптері ҒЗИ» ЖШС Астана филиалы, Астана, Қазақстан.

Байкенов А.Ө. – Өсімдік шаруашылығы өнімдерін терең қайта өңдеу зертханасының меңгерушісі, «Қазақ қайта өңдеу және тағам өнеркәсіптері ҒЗИ» ЖШС Астана филиалы, Астана, Қазақстан.

Сәдуақас Ә.С. – Өсімдік шикізатын бастапқы қайта өңдеу зертханасының ғылыми қызметкері, «Қазақ қайта өңдеу және тағам өнеркәсіптері ҒЗИ» ЖШС Астана филиалы, Астана, Қазақстан.

Kizatova M.E. – Ph.D., Head of the Laboratory of primary processing of vegetable raw materials, Astana branch of Kazakh Research Institute of Processing and Food Industry LLP, Astana, Kazakhstan.

Sultanova M.Zh. – Master of Technical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Primary Processing of Vegetable Raw Materials, Astana Branch of LLP "Kazakh Research Institute of Processing and Food Industry", Astana, Kazakhstan.

Abdrakhmanov Kh.A. – Senior researcher of the laboratory of primary processing of plant raw materials, Astana branch of LLP "Kazakh Research Institute of Processing and Food Industry", Astana, Kazakhstan.

Akzhanov N. – Junior researcher of the laboratory of primary processing of plant raw materials, Astana branch of LLP "Kazakh Research Institute of Processing and Food Industry", Astana, Kazakhstan.

Baykenov A.O. – Head of the Laboratory of deep processing of plant products, Astana branch of Kazakh Research Institute of Processing and Food Industry LLP, Astana, Kazakhstan.

Saduakas A.S. – Researcher of the laboratory of primary processing of plant raw materials, Astana branch of LLP "Kazakh Research Institute of Processing and Food Industry", Astana, Kazakhstan.

П.М. Тойбекова*, О.В. Булгакова, Р.И. Берсимбай

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразиялық ұлттық университеті, Астана, Қазақстан
**Байланыс үшін автор: perizat070119@gmail.com*

Радиация әсерінен қартаюда митохондрия мен микроРНК-ның рөлі

Аңдатпа. Халықтың қартаюуы бүкіл әлемде жылдам қарқынмен жүріп жатыр, бұл жаһандық экономика мен денсаулық сақтау қызметтерін қиындатуда. Жасушаның қартаюуы әртүрлі жасқа байланысты неврологиялық және жүйке-психикалық бұзылуларға, соның ішінде Альцгеймер ауруы мен Паркинсон ауруына елеулі үлес қосады. Кейбір сыртқы факторлар, мысалы, иондаушы сәулеленудің әсері қартаюуды тездетуі мүмкін.

Соңғы жылдары микроРНК деп аталатын қысқа бір тізбекті РНК молекулалары арқылы ген экспрессиясын транскрипциядан кейінгі бақылау жүйесінің қалыпты физиологиялық процестерді реттеуде және көптеген аурулардың патогенезінде, соның ішінде жас ерекшеліктеріне байланысты аурулардағы маңыздылығы жоғары екендігі белгілі болды. Бұл мақалада радиацияның биологиялық әсері, сәулеленудің әртүрлі жасуша түрлерінің қартаюуына әсері және микроРНК-ның сәйкес молекулалық механизмдері қарастырылады.

Түйін сөздер: иондаушы сәулелену, жасушаның қартаюуы, ДНК зақымдануы, микроРНК.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-18-26

Кіріспе

Қазақстан шиеленісті радиоэкологиялық жағдайға ие елдердің бірі болып табылады, бұл екі негізгі себепке байланысты: біріншіден, Қазақстан Республикасы табиғи уранның әлем бойынша үлкен көлемдегі шикізат орталығының біріне ие; екіншіден, ол 40 жыл бойы Кеңес Одағының ядролық сынақтар өткізуге арналған негізгі полигоны болды және бұл жағымсыз салдарға әкеп соқтырды. Біздің еліміздің аумағында 1949 жылдың тамызынан бері 659 атомдық жарылыс жасалған әлемдегі жалғыз ел болып табылады, бұл КСРО-да жасалған барлық жарылыстардың 92%-дан астамын құрайды [1].

Сәулеленудің әсері сәулелену көзінің түріне, энергиясына және орналасуына, сондай-ақ әсер ету ұзақтығына байланысты. Орташа есеппен адам күннің ғарыштық сәулелерін және жердегі уранның радонын қоса алғанда, үнемі фондық радиацияға ұшырайды; компьютерлік томографияны, радиоизотоптық сынақтарды, рентгенді қоса алғанда, медициналық әсерден сәулелену алады; және ұшақтардың ұшуы, тұтыну өнімдерінің радиоактивтілігі және тыныс алу кезінде немесе қоректік тізбек арқылы денемізге түсетін әртүрлі радионуклидтер сияқты адамның басқа әрекеттерінен болатын аз мөлшердегі радиацияны сіңіреді [2]. Бұл сәуле тірі ағзаларға әсер етіп, әртүрлі ауруларды тудыруы мүмкін.

Иондаушы сәулеленуді толқындық (рентгендік, гамма-сәулелену) және корпускулалық (электрондар, иондар, нейтрондар) деп бөлуге болады. Сонымен қатар, толқындық сәулелену иондалмаған болуы мүмкін (мысалы, радиотолқындар, инфрақызыл, ультракүлгін сәулелер). Барлық радиоактивті нуклидтер жоғары энергиялы бөлшектер немесе электромагниттік толқындар шығарады. Бұл сәуле тірі жасушаларға түскенде, ол қызуы, химиялық байланыстарды бұзуы немесе молекулаларды иондауы мүмкін. Ең ауыр биологиялық зақым осы радиоактивті фрагменттерді шығарғанда немесе молекулаларды иондағанда орын алады. Мысалы, ядролық ыдырау реакцияларынан шығатын альфа және бета бөлшектерінің энергиясы қарапайым химиялық байланыс энергияларына қарағанда әлдеқайда көп. Бұл бөлшектер затқа соғылып, енген кезде олар өте реактивті иондар мен молекулалық фрагменттерді шығарады. Бұл тірі

ағзалардағы биомолекулаларға келтіретін зақым қалыпты жасушалық процестердің елеулі бұзылуына әкелуі мүмкін.

Тіндерде иондаушы сәулелену физикалық, химиялық және биологиялық өзгерістер сериясын тудырады, олардың уақыт тізбегі наносекундтық диапазоннан көптеген онжылдықтарға дейін созылуы мүмкін. Радиация бүкіл денеге (соматикалық зақым) немесе жұмыртқа мен сперматозоидқа (генетикалық зақым) зиян келтіруі мүмкін[3]. Оның әсері асқазанның шырышты қабаты, шаш фолликулдары, сүйек кемігі және эмбриондар сияқты тез көбейетін жасушаларда айқынырақ. Сондықтан сәулелік терапиядан өгіп жатқан науқастар жиі жүрек айнуын немесе ауруды сезінеді, шаштар түседі, сүйектер ауырады.

Радиация өте зиянды болып табылады, өйткені ол молекулаларды ионизациялауы немесе химиялық байланыстарды ажыратады, бұл молекуланы зақымдайды және жасушалық процестерді бұзады. Ол сондай-ақ биологиялық молекулаларды зақымдайтын және физиологиялық процестерді бұзатын реактивті гидроксил радикалдарын жасай алады. Радиация соматикалық немесе генетикалық зақым келтіруі мүмкін және тез көбейетін жасушаларға қатты зиянын тигізеді.

Қартаюу механизмдеріне сәулеленудің әсері

Радиация әртүрлі жасқа байланысты неврологиялық және жүйке-психикалық бұзылуларға, соның ішінде қатерлі ісікке, Альцгеймер ауруы мен Паркинсон ауруына елеулі үлес қосады және бұл процесс жасушалық қартаюу сияқты әсерлерге байланысты болуы мүмкін. Иондаушы сәулелену секілді сыртқы факторлар қартаюу процесін тездетуі мүмкін. Қартаюу әртүрлі органдарда әртүрлі қарқынмен жүреді. Молекулярлық және жасушалық процестер арқылы иондаушы сәулелену қартаюуға үш жолмен әсер етеді. Жасушаның зақымдануы канцерогенезді тудырады. Жасушаның өлімі тіндердің зақымдалуына әсер етеді. Молекулалық құбылыстар өмірдің спецификалық емес қысқаруына алып келеді.

Дегенмен, жасуша тұтастығы мен молекулалық жолдардағы қартаюуға байланысты өзгерістер барлық тіндерге тән. Бұл өзгерістерге митохондриялық дисфункция, макромолекулалардың тотығу зақымдануының жасушаішілік жинақталуы, энергия алмасуының бұзылуы, жасушалық қалдықтарды кәдеге жарату бұзылыстары (аутофагия, лизосомалар және протеасомалардың функциялары), стресске бейімделу реакциясы және ДНҚ репарациясы сигналдары және қабыну жатады. Сонымен қатар, нейрондық желінің қалыпты белсенділігі, нейрондардағы Са²⁺ өңдеуінің өзгеруі және нейрогенездің төмендеуі жасушаның қартаюу процесінде да байқалады [4].

1940 жылдан бастап 1960 жылдарға дейін иондаушы сәулеленудің (ИС) өмір сүру ұзақтығына әсері белсенді түрде зерттелді және тұжырымдалды. Радиацияның өмір сүру ұзақтығына әсер етуінің биологиялық негіздеріне қатысты іргелі сұрақтар радиацияның қалыпты қартаюу процесін жеделдету қабілетіне қатысты белгісіздікке байланысты негізінен жауапсыз қалды. Ол кезде радиация мен қартаюу арасындағы байланыс әлсіз деп саналды, өйткені радиацияның әсері қартаюдан айырмашылығы бар, негізінен генетикалық зақым келтіреді және бөлінетін жасушаларға әсер етеді (митоздан кейінгі жасушаларға қарағанда) және зиянды әсерлері бар деп есептелді, ал радиация әрқашан дерлік жасушалардың жаппай бөлініп зиян келтірумен шектеледі деген тұжырым болды.

Мысалы, қартайған тышқандардың көптеген тіндерінде, терісінің фибробласттарында және адам ұлпаларында қартаюушы жасушалар табылды, бұл қартаюудың *in vivo*, сондай-ақ *in vitro* қартаюуда себепші рөлі болуы мүмкін екенін көрсетеді [5]. Қартайған эндотелий жасушаларының атеросклерозда, тромбозда және тамырлы эндотелийдің қабынған жерлерінде көбеюі көрсетілген, бұл патологиямен ықтимал байланысын анықтап тұр.

Жануарлар туралы деректер де радиацияның қартаюуына әкелетін теорияны қолдайды. Бризци жасына қарай резус маймылдары мен альбинос егеуқұйрықтарының ми қыртысында

кейбір өзгерістер болатынын байқады. Тінтуірдің миының транскриптомиялық профильдерін талдау төмен дозада (100 мГр) бүкіл денені сәулелендіруден кейін бірнеше сағат өткен соң байқалған молекулалық реакциялар когнитивті қабілетінің ерте төмендеуімен, Альцгеймер ауруымен және әртүрлі нейропсихиатриялық бұзылулармен байланысты реакцияларға ұқсас екенін көрсетті.

Жалпы алғанда, радиациялық делдалдық қартаю дисфункционалды метаболикалық процестерге қарағанда бос радикалдардың зақымдалуымен, қос тізбекті үзілістермен (DSB), апоптозмен және қабынумен көбірек байланысты. Қартаюдың биологиялық механизмдері, соның ішінде тотығу стрессі, хромосомалық зақымдану, апоптоз, жасушалардың қартаюы, қабыну, теломерлердің қысқаруы және дің жасушаларының азаюы қазір әлдеқайда жақсы түсінілген және сәулеленудің биологиялық әсерлерімен жақындасуды жалғастыруда[6]. Бірқатар секрециялар арқылы цитокиндердің, хемокиндердің, өсу факторларының және қартаюмен байланысты секреторлық фенотип деп аталатын басқа да сигналдық молекулалардың әсерінен қартаю жасушалары қоршаған сау жасушаларға зиянды әсер етуі мүмкін. Соңғы уақытта мұндай қартаю жасушалары көптеген жасқа байланысты аурулардың, соның ішінде өкпе фиброзы, нейродегенерация, атеросклероз, остеоартрит, қатерлі және қатерсіз аурулардың дамуына ықпал ететіні анықталды. Сәулелену Қартаюмен байланысты секреторлық фенотип (SASP) факторлары арқылы сәулеленген жасушалармен байланыс қоршаған сәулеленбеген жасушаларға әсер етеді деген болжам бар. Сәулеленуден туындаған бұл байқаушы құбылыс саңылаулар мен секрециялық факторлар арқылы қоршаған микроортаға әсер ететіні және жасушалық қартаю, жасушалардың көбеюі және қатерлі трансформация сияқты әртүрлі жасушалық әсерлерге делдал болатыны белгілі.

Сондықтан қабыну реакцияларының радиациялық әсерінен жоғарылауы радиациялық аурулардың дамуына және ерте қартаюға ықпал етуі мүмкін деген болжам бар.

Сүтқоректілердің қартаюындағы микроРНК-ның рөлі

Нейродегенеративті аурулардың ауыртпалығы қарт адамдардың үлесі артқан сайын біртіндеп артып келеді. Дүниежүзілік Денсаулық Ұйымы (ДДҰ) деректері бойынша 2040 жылға қарай нейродегенеративті аурулар жүрек-қан тамырлары ауруларынан кейінгі өлім-жітімнің екінші себебі болады. Дамыған елдерде деменциямен сырқаттанушылық 100%-ға, жаңа индустриялық елдерде 300%-ға дейін артады. Альцгеймер ауруы - ең танымал нейродегенеративті ауру. Дегенмен, деменцияның аралас түрлерімен, тамырлы деменциямен және Леви денелерімен деменциямен ауыратын адамдар саны артып келеді [7]. Айта кету керек, Паркинсонмен ауыратын науқастардың саны өсуде, аурудың таралуы және дамуы кезінде деменция пайда болады. Жас нейродегенеративті аурулардың ең маңызды қауіп факторы болғанымен, механизмдері мен молекулалық мақсаттары белгісіз. МикроРНК қартаю бағдарламасына да, жүйке жүйесінің ауруларына да қатысады. Сонымен қатар, микроРНК синаптикалық пластика, оқу және есте сақтау сияқты физиологиялық процестерді реттейтіні анық болды.

Жасалған есептеулер барлық ақуызды кодтайтын гендердің шамамен 60% микроРНК арқылы реттелетіндігін болжайды. Осындай кең таралған МикроРНК-делдалдық функцияларын басқару үшін жасушаларда транскрипция, жегілу және тұрақтылық деңгейлерінде микроРНК мөлшерін реттеуге арналған көптеген күрделі механизмдер дамыды. Кейбір микроРНК жасушалардың қартаюына қатысатын жолдарды реттеуге қатысады және жасушалық циклдің барысына әсер етеді. Сонымен қатар, микроРНК экспрессиясының негізгі өзгерістері модельдік ағзалардағы ауру фенотиптерімен байланысты және адамның ауру тіндерінде табылған. Көптеген дене сұйықтықтарында (қан, сілекей, зәр және т.б.) әртүрлі микроРНК-ларды анықтау мүмкіндігі бұл молекулаларды жасқа байланысты аурулардың

биомаркерлері ретінде пайдалану мүмкіндігін ашады. МикроРНК-лар тіндердің дамуы мен гомеостазын реттеуде шешуші рөл атқарады, ал микроРНК-ның реттелуінің бұзылуы қатерлі ісік, жүрек-тамыр, неврологиялық және метаболикалық аурулар сияқты әртүрлі аурулардың патофизиологиясына қатысты[8].

МикроРНК жақында жасушалық қартаюдың маңызды реттеушілері ретінде пайда болды және қысқа, кодталмаған РНК болып табылады, олар мақсатты мРНК экспрессиясын дәйектілікпен спецификалық түрде реттейді, мРНК деградациясын немесе трансляциялық репрессияны тудырады. Реттеуші шағын молекулалар класы ретінде микроРНК биологиялық функциялардың кең ауқымын көрсетеді, соның ішінде дің жасушаларының өзін-өзі жаңартуына, жасуша пролиферациясына, апоптозға және метаболизмге әсер етеді.

Тін үлгілерін профильдеу қартаю миындағы микроРНК реттелуінің алғашқы дәлелдерін берді. Адамның префронтальды қыртысынан алынған үлгілерде МикроРНК-34, МикроРНК-33b, МикроРНК-181 және МикроРНК-1271 жасына байланысты белсендіру көрсетілген. Ұқсас үлгілер макака миының үлгілерінде байқалды, соның ішінде қосымша МикроРНК-29b микроРНКсы бар. Тышқандарда ми мен бауыр тіндерінде МикроРНК-30d, МикроРНК-34a, МикроРНК-468, МикроРНК-669b және МикроРНК-709 көрсеткіштерінің жасқа байланысты жоғарылауы байқалды, ал МикроРНК-22, МикроРНК-101a, МикроРНК-720, МикроРНК -721 тек мида ғана өсті, бірақ кәрі тышқандардың бауырында эспрессиясы байқалмады[9]. Мидағы кейбір жоғарылаған микроРНК митохондриялық функцияны басқарады деп болжанған, бұл митохондриялық функцияның реттелуінің бұзылуы жасқа байланысты процестердің негізгі факторы болып табылатынын ескерсек таңқаларлық жағдай емес.

МикроРНК-лардың синаптикалық функционалдық және құрылымдық пластиканы модуляциялауда маңызды рөл атқаратыны туралы дәлелдер жиналуда. Сондықтан, өзгертілген жергілікті трансляциялық реттеу деменцияда және басқа нейродегенеративті бұзылыстарда оқу мен есте сақтауды бұзуы мүмкін. Нейродегенеративті аурулардағы микроРНК рөлінің бастапқы дәлелдері негізгі микроРНК-генерациялайтын Dicer ферментінің шартты Пуркинье жасушасына тән жойылуы жасуша өліміне әкелетінін көрсетті. Dicer-дің болмауы микроРНК-ның жоғалуымен, церебеллярлық дегенерациямен және *in vivo* атаксияның дамуымен байланысты болды. Соңғы деректер микроРНК-ның жасқа байланысты нейродегенерациядағы маңызды рөлін қолдайды. Ересек адамның алдыңғы миындағы Dicer-дің абляциясы Альцгеймер ауруы бар мида байқалғандай аномальды гиперфосфорлануын және нейродегенерацияны тудырды. Осы және басқа деректерге байланысты нейродегенеративті аурулары бар науқастардан алынған ми үлгілерінде микроРНК профилін жасаудың бірқатар зерттеулері бар. Мысалы, МикроРНК-9, МикроРНК-125b және МикроРНК-146 Альцгеймер ауруы бар науқастарда уақытша неокортекспен гиппокампальды аймақтарда жоғары реттеледі.

Иондаушы сәулелену (ИС) жасушаішілік микроРНК экспрессиясын өзгертеді

МикроРНК сәулеленуге жауап беретін молекулалар ретінде иондаушы сәулелену саласына да қызығушылық тудырады, сондықтан зерттеушілер ісіктердің сәулеленуге реакциясының биомаркерлері ретінде микроРНК әлеуетіне назар аударады және қалыпты тіндердің радиациялық уыттылығын болжайды.

Әдетте, онкогенезге қатысатын микроРНК-лар реттелмейді және бұл реттеу белокты кодтайтын мРНК экспрессиясын өзгертеді, осылайша ісік жасушаларының бақыланбайтын өсуіне ықпал етеді. Дисрегуляция аз немесе шамадан тыс экспрессиялануы мүмкін, бұл микроРНК ісіктерді басатын немесе онкогендер ретінде жұмыс істей алатынын көрсетеді. МикроРНК экспрессиясы жасуша түрі, сәулеленуден кейінгі уақыт және сәулелену дозасы сияқты параметрлерге байланысты өзгеруі мүмкін.

МикроРНК экспрессия деңгейлерінің өзгерістерінің корреляциясы және радиосезімталдық модификациялары

Экспрессия өзгерісі	Сәулелену түрі мен мөлшері	МикроРНК түрі	Жасушалар
↑	10 Гр	МикроРНК-9, МикроРНК-22, МикроРНК-25, МикроРНК-30а, МикроРНК-550а, МикроРНК-548	Қан плазмасы[10]
↓	10 Гр	let-7c/d/ e , МикроРНК-15а, МикроРНК-17, МикроРНК-30d, МикроРНК-92а, МикроРНК-125а	Қан плазмасы
↑	10Гр(гамма сәулесі)	МикроРНК-34 МикроРНК-23	Тері фибробласты жасушасы
↑	5Гр	МикроРНК-449а МикроРНК-27а МикроРНК-101 МикроРНК-210	Өкпе жасушалары[11]
↓	5гр	МикроРНК-155	Өкпе жасушалары
↑	0,5 Гр (рентген сәулесі)	МикроРНК-21	Гиппокамптың жасушалары [12]
↑	2 Гр(бета сәуле)	МикроРНК-16, МикроРНК-20а, МикроРНК-21 и МикроРНК-29с	Эндотелий жасушалары
↓	2 Гр(бета сәуле)	МикроРНК-18а, МикроРНК-125а, МикроРНК-127, МикроРНК-148b, МикроРНК-189 и МикроРНК -503	Эндотелий жасушалары [13]
↑	2 Гр(гамма сәуле)	МикроРНК-887 МикроРНК-1306 МикроРНК-1180 МикроРНК-1268 МикроРНК-371-5р МикроРНК-630	Перифериялық қандағы моноклеарлы жасушалар [14]
↓	2 Гр(гамма сәуле)	МикроРНК-1237 МикроРНК-30а МикроРНК-598 МикроРНК-601	Перифериялық қандағы моноклеарлы жасушалар

Әртүрлі жасушалар микроРНҚ-ларды басқа тіндерге шығара алады және бұл микроРНҚ мақсатты гендердің экспрессиясын реттеу арқылы рецепторлық жасушалардың қызметін өзгерту үшін жасушадан жасушаға сигнал беру нысаны ретінде әрекет етеді. Кейбір микроРНҚ-лар везикулалардың бірнеше түрлеріне, әсіресе экзосомаларға оралатыны көрсетілді, липидтермен және ақуыздармен байланысты микроРНҚ популяциялары да өте көп және осылайша сарысуда және басқа дене сұйықтықтарында оңай анықталады. Жақында жүргізілген зерттеулер МикроРНҚ-лар туралы оның физиологиялық және патологиялық процестерге әсер ететін жасушааралық байланыстарға қатысады деген гипотезаны қолдайды.

Осылайша, микроРНҚ-ларды екі категорияға бөлуге болады: онкоМикроРНҚ (ісіктерді басатын гендерді теріс реттейді) және анти-онкоМикроРНҚ (онкогендерді теріс реттейді). Бірақ бір МикроРНҚ мақсатты тіндегі белсенділігіне байланысты екі әсерді де көрсете алады. МикроРНҚ әдетте қатерлі ісік өзгерістерімен байланысты геномның аймақтарында орналасады. МикроРНҚ-15а және МикроРНҚ-6-1 бастапқы транскриптітерінде лейкозда екі МикроРНҚ экспрессиясының төмендеуіне қатысатын мутацияларды байқауға болады [13].

Сонымен қатар, реттелмейтін МикроРНҚ экспрессиясы өзгертілген ДНҚ метилденуі сияқты эпигенетикалық өзгерістермен байланысты болуы мүмкін. МикроРНҚ-34b/c және В-жасушалық транслокация гені 4 (BTG4) колоректальды обырдағы ісіктің жаңа супрессорлары болып табылады және МикроРНҚ-34b/c және BTG4-ті екі жақты реттейтін МикроРНҚ-34b/c CpG аралы ұсынылды. , тоқ ішек қатерлі ісігіндегі эпигенетикалық үнсіздіктің жалпы мақсаты болып табылады.

Қорытынды

Барлық тірі организмдер қартайды және өмір бойы иондаушы сәулеленуге ұшырайды. Табиғи ластану түрлерінің бірі ретінде қоршаған ортадағы жоғары табиғи радиациялық фон деп санауға болады. Иондаушы сәулелену сияқты сыртқы факторлар қартаю процесін тездетуі мүмкін. Жасушалардың әртүрлі типтеріндегі радиацияның әсерінен қартаю жасушалардың қартаюына және өз кезегінде әртүрлі неврологиялық және жүйке-психикалық бұзылулардың, қатерлі ісік, Альцгеймер ауруы және Паркинсон ауруы сияқты жасқа байланысты аурулардың дамуына әкелуі мүмкін.

Соңғы жылдары МикроРНҚ деп аталатын қысқа бір тізбекті РНҚ молекулалары арқылы ген экспрессиясын посттранскрипциялық бақылау жүйесінің қалыпты физиологиялық процестерді реттеуде және көптеген аурулардың, соның ішінде қатерлі ісіктердің патогенезінде маңызы зор, айқын болды. Радиациялық әсерге байланысты микроРНҚ профиліне трансгенерациялық әсерді зерттеу жасуша өсуінің баяулауына әкелетін ген экспрессиясына мақсатты әсер етуді жүзеге асыруға мүмкіндік береді. Радиация МикроРНҚ арқылы әрекет етеді және жасушаның қартаюына әкеледі, бұл кейіннен халықтың денсаулығына әсер етеді.

Қаржыландыру. Жұмыс Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің қолдауы бойынша орындалды (грант № AP14870508).

Әдебиеттер тізімі

1. Мулдағалиев Т.Ж., Масалимов Е.Т., Белихина Т.И., Кенжина Л.Б., Баспакова А.М. Концепция развития реабилитационной помощи населению Казахстана, подвергнувшегося действию ионизирующей радиации в результате деятельности Семипалатинского ядерного полигона // West Kazakhstan Medical Journal. – 2012. – №4. – С. 34.
2. Peng X., Wu Y., Brouwer U. et al. Cellular senescence contributes to radiation-induced

- hyposalivation by affecting the stem/progenitor cell niche// *Cell Death Dis.* 11. – 2020. – Vol. 11(10). – P. 854.
3. Li M., You L., Xue J. and Lu Y. Ionizing Radiation-Induced Cellular Senescence in Normal, Non-transformed Cells and the Involved DNA Damage Response//A Mini Review. *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 522.
 4. Zhu Y.I. et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs // *Aging cell.* – 2015. – Vol. 14(4). – P. 644-658.
 5. Wang Q.Q., Yin G., Huang JR. et al. Ionizing Radiation-Induced Brain Cell Aging and the Potential Underlying Molecular Mechanisms// *Cells.* – 2021. – Vol. 10(12). – P. 3570.
 6. Chen Z., Cao K., Xia Y., Li Y., Hou Y., Wang L., Li L., Chang L., Li W. Cellular senescence in ionizing radiation (Review) // *Oncology Reports.* – 2019. – Vol. 42(3). – P. 883-894.
 7. Mohammed Al-Jumayli, Stephen L. Brown, Indrin J. Chetty, Martine Extermann, Benjamin Movsas. The Biological Process of Aging and the Impact of Ionizing Radiation // *Seminars in Radiation Oncology.* – 2022. – Vol. 32(2). – P. 172-178.
 8. Smith-Vikos T., Slack F.J. MicroRNAs and their roles in aging // *Cell Sci.* – 2012. – Vol. 7. – P. 17.
 9. Lucia C., Komici K., Borghetti G., Femminella G.D., Bencivenga L., Cannavo A., Corbi G., Ferrara N., Houser S.R., Koch W.J., Rengo G. microRNA in Cardiovascular Aging and Age-Related Cardiovascular Diseases // *Front. Med.* – 2017. – Vol. 4. – P. 74.
 10. Eshkoor S.A., Ghodsian N., Akhtari-Zavare M. MicroRNAs influence and longevity // *Egypt J Med Hum Genet* 23. – 2022. – P. 105.
 11. Jia M., Wang Z. MicroRNAs as Biomarkers for Ionizing Radiation Injury// *Front. Cell Dev. Biol.* – 2022. – Vol. 10. – P. 51.
 12. Moertl S., Mutschelknaus L., Heider T., Atkinson M.J. MicroRNAs as novel elements in personalized radiotherapy // *Transl Cancer Res.* – 2016. – Vol. 5(6). – P. 62-69.
 13. Wagner-Ecker M., Schwager C., Wirkner U. MicroRNA expression after ionizing radiation in human endothelial cells // *Radiat Oncol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 25.
 14. Chen Y., Cui J., Gong Y. MicroRNA: a novel implication for damage and protection against ionizing radiation // *Environ Sci Pollut Res.* – 2021. – Vol. 28. – P. 15584-15596.

П.М. Тойбекова, О.В. Булгакова, Р.И. Берсимбай

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

Роль митохондрий и микроРНК в радиационно-индуцированном старении

Аннотация. Старение населения ускоряется во всем мире, создавая нагрузку на глобальную экономику и службы здравоохранения. Клеточное старение вносит значительный вклад в различные возрастные неврологические и нервно-психические расстройства, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Некоторые внешние факторы, такие, как воздействие ионизирующего излучения, могут ускорить старение.

В последние годы стало известно, что посттранскрипционная система контроля экспрессии генов короткими одноцепочечными молекулами РНК, называемыми микроРНК, играют важную роль в регуляции нормальных физиологических процессов и в патогенезе многих заболеваний, включая возрастные заболевания. В этой статье рассматриваются биологические эффекты радиации, влияние радиации на старение в различных типах клеток и соответствующие молекулярные механизмы микроРНК.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, старение клеток, повреждение ДНК, микроРНК.

P.M. Toibekova, O.V. Bulgakova, R.I. Bersimbai

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

The role of mitochondria and microRNAs in radiation-induced aging

Abstract. Population aging is accelerating worldwide, straining the global economy and health services. Cellular senescence is a significant contributor to various age-related neurological and neuropsychiatric disorders, including Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Some external factors, such as exposure to ionizing radiation, can accelerate aging.

In recent years, it has become known that the post-transcriptional control system of gene expression by short single-stranded RNA molecules, called microRNAs, is of great importance in the regulation of normal physiological processes and in the pathogenesis of many diseases, including age-related diseases. This article reviews the biological effects of radiation, the effects of radiation on aging in various cell types, and the relevant molecular mechanisms of microRNAs.

Keywords: ionizing radiation, cell aging, DNA damage, microRNA.

References

1. Muldagaliev T.ZH., Masalimov E.T., Belihina T.I., Kenzhina L.B., Baspakova A.M. *Konceptiya razvitiya reabilitacionnoj pomoshchi naseleniyu Kazakhstana, podvergshegosya dejstviyu ioniziruyushchej radiacii v rezul'tate deyatel'nosti Semipalatinskogo yadernogo poligona* [The concept of development of rehabilitation assistance to the population of Kazakhstan exposed to ionizing radiation as a result of the activities of the Semipalatinsk nuclear test site], *West Kazakhstan Medical Journal*, 4, 34 (2012). [in Russian]
2. Peng X., Wu Y., Brouwer U. et al. Cellular senescence contributes to radiation-induced hyposalivation by affecting the stem/progenitor cell niche, *Cell Death Dis.* 11, 11(10), 854 (2020).
3. Li M., You L., Xue J. and Lu Y. Ionizing Radiation-Induced Cellular Senescence in Normal, Non-transformed Cells and the Involved DNA Damage Response, *A Mini Review. Front. Pharmacol.*, 9, 522 (2018).
4. Zhu Y.I. et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs, *Aging cell.*, 14(4), 644-658 (2015).
5. Wang Q.Q., Yin G., Huang JR. et al. Ionizing Radiation-Induced Brain Cell Aging and the Potential Underlying Molecular Mechanisms, *Cells*, 10(12), 3570 (2021).
6. Chen Z., Cao K., Xia Y., Li Y., Hou Y., Wang L., Li L., Chang L., Li W. Cellular senescence in ionizing radiation (Review), *Oncology Reports*, 42(3), 883-894 (2019).
7. Mohammed Al-Jumayli, Stephen L. Brown, Indrin J. Chetty, Martine Extermann, Benjamin Movsas. *The Biological Process of Aging and the Impact of Ionizing Radiation*, *Seminars in Radiation Oncology*, 32(2), 172-178 (2022).
8. Smith-Vikos T., Slack F.J. MicroRNAs and their roles in aging, *Cell Sci.*, 7, 17 (2012).
9. Lucia C., Komici K., Borghetti G., Femminella G.D., Bencivenga L., Cannavo A., Corbi G., Ferrara N., Houser S.R., Koch W.J., Rengo G. microRNA in Cardiovascular Aging and Age-Related Cardiovascular Diseases, *Front. Med.*, 4, 74 (2017).
10. Eshkooor S.A., Ghodsian N., Akhtari-Zavare M. MicroRNAs influence and longevity, *Egypt J Med Hum Genet* 23, 105 (2022).

11. Jia M., Wang Z. MicroRNAs as Biomarkers for Ionizing Radiation Injury, *Front. Cell Dev. Biol.*, 10, 51 (2022).
12. Moertl S., Mutschelknaus L., Heider T., Atkinson M.J. MicroRNAs as novel elements in personalized radiotherapy, *Transl Cancer Res.*, 5(6), 62-69 (2016).
13. Wagner-Ecker M., Schwager C., Wirkner U. MicroRNA expression after ionizing radiation in human endothelial cells, *Radiat Oncol.*, 5, 25 (2015).
14. Chen Y., Cui J., Gong Y. MicroRNA: a novel implication for damage and protection against ionizing radiation, *Environ Sci Pollut Res.*, 28, 15584-15596 (2021).

Авторлар туралы мәлімет:

Тойбекова П.М. – жалпы биология және геномика кафедрасының PhD докторанты, жаратылыстану факультеті, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көшесі 13, Астана, Қазақстан.

Булгакова О.В. – PhD докторы, доцент м.а, жаратылыстану факультетінің жалпы биология және геномика кафедрасының профессоры, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көшесі 13, Астана, Қазақстан.

Берсимбай Р.И. – биология ғылымдарының докторы, ҚР ҰҒА академигі, жалпы биология және генетика кафедрасының профессоры, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің Қажымұқан көшесі 13, Астана, Қазақстан.

Toibekova P.M. – PhD student of the Department of General Biology and Genomics, Faculty of Natural Sciences, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 13 Kazhymukan str., Astana, Kazakhstan

Bulgakova O.V. – PhD, Associate Professor, Acting Professor of the Department of General Biology and Genomics of the Faculty of Natural Sciences of L.N. Gumilyov Eurasian National University, 13 Kazhymukan str., Astana, Kazakhstan

Bersimbay R.I. – Doctor of Biological Sciences, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Professor of the Department of General Biology and Genetics of L.N. Gumilyov Eurasian National University, 13 Kazhymukan St., Astana, Kazakhstan.

Д.С. Бижанова*, М.М. Бахтин

Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

*Байланыс үшін автор: bizhanova_d_2021@mail.ru

Уран өндірісі маңында тұратын халықтың биологиялық сынамаларындағы уранның мөлшерін бағалау

Аңдатпа. Өндірістік қалдықтармен қоршаған ортаның ластануы, қазіргі таңдағы өзекті мәселелердің бірі. Сол себепті радиоактивті қалдықтар қоймасының маңында тұратын тұрғындар үшін, оның ұзақ жылдар бойына адам ағзасына тигізетін әсерін зерттеп, бұл мәселені шешу жолдарын анықтау маңызды болып табылады.

Мақалада радиоактивті қалдықтар қоймасы аймақтарындағы радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз ету мәселелеріне, еліміздегі радиоактивті қалдықтарды сақтау орындарының қазіргі жағдайы туралы мәліметтерге шолу жасалған. Сонымен қатар радионуклидтердің, негізінен, уран қатарының қоршаған орта объектілерінде қозғалу жолдарына сипаттама беріліп, адам ағзасындағы радионуклидтердің мөлшерін бағалаудың және сәулелену дозасын есептеудің негізгі тәсілдеріне шолу жасалған. Басты назар биологиялық сынамалардағы (шаш, тырнақ, зәр) уранды анықтауға аударылды.

Түйін сөздер: радиация, уран, радиоактивті қалдықтар, биологиялық сынама, дозалық жүктеме, радионуклидтер.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-27-38

Кіріспе

Дүниежүзілік ядролық қауымдастықтың (WNA) мәліметтеріне сәйкес, 2020 жылы Қазақстан 19,8 мың тонна уран өндірді, бұл әлемдік уранның жалпы көлемінің 41 пайызын құрады [1]. Уран кен орындары негізінен еліміздің 4 аймағында шоғырланған (кесте 1).

Еліміздегі уран өндірісінің радиоактивті қалдық қоймалары Ақтауда (бұрынғы Каспий тау-кен металлургиялық комбинатының қалдық қоймасы), Степногор (Степногор гидрометаллургиялық зауытының қалдық қоймасы) және Өскеменде (Үлбі металлургиялық зауытының қалдық қоймасы) орналасқан. Радиоактивті қалдықтар радиоактивті заттардың құрамымен және олардың белсенділігінің концентрациясымен ғана емес, сонымен қатар физикалық және химиялық қасиеттерімен де ерекшеленеді. Барлық радиоактивті қалдықтардың адамға және қоршаған ортаға деген ықтимал қауіптілігі болады. Бұл ықтимал қауіптілік деңгейі әртүрлі болуы мүмкін.

Кесте 1

Уран кені объектілері мен радиоактивті қалдықтардың аймақтар бойынша таралуы [2]

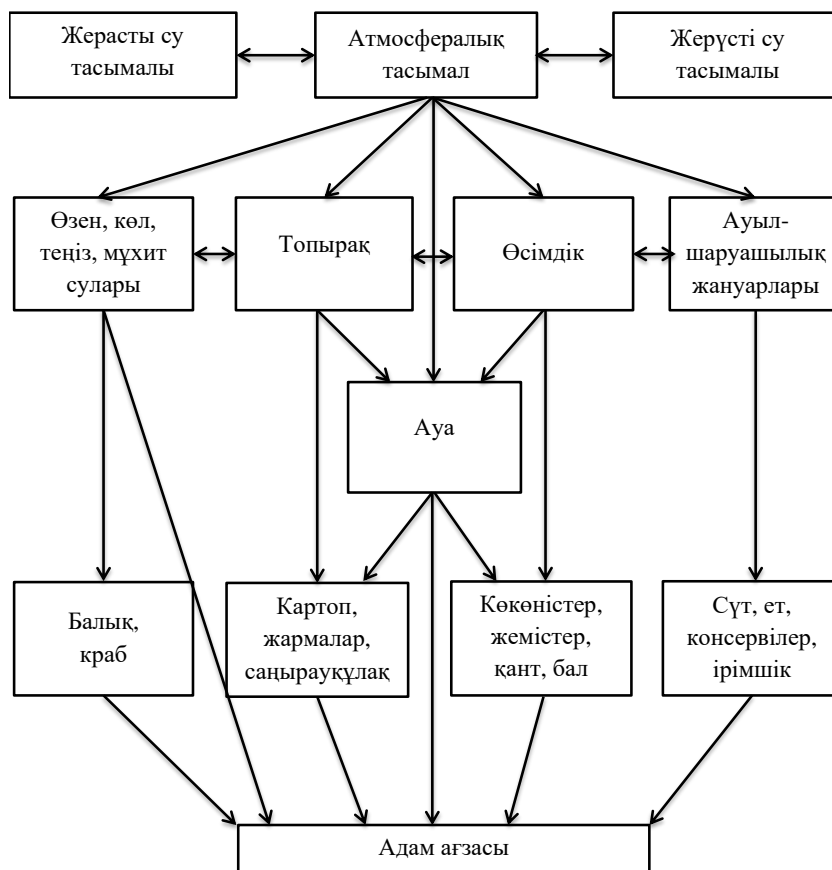
Атауы	Солтүстік Қазақстан	Орталық Қазақстан	Оңтүстік Қазақстан	Батыс Қазақстан
Кен орны	34	6	23	2
Қалдықтарды сақтау орны	1	1	-	1
Қалдықтар (мың/м ³)	49 450,0	420,0	-	104 000,0
Жалпы көлемі (мың/м ³)	54 502,8	1013,3	9124,3	104 000,0

Бұрынғы уран өндірісінен қалған ескі уран орындарын консервациялау жұмыстары 2007 жылы аяқталғанымен кешенді мониторингтік жұмыстар іске асырылмай отыр. Жүргізген зерттеулер Степногор тау-кен химия комбинаты (СТКХК) қалдық қоймасының қоршаған ортаға кері әсерін тигізетінін, топырақтың, судың, өсімдіктердің радионуклидтермен ластануынан көрсеткен. Радиохимиялық талдаулардың көрсеткіштері, Сұлуқамыс су қоймасының үлгілерінде ^{238}U және ^{226}Ra концентрациясы бақылау деңгейінен сәйкесінше 21 және 4 есе, ал Маныбай қоймасындағы су үлгілерінде ^{238}U үлестік белсенділігі бақылау мәнінен 28 есе жоғары екенін көрсеткен. Өсімдік үлгілеріндегі радионуклидтер құрамының өзгеруі бақылау аймағына қарағанда ^{238}U және – 15 есе, ^{226}Ra – 155 есе, ^{230}Th – 54 есе жоғары болған. Ақсу ауылында тұратын жергілікті халық үшін техногендік сәулелену көздерінен туындайтын жылдық тиімді доза 1 мЗв/жыл нормасында ~ 6,5 мЗв/жыл құраған [3-4].

Радиоактивті қалдық қоймасының маңында гамма-сәулелену 2,5-6,0 мкЗв/сағ құрайтынын көрсетті, бұл табиғи фондық деңгейден 20-30 есе жоғары. Сонымен қатар СТКХК өнеркәсіптік объектілеріне жақын аумақтардағы радиациялық жағдайды зерттеу жұмыстары топырақтың ластануының біркелкі еместігін көрсетті. Бұл жағдайда ластаушы радионуклидтер көбінесе ^{238}U , ^{235}U және ^{226}Ra , ^{210}Pb , ^{230}Th болды [5].

Әлем бойынша көптеген елдерде орташа және жоғары деңгейдегі салыстырмалы түрде шағын көлемді радиоактивті қалдықтар қоймалары кездеседі. Әртүрлі елдердегі радиоактивті қалдықтарды сақтау орындарындағы радиациялық жағдай туралы материалдарға шолу жұмыстары, олардың қоршаған ортаға кері әсерін көрсетті.

Радионуклидтердің тау-кен өндірісі, радиоактивті қалдықтар қоймалары арқылы атмосфераға шығарылуы, уранның қоршаған ортадағы миграциясын жоғарылатады. Қоршаған орта объектілеріне тараған уран, адам ағзасына «су – топырақ – өсімдік – ауыл шаруашылығы өнімдері (сүт, ет) – адам» тізбегі бойынша тасымалданады (сурет 1).



Сурет 1. Қоршаған орта объектілерінен уранның адам ағзасына түсу жолдары [6]

Атмосферада, жерасты және жерүсті суларында, топырақта, ауада таралған уран белгілі тізбек арқылы адам ағзасына тасымалданады. Атмосферадағы уран миграциясы түрлі факторлардың әсеріне байланысты әртүрлі деңгейде болуы мүмкін. Уран тамақпен және сумен бірге асқазан-ішек жолдарына, ауамен тыныс алу жолдарына, сонымен қатар тері және шырышты қабаттар арқылы түседі [7].

Уранның тамақпен және сумен асқазан-ішек жолдарына енуі

Өсімдіктердің немесе жануарлардың уранды сіңіруі топырақтағы, ауадағы және судағы уранның, адамның қоректік тізбегіне енуінің басты механизмі болып табылады. Өсімдіктердегі радионуклидтердің тамыр ассимиляциясы радиоактивті заттардың мөлшерімен, ерігіштігімен, топырақтың физика-химиялық қасиеттерімен, өсімдіктердің физиологиялық ерекшеліктерімен анықталады. Уран өсімдік тамырларына адсорбцияланып, саңырауқұлақтарда, жидектерде, жабайы жемістерде, дәрілік және жемдік өсімдіктерде көптеп жиналады [8]. Кейбір зерттеулер өсімдік тамырындағы уранның концентрациясы топырақтағы уран концентрациясына пропорционал екенін көрсетті [9]. Бақылаулар көрсеткендей, табиғи жем-шөп алқаптарының өсімдіктері әртүрлі ауылшаруашылық дақылдарына қарағанда жоғары радиоактивтілікпен сипатталады [10]. Бұл жайылымдағы жануарлардың уранды көп мөлшерде сіңіруіне алып келеді. Бұған радиоактивті қалдықтармен ластанған аймақтардағы өсірілген ірі қара мал етіндегі радионуклидтердің жоғары концентрациясы дәлел [11].

Солайша, уран зауытының жанында өсірілген тағамды тұтыну күніне 4,5 мкг-ға дейін жетуі мүмкін [12]. Жапонияда рационныңдағы уранның мөлшері тәулігіне 0,86-дан 1,02 мкг-ға дейін өзгерсе, Италияда уранның халық үшін тұтынуы тәулігіне 2,9–4,8 мкг диапазонында бағаланды [13,14]. Жалпы дүние жүзі бойынша уранның адам ағзасына түсуінің тұтыну мәндері тәулігіне 0,9–4,8 мкг аралығында, орташа есеппен 1,5 мкг/тәулік құрайды [15].

Ауыз су үшін уранды тұтынуды бағалау әр түрлі, бірақ орташа көрсеткіш шамамен 0,9–1,5 мкг/тәулік аралығында болады [16]. Негізінен бұл көрсеткіштер жергілікті судың уранмен ластану дәрежесіне байланысты әр түрлі болады. Ең жоғары көрсеткіштер Нью-Мексикодағы Амбросия көлінің суында (уран өңдеу және өндіру аймағы) [17], Калифорниядағы Сан-Хоакин алқабындағы ауылшаруашылық дренаждық және булану тоғандарының суында [18] және Нью-Мексиконың солтүстігіндегі Намбе аймағындағы жер асты суларында байқалды [19]. Ал Кентуккидегі Огайо өзеніне құятын ағын суларындағы уран концентрациясы 1-700 мкг/л аралығында болды [20].

Уранның ауамен тыныс алу жолдары арқылы енуі

Ауада уран шаң түрінде болады. Шаңда кездесетін уранның өте ұсақ бөлшектері суға, өсімдіктерге және жерге түсуі мүмкін. Жаңбыр уранның ауадан жерге түсу жылдамдығын арттырады. Ауадағы уран адам ағзасына тері (денедегі ашық жарақаттар) және тыныс алу арқылы енеді. Тыныс алу жолы арқылы уранның орташа тәуліктік ағзаға түсу мөлшері 0,010 мкг - 0,0010 мкг аралығында деп бағаланады [21-22].

Уранның ағзаға әртүрлі түсу жолдарымен сіңірілуі уран қосылыстарының химиялық ерекшеліктеріне, оның ерігіштігі мен көлеміне байланысты. Уранның еритін қосылыстары үшін ШРК (шекті рұқсат етілген концентрация) $0,015 \text{ мг/м}^3$, ерімейтіндер үшін - $0,075 \text{ мг/м}^3$ құрайды. Асқазан ішек жолында уранның еритін қосылыстарының 1%-ы, ал ерімейтін қосылыстарының 0,1%-ы, өкпеде сәйкесінше 50% және 20%-ы сіңеді. Уранил нитраты, фториді, хлориді (V), оксиді (VI) белгілі бір мөлшерде тері арқылы енсе, ерімейтін қосылыстары мүлдем енбейді [23]. Адам ағзасына енгеннен кейін еритін уран қосылыстары қанға тез сіңіп, ағзалар мен тіндерге таралады.

Зерттеулер нәтижелері бойынша уранның ағзада біркелкі таралмайтыны, негізінен қаңқада, бронх-өкпе лимфа түйіндерінде, көкбауырда, сондай-ақ бүйректе және бауырда көп

мөлшерде жинақталатынын көрсетті [24,25]. Ересек адамның денесінде уранның мөлшері шамамен 90 мкг құраса, оның 66% сүйекте, 16% бауырда, 8% бүйректе, 10% басқа тіндерде жинақталады [26].

Уранның адам денсаулығына әсері ауыр металдардың химиялық уыттылығымен және аз дәрежеде оның радиоактивті қасиеттерімен түсіндіріледі [27]. Уран қосылыстарының химиялық уыттылығы оның түріне байланысты әр түрлі болады. Жануарларға жүргізілген тәжірибелердің негізінде келесі заңдылықтар анықталды:

- тіпті үлкен дозаларыда салыстырмалы түрде уытты емес: UO_2 , U_3O_8 , UF_4 (ерімейтін қосылыстар), бірақ олар тыныс алу кезінде кезінде қауіпті болуы мүмкін;
- үлкен дозада улы: UO_3 (ағзада баяу ериді);
- орташа мөлшерде улы: $UO_2(NO_3)_2$, $UO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2U_2O_7$ (ерігіш қосылыстар);
- аз дозаларда да өте улы: UO_2F_2 , UF_6 (уранның улылығы анионның уыттылығымен күшейеді) [28].

Уранның денсаулыққа әсері туралы зерттеулердің соңғы нәтижелері оның тератогендік [29, 30], эндокриндік бұзылыстар [31], генетикалық зақым [32] және нейротоксикалық әсерлер сияқты уыттылықтың әлдеқайда кең спектрін көрсететті [33, 34]. Көрсеткіштер уранмен ластану қауіпі бар аймақтардағы тұрғындар үшін уранның мөлшерін анықтаудың өзектілігін көрсетеді. Бұндай зерттеулер жүргізу үшін, көбіне қоршаған ортаның өзгеруінің биоиндикаторы ретінде шаш, тырнақ, қан, зәр және басқа да биологиялық сынамаларды пайдаланады [35,36].

Несеп сынамаларындағы уранның мөлери

Адамның несепіндегі уранды зерттеу ішкі сәулеленуді дозиметриялық бақылаудың негізгі әдісі болып табылады. Уранның ауыз су арқылы еуі немесе құрамында ураны бар бөлшектерді ингаляциялауды анықтау кезінде несеп анализі қолданылады [37]. Несептегі уран, оның адам ағзасындағы мөлшерлік деңгейіне байланысты организмнен бөліну жылдамдығының белгілі заңдылықтарына сәйкес, осы элементтің ағзада жинақталуының көрсеткіші бола алады [38]. АҚШ-тың Ядролық реттеу комиссиясы (NRC) кәсіптік әсерге ұшыраған адамдар үшін несептегі уран деңгейін 15 мкг/л деп белгіледі [39].

Еліміздегі Харасан-2 кеніші аймағының экологиялық жағдайын зерттеу кезінде, биологиялық сынамалардағы уран концентрациясы несепте 4 мкг/л аспайтын шектерде анықталды [40].

Бірнеше уран кеніштері жұмыс істейтін Оңтүстік-Батыс Нигерияда несептегі уранның мәндері жергілікті халқының өкілдерінен анықталды. Ер және әйел жыныстағы еріктілерден (3 жастан 78 жасқа дейін) 24 сағаттық зәр үлгілерін жинау ұсынылды. Несептегі уранның концентрациясын өлшеу индуктивті байланысқан плазмалық масс-спектрометрияны (ICP-MS) пайдалана отырып жүргізілді. Несептегі уран концентрациясы және олардың қалыпқа келтірілген креатинин мәндері 15 жастан ер және әйел адамдар үшін тиісінше 10,4-тен 150 нг/л-ге дейін және 2,52-ден 252,7 нг/г креатининге дейін өзгерді. Ал 15 жасқа дейінгі тұрғындарда 61,6 нг/л және 76,0 нг/г-ға дейін креатинин экскрециясының жоғарылауы анықталды. Орташа тәуліктік шығарылатын уран, ересектер үшін 14,2 нг және балалар үшін 45,1 нг деп бағаланады [41].

Шаш және тырнақ сынамаларындағы уран

Адамның шашы мен тырнақтарындағы элементтердің мөлшері, жергілікті халыққа табиғи радионуклидтер мен басқа металдардың әсер етуінің баламалы көрсеткіші болып табылады. Олардың құрамы мен сыртқы түріндегі өзгерістері денеде жинақталған элементтердің жетіспеушілігінің немесе көп мөлшерде болуын көрсетеді [42]. Олар қанмен, термен,

гормондармен және ферменттермен, сондай-ақ генетикалық факторлармен бақыланады және белгілі бір дәрежеде организмде болатын физиологиялық процестердің көрсеткіші болып табылады [43]. Биологиялық сынамалардың басқа түрлерімен салыстырғанда, шаш пен тырнақ тер, қан және несеп сияқты тіндерге қарағанда бірнеше артықшылықтарға ие [44]. Шаш пен тырнақтың ауыртпалықсыз алынуы, оңай жиналуы және тасымалдануы, бөлме температурасында жоғары тұрақтылығы және басқа дене сұйықтықтары мен тіндеріне қарағанда элементтердің салыстырмалы түрде жоғары концентрациясы сияқты көптеген сипаттамалары оларды зертханалық талдауға қолайлы объект ретінде таңдап алуға мүмкіндік береді [45].

Сербияда табиғи радиоактивтілігі жоғары Нишка Баня қаласында адамның шаштары мен тырнақтарындағы уран, торий және басқа да кейбір улы элементтердің деңгейі анықталған. Адамдардың шашы мен тырнақтарындағы элементтер концентрациясының үлкен ауытқуы байқалған. Әсіресе, торий деңгейінің адамның шашында да, тырнағында да жоғары екені анықталды [46].

Оңтүстік Африкада адамның шашынан уранның мөлшері анықталды. Аймақтағы тұрғындардың шаштарында өлшенген уран концентрациясы уранның жоғары деңгейін көрсетті. Уран мәндері 31 мкг/кг-дан 2524 мкг/кг-ға дейін ауытқыған [47]. Ресей Федерациясындағы Сібір химия комбинатының (СХК) жақын аумақтарындағы балалар популяциясының шашының элементтік құрамын зерттеу деректеріне сәйкес, СХК апатынан 4 жылдан кейін алынған үлгілерінде уран, торий радионуклидтерінің жоғары мәндері анықталды [48]. Бұл бақылау, шаштағы уран концентрациясының созылмалы әсер ету кезінде қан мен зәрдегі уран концентрациясын көрсетуі мүмкін деген түсінікті растады.

Кейбір элементтердің, соның ішінде уран мен торийдің шаш пен тырнақта қанға қарағанда әлдеқайда жоғары деңгейде болатыны байқалды [49]. Израиль ғалымдары шаштағы уран концентрациясы несеппен салыстырғанда орта есеппен шамамен сегіз есе жоғары екенін көрсетті. Осылайша, ұзақ уақыт бойына әсерді бағалау үшін шаштағы уранның бір реттік талдауы бірнеше несеп үлгілерінің талдауын алмастыра алады [50].

Шаштағы уран концентрациясы 100 мг/кг-ден төмен адамдарды таза иондық сәулеленбеген деп санауға болады. Мұндай адамдар қосымша бағалауды қажет етпейді. Шаштағы уранның мөлшері 100-ден 10 000 мг/кг ауытқыса жоғары көрсеткіш болып есептеледі. Ал егерде уран концентрациясы 10 000 мг/кг-нан асатын болса, уранмен бүйрек зақымдануын анықтайтын сынау жұмыстары жүргізілуі тиіс [51].

Қорытынды

Талданған зерттеулерге сүйене отырып, уран және басқа да тау-кен аймақтары үшін осы аумақтың экологиялық жағдайын тиімді бағалау және оның адам ағзасына әсері туралы зерттеулер қажет. Сонымен, уранның адам ағзасында көп мөлшерде жинақталуының денсаулыққа кері әсерін ескере отырып, оның ағзаға түсу жолдарын бақылау, биологиялық үлгілердегі (зәр, шаш, тырнақ) уранның құрамын анықтау өзекті мәселелердің бірі болып табылатындығы анықталды.

Белгілі отандық және шетелдік зерттеушілердің жұмыстарымен салыстыра отырып, радионуклидтердің адам ағзасына түсу жолдарын бағалап, биологиялық сынамалардағы уранның мөлшерін анықтау жұмыстарына талдау жұмыстары жүргізілді. Тиісті осындай зерттеулерді жүргізе отырып, жергілікті халық үшін радионуклидтердің ағзаға түсуі мөлшерін төмендететін іс-шараларды ұйымдастыруға болады.

Қаржыландыру. Ғылыми жұмыс “Консервацияланған уран кеніштеріне жақын тұратын халықтың дозалық жүктемесін бағалау, эпидемиологиялық зерттеу және жағымсыз техногендік факторларды азайту жөніндегі іс-шараларды әзірлеу” (2022-2024) ғылыми жобасы аясында жүргізілді (ЖТН АР14871503, тапсырыс беруші ҚР ҒЖБМ).

Әдебиеттер тізімі

1. World Nuclear Association website. Uranium and Nuclear Power in Kazakhstan. [Электронды ресурс] – URL: <https://world-nuclear.org/information-library/country-profiles/countries-g-n/kazakhstan.aspx> (өтініш берілген күн: 09.12.2021).
2. Программа консервации уранодобывающих предприятий и ликвидации последствий разработки урановых месторождений на 2001-2010 гг. Постановление Правительства Республики Казахстан от 25 июля 2001 года N1006. [Электронды ресурс] – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P010001006> (өтініш берілген күн: 25.07.2001).
3. Казымбет П.К., Имашева Б.С., Бахтин М.М. Радиоэкологическое состояние природных объектов вокруг уранодобывающих предприятий Акмолинской области // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2006. – Т. 53, № 3. – С. 22-27.
4. Казымбет П.К., Бахтин М.М., Кашкинбаев Е.Т., Джанабаев Д., Даутбаева Ж.С., Шарипов М.К. Радиационная обстановка на хвостохранилище Степногорского горно-химического комбината и прилегающих территориях. Сообщение I // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. –Т.63, № 1. – С. 40-47.
5. Софронова Л.И., Хусаинов А.Т. Проблемы обеспечения радиационной безопасности в уранодобывающих регионах Северного Казахстана // Вестник Тюм ГУ (Тюмень). – 2011. – № 4. – С. 91-94.
6. Алексахин Р.М. Проблемы радиоэкологии: Эволюция идей. Итоги. – Москва: Россельхозакадемия, ГНУ ВНИИСХРАЭ, 2006. – 880 с.
7. Ключковский В.М. Радиоактивность и пища человека. – Москва: Атомиздат, 1971. – 376 с.
8. Premuzic E.T., Francis A.J., Lin M., et al. Induced formation of chelating agents by *Pseudomonas aeruginosa* grown in presence of thorium and uranium // Arch Environ Contam Toxicol. – 1995. – Vol. 14. – P. 759-768.
9. Swanson S.M. Food chain transfer of U-Series radionuclides in northern Saskatchewan aquatic system // Health Phys. – 1985. – Vol. 49. – P. 747-770.
10. Гребенюк А.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины. Учебное пособие. Гриф УМО по медицинскому образованию. – Москва: Фолиант, 2012. – 709 с.
11. Софронова Л.И., Хусаинов А.Т. Суммарная удельная альфа-активность радионуклидов в отложениях урановых хвостов на Степногорском гидрометаллургическом заводе // Аграрный вестник Урала (Екатеринбург). – 2011. – № 10. – С. 41-43.
12. Rayno D.R. Estimated dose to man from uranium milling via the beef/milk food-chain pathway // Sci. Total Environ. – 1983. – №31. – P. 219-241.
13. Yamamoto T., Masuda K., Nukada K. Uranium in total diet and human urine from nonoccupationally exposed persons in Okayama Prefecture // J Radiation Res. – 1971. – Vol. 13(1). – P. 5.
14. Galletti M., D'Annibale L., Pinto V., et al. Uranium daily intake and urinary excretion: A preliminary study in Italy // Health Phys. – 2003. – Vol. 85(2). – P. 228-235.
15. Linsalata P. Uranium and thorium decay series radionuclides in human and animal foodchains // J Environ Qual. – 1994. – Vol. 23. – P. 633-642.
16. National Primary Drinking Water Regulations; Radionuclides; Proposed Rule // USEPA. – 1991. – Vol. 56(138). – P. 330-350.
17. Lapham S.C., Millard J.B., Samet J.M. Health implications of radionuclide levels in cattle raised near U mining and milling facilities in Ambrosia Lake, New Mexico // Health Phys. – 1989. – Vol. 36(3). – P. 327-340.
18. Bradford G.R., Bakhtar D., Westcot D. Uranium vanadium and molybdenum in saline waters of California // J Environ Qual. – 1990. – Vol. 319. – P.105-108.
19. Hakonson-Hayes A.C., Fresquez P.R., Whicker F.W. Assessing potential risks from exposure to natural uranium in well water // J Environ Radioact. – 2002. –Vol. 59(1). – P. 29-40.

20. Kornegay F.C., West D.C., Jones V.W. Paducah gaseous diffusion plant. Environmental monitoring report. U.S. Department of Energy. – Oak Ridge, Tennessee, 1981a. – 160 p.
21. Graves B. Development of regulations for radionuclides in drinking water. Radon in ground water, radon, radium and other radioactivity in ground water // Proceedings of the National Water Well Association conference. – Chelsea, MI: Lewis Publishers, Inc, 1987. – P. 1-11.
22. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; Report to the General Assembly, with annexes // Sources, effects and risks of ionizing radiation. – New York, 1988. – 647 p.
23. Жерин И.И., Амелина Г.Н. Химия тория, урана, плутония: учебное пособие. – Томск: Изд. ТПУ, 2010. – 147 с.
24. Иванов В.В. Экологическая геохимия элементов: Справочник: В 6 кн. Редкие f-элементы. – Москва: Экология, 1997. – 607 с.
25. Штреффер К. Радиационная биохимия. Москва: Атомиздат, 1972. – 200 с.
26. McDiarmid M.A., Hooper F.J., Squibb K., et al. The utility of spot collection for urinary uranium determinations in depleted uranium exposed Gulf War veterans // Health Phys. – 1999b. – Vol. 77(3). – P. 261-264.
27. Canu I.G., Laurent O., Pires N., Laurier D., Dublineau I. Health effects of naturally radioactive water ingestions: the need for enhanced studies // Environ Health Perspect. – 2011. – Vol. 119. – P. 1676-1680.
28. Бекман И.Н., Бунцева И.М. Экспериментальные методы исследования диффузии радиоактивных газов в твердых телах // Радиохимия. – 1981. № 23(3). – С. 434-441.
29. Domingo J.L. Reproductive and developmental toxicity of natural and depleted uranium // Reproduct Toxicol. – 2001. – Vol. 15(6). – P. 603-609.
30. Hindin R., Brugge D., Panekaa B. Teratogenicity of depleted uranium aerosols: a review from an epidemiological perspective // Environ Health. – 2005. – Vol. 4(1). – P. 17.
31. Raymond-Wish S., Mayer L.P., O'Neal T., Martinez A., Sellers M.A., Christian P.J., et al. Drinking water with uranium below the U.S. EPA water standard causes estrogen receptor-dependent responses in female mice // Environ Health Perspect. – 2007. – Vol. 115(12). – P. 1711-1716.
32. Zaire R., Notter M., Thiel E. Unexpected rates of chromosome instabilities and alteration of hormone levels in Namibian uranium miners // Radiat Res. – 1997. – Vol. 147. – P. 579-584.
33. McDiarmid M.A., Keogh J.P., Hooper F.J., McPhaul K., Squibb K., Kane R., et al. Health effects of depleted uranium on exposed Gulf War veterans // Environ Res. – 2012. – Vol. 82. – P. 168-180.
34. Bensoussan H., Grancolas L., Dhieux-Lestaevell B., Delissen O., Vacher C.-M., Dublinaeu I., et al. Heavy metal uranium affects the brain cholinergic system in rat following sub-chronic and chronic exposure // Toxicology. – 2009. – Vol. 261. – P. 59-67.
35. Kovalskiy V.V. Geochemical environment and life. – Moscow: Nauka Publ., 1987. – 76 p.
36. Sayet Yu.E., Revich B.A., Yanin E.P., Achkasov A.I., Basharkevich I.L., Onishchenko T.L., Pavlova L.N., Sarkisyan S.Sh., Smirnova R.S., Trefilova N.Ya. Environmental geochemistry. – Moscow: Nedra Publ., 1990. – 335 p.
37. Moreda P.J., Alonso R.E., Lopez M.P., Muniategui L.S., Prada R.D., Moreda P.A., Bermejo B.P. Determination of major and trace elements in human scalp hair by pressurized-liquid extraction with acetic acid and inductively coupled plasma-optical-emission spectrometry // Anal. Bioanal. Chem. – 2007. – Vol. 388. – P. 441-449.
38. Jackson S., Dolphin G.W. The estimation of internal radiation dose from metabolic and urinary excretion data for a number of important radionuclides // Ibid. – 1966. – Vol. 12(4). – P. 481-500.
39. Starościa E., Rosiak L. J Radioanal Nucl Chem. Determination of uranium reference levels in the urine of Warsaw residents (Poland). – 2015. – Vol. 304(1). – P. 75-79.

40. Сыгаев Е.К., Тургумбаева Х.Х. Экологические аспекты рекультивации отработанных участков скважинной добычи урановых руд / XXIV международный научный симпозиум студентов и молодых ученых «Проблемы геологии и освоения недр». – Томск, 2022. – С. 126.
41. Vera Hollriegl, Adeseye M. Arogunjo, Augusto Giussani, Bernhard Michalke. Daily urinary excretion of uranium in members of the public of Southwest Nigeria // *Sci Total Environ.* – 2011. – P. 412-413.
42. Kehagia K., Bratokos S., Kolovou M., Potiriadis C. Hair analysis as an indicator of exposure to uranium // *Radiat. Prot. Dosim.* – 2011. – Vol. 144. – P. 423-426.
43. Aguiar A.R., Saiki M. Determination of trace elements in human nail clippings by neutron activation analysis // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* – 2001. – Vol. 249. – P. 413-416.
44. Rodushkin I., Axelsson M.D., Application of double focusing sector field ICPMS for multielement characterization of human hair and nails. Part II. A study of inhabitant of northern Sweden // *Sci. Total Environ.* – 2000. – Vol. 262. – P. 21-36.
45. Samanta G., Sharma R., Roychowdhury, T., Chakraborti D. Arsenic and other elements in hair, nails, and skin-scales of arsenic victims in West Bengal, India // *Sci. Total Environ.* – 2004. – Vol. 326. – P. 33-47.
46. Sahoo S.K., Zuni Z.S., Kritsanuwanat R., Zagrodzki P., Bossew P., Veselinovic N., Mishra S., Yonehara H., Tokonami S. Distribution of uranium, thorium and some stable trace and toxic elements in human hair and nails in Niska Banja Town, a high natural background radiation area of Serbia // *Tokonami Journal of Environmental Radioactivity.* – 2015. – Vol. 145. – P. 66-77.
47. Winde F., Geipel G., Espina C., Schu"z J. Human exposure to uranium in South African gold mining areas using barber-based hair sampling // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14(6). – P. e0219059.
48. Рихванов Л.П., Язиков Е.Г., Сухих Ю.И. Эколого-геохимические особенности природных сред Томского района и заболеваемость населения. –Томск, 2006. – 216 с.
49. Were F.H., Njue W., Murungi J., Wanjau R. Use of human nails as bioindicators of heavy metals environmental exposure among school age children in Kenya // *Sci. Total Environ.* – 2008. – Vol. 393. – P. 376-384.
50. Karpas Z., Paz-Tal O., Lorber A., Salonen L., Komulainen H., Auvinen A., Saha H., Kurttio P. Urine, hair, and nails as indicators for ingestion of uranium in drinking water // *Health Phys.* – 2005. – Vol. 88. – P. 229-242.
51. Agnes Šömen Joksića, Sidney A. Katzb Efficacy of hair analysis for monitoring exposure to uranium: A mini-review // *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering.* – 2014. – Vol. 49(13). – P. 1578-1587.

Д.С. Бижанова, М.М. Бахтин

Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

Оценка содержания урана в биологических пробах населения, проживающего в окрестностях уранового производства

Аннотация. Загрязнение окружающей среды промышленными отходами является одной из актуальных проблем на сегодняшний день. Поэтому для населения, проживающего вблизи хранилища радиоактивных отходов, важно изучить его влияние на организм человека на протяжении многих лет и определить пути решения этой проблемы.

В статье представлен обзор вопросов обеспечения радиационной безопасности в зонах складов радиоактивных отходов, данных о современном состоянии мест хранения радиоактивных отходов в стране. Также дана характеристика путей движения радионуклидов, в основном, в объектах окружающей среды уранового ряда, дан обзор основных способов оценки содержания

радионуклидов в организме человека и расчета доз облучения. Основное внимание было уделено определению урана в биологических пробах (волосы, ногти, моча).

Ключевые слова: радиация, уран, радиоактивные отходы, биологическая пробы, дозовая нагрузка, радионуклиды.

D.S. Bizhanova, M.M. Bakhtin

Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

Assessment of uranium content in biological samples of the population living in the vicinity of uranium production

Abstract. Pollution of the environment by industrial waste is one of the urgent problems today. Therefore, for the population living near the storage of radioactive waste, it is important to study its impact on the human body for many years and determine ways to solve this problem.

The article presents an overview of the issues of ensuring radiation safety in the areas of radioactive waste warehouses, data on the current state of radioactive waste storage sites in the country. It also provides the characteristic of the ways of movement of radionuclides, mainly in the objects of the uranium series environment, as well as an overview of the main methods for assessing the content of radionuclides in the human body and calculating radiation doses. The main attention was paid to the determination of uranium in biological samples (hair, nails, urine).

Keywords: radiation, uranium, radioactive waste, biological samples, dose load, radionuclides.

References

1. World Nuclear Association website. Uranium and Nuclear Power in Kazakhstan. [Electronic resource] – Available at: <https://world-nuclear.org/information-library/country-profiles/countries-g-n/kazakhstan.aspx> (Accessed: 09.12.2021).
2. Programma konservacii uranodobyvayushchih predpriyatij i likvidacii posledstvij razrabotki uranovyh mestorozhdenij na 2001-2010 gg. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 25 iyulya 2001 goda N1006 [Program for the conservation of uranium mining enterprises and the elimination of the consequences of the development of uranium deposits for 2001-2010. Decree of the Government of the Republic of Kazakhstan dated July 25, 2001 N1006]. [Electronic resource] – Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P010001006> (Accessed: 25.07.2001). [in Russian]
3. Kazymbet P.K., Imasheva B.S., Bahtin M.M. Radioekologicheskoe sostoyanie prirodnyh ob'ektov vokrug uranodobyvayushchih predpriyatij Akmolinskoj oblasti, Med. radiol. i radiac. bezopasnost' [Radioecological state of natural objects around uranium mining enterprises of the Akmola region, Med. radiol. and radiats. safety], 53(3), 22-27 (2006). [in Russian]
4. Kazymbet P.K., Bahtin M.M., Kashkinbaev E.T., Dzhanabaev D., Dautbaeva ZH.S., SHaripov M.K. Radiacionnaya obstanovka na hvostohranilishche Stepnogorskogo gorno-himicheskogo kombinata i prilgayushchih territoriyah. Soobshchenie I, Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost' [Radiation situation at the tailing dump of the Stepnogorsk Mining and Chemical Combine and adjacent territories. Message I, Medical Radiology and Radiation Safety], 63(1), 40-47 (2018). [in Russian]
5. Sofronova L.I., Husainov A.T. Problemy obespecheniya radiacionnoj bezopasnosti v uranodobyvayushchih regionah Severnogo Kazahstana, Vestnik Tyum GU (Tyumen') [Problems of ensuring radiation safety in the uranium mining regions of Northern Kazakhstan, Bulletin of Tyumen State University (Tyumen)], 4, 91-94 (2011). [in Russian]

6. Aleksahin R.M. Problemy radioekologii: Evolyuciya idej. Itogi [Problems of radioecology: Evolution of ideas. Results] (Moskva: Rossel'hozakademiya, GNU VNIISKHRAE, 2006, 880 s.) [Moscow: Russian Agricultural Academy, GNU VNIISKhRAE, 2006, 880 p.]. [in Russian]
7. Klechkovskij V.M. Radioaktivnost' i pishcha cheloveka [Radioactivity and human food] (Moskva: Atomizdat, 1971, 376 s.) [Moscow: Atomizdat, 1971, 376 p.]. [in Russian]
8. Premuzic E.T., Francis A.J., Lin M., et al. Induced formation of chelating agents by *Pseudomonas aeruginosa* grown in presence of thorium and uranium, *Arch Environ Contam Toxicol.*, 14, 759-768 (1995).
9. Swanson S.M. Food chain transfer of U-Series radionuclides in northern Saskatchewan aquatic system, *Health Phys.*, 49, 747-770 (1985).
10. Grebenyuk A.N. Osnovy radiobiologii i radiacionnoj mediciny. Uchebnoe posobie. Grif UMO po medicinskomu obrazovaniyu [Fundamentals of radiobiology and radiation medicine. Tutorial. UMO certification for medical education] (Moskva: Foliant, 2012, 709 s.) [Moscow: Folio, 2012, 709 p.]. [in Russian]
11. Sofronova L.I., Husainov A.T. Summarnaya udel'naya al'fa-aktivnost' radionuklidov v otlozheniyah uranovyh hvostov na Stepnogorskom gidrometallurgicheskom zavode, *Agrarnyj vestnik Urala (Ekaterinburg)* [Total specific alpha activity of radionuclides in deposits of uranium tails at the Stepnogorsk hydrometallurgical plant, *Agrarian Bulletin of the Urals (Yekaterinburg)*], 10, 41-43 (2011). [in Russian]
12. Rayno D.R. Estimated dose to man from uranium milling via the beef/milk food-chain pathway, *Sci. Total Environ.*, 31, 219-241 (1983).
13. Yamamoto T., Masuda K., Nukada K. Uranium in total diet and human urine from nonoccupationally exposed persons in Okayama Prefecture, *J Radiation Res.*, 13(1), 5 (1971).
14. Galletti M., D'Annibale L., Pinto V., et al. Uranium daily intake and urinary excretion: A preliminary study in Italy, *Health Phys.*, 85(2), 228-235 (2003).
15. Linsalata P. Uranium and thorium decay series radionuclides in human and animal foodchains, *J Environ Qual.*, 23, 633-642 (1994).
16. National Primary Drinking Water Regulations; Radionuclides; Proposed Rule, USEPA, 56(138), 330-350 (1991).
17. Lapham S.C., Millard J.B., Samet J.M. Health implications of radionuclide levels in cattle raised near U mining and milling facilities in Ambrosia Lake, New Mexico, *Health Phys.*, 36(3), 327-340 (1989).
18. Bradford G.R., Bakhtar D., Westcot D. Uranium vanadium and molybdenum in saline waters of California, *J Environ Qual.*, 319, 105-108 (1990).
19. Hakonson-Hayes A.C., Fresquez P.R., Whicker F.W. Assessing potential risks from exposure to natural uranium in well water, *J Environ Radioact.*, 59(1), 29-40 (2002).
20. Kornegay F.C., West D.C., Jones V.W. Paducah gaseous diffusion plant. Environmental monitoring report. U.S. Department of Energy (Oak Ridge, Tennessee, 1981a, 160 p.).
21. Graves B. Development of regulations for radionuclides in drinking water. Radon in ground water, radon, radium and other radioactivity in ground water. Proceedings of the National Water Well Association conference, Chelsea, MI: Lewis Publishers, Inc., 1-11 (1987).
22. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; Report to the General Assembly, with annexes. Sources, effects and risks of ionizing radiation (New York, 1988, 647 p.).
23. ZHerin I.I., Amelina G.N. Himiya toriya, urana, plutoniya: uchebnoe posobie [Chemistry of thorium, uranium, plutonium: textbook] (Tomsk: Izd. TPU, 2010, 147 s.). [in Russian]
24. Ivanov V.V. Ekologicheskaya geohimiya elementov: Spravochnik: V 6 kn. Redkie f-elementy [Ecological geochemistry of elements: Handbook: In 6 books. Rare f-elements] (Moskva: Ekologiya, 1997, 607 s.) [Moscow: Ecology, 1997, 607 p.]. [in Russian]

25. SHtreffer K. Radiacionnaya biohimiya [Radiation biochemistry] (Moskva: Atomizdat, 1972, 200 s.) [Moscow: Atomizdat, 1972, 200 p.]. [in Russian]
26. McDiarmid M.A., Hooper F.J., Squibb K., et al. The utility of spot collection for urinary uranium determinations in depleted uranium exposed Gulf War veterans, *Health Phys.*, 77(3), 261-264 (1999b).
27. Canu I.G., Laurent O., Pires N., Laurier D., Dublineau I. Health effects of naturally radioactive water ingestions: the need for enhanced studies, *Environ Health Perspect*, 119, 1676-1680 (2011).
28. Bekman I.N., Bunceva I.M. Eksperimental'nye metody issledovaniya diffuzii radioaktivnykh gazov v tverdyh telah, *Radiohimiya* [Experimental methods for studying the diffusion of radioactive gases in solids, *Radiochemistry*], 23(3), 434-441 (1981). [in Russian]
29. Domingo J.L. Reproductive and developmental toxicity of natural and depleted uranium, *Reproduct Toxicol.*, 15(6), 603-609 (2001).
30. Hindin R., Brugge D., Panekaa B. Teratogenicity of depleted uranium aerosols: a review from an epidemiological perspective, *Environ Health*, 4(1), 17 (2005).
31. Raymond-Wish S., Mayer L.P., O'Neal T., Martinez A., Sellers M.A., Christian P.J., et al. Drinking water with uranium below the U.S. EPA water standard causes estrogen receptor-dependent responses in female mice, *Environ Health Perspect*, 115(12), 1711-1716 (2007).
32. Zaire R., Notter M., Thiel E. Unexpected rates of chromosome instabilities and alteration of hormone levels in Namibian uranium miners, *Radiat Res.*, 147, 579-584 (1997).
33. McDiarmid M.A., Keogh J.P., Hooper F.J., McPhaul K., Squibb K., Kane R., et al. Health effects of depleted uranium on exposed Gulf War veterans, *Environ Res.*, 82, 168-180 (2012).
34. Bensoussan H., Grancolas L., Dhieux-Lestaevel B., Delissen O., Vacher C.-M., Dublineau I., et al. Heavy metal uranium affects the brain cholinergic system in rat following sub-chronic and chronic exposure, *Toxicology*, 261, 59-67 (2009).
35. Kovalskiy V.V. Geochemical environment and life (Moscow: Nauka Publ., 1987, 76 p.).
36. Sayet Yu.E., Revich B.A., Yanin E.P., Achkasov A.I., Basharkevich I.L., Onishchenko T.L., Pavlova L.N., Sarkisyan S.Sh., Smirnova R.S., Trefilova N.Ya. Environmental geochemistry (Moscow: Nedra Publ., 1990, 335 p.).
37. Moreda P.J., Alonso R.E., Lopez M.P., Muniategui L.S., Prada R.D., Moreda P.A., Bermejo B.P. Determination of major and trace elements in human scalp hair by pressurized-liquid extraction with acetic acid and inductively coupled plasma-optical-emission spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.*, 388, 441-449 (2007).
38. Jackson S., Dolphin G.W. The estimation of internal radiation dose from metabolic and urinary excretion data for a number of important radionuclides, *Ibid*, 12(4), 481-500 (1966).
39. Starościa E., Rosiak L. *J Radioanal Nucl Chem.* Determination of uranium reference levels in the urine of Warsaw residents (Poland), 304(1), 75-79 (2015).
40. Sygaev E.K., Turgumbaeva H.H. Ekologicheskie aspekty rekul'tivacii otrabotannykh uchastkov skvazhinnoj dobychi uranovykh rud. XXIV mezhdunarodnyj nauchnyj simpozium studentov i molodyh uchenykh «Problemy geologii i osvoeniya neдр», Tomsk [Ecological aspects of reclamation of worked-out areas of uranium ore mining. XXIV international scientific symposium of students and young scientists "Problems of geology and subsoil development", Tomsk], 126 (2022). [in Russian]
41. Vera Hollriegl, Adeseye M. Arogunjo, Augusto Giussani, Bernhard Michalke. Daily urinary excretion of uranium in members of the public of Southwest Nigeria, *Sci Total Environ.*, 412-413 (2011).
42. Kehagia K., Bratokos S., Kolovou M., Potiriadis C. Hair analysis as an indicator of exposure to uranium, *Radiat. Prot. Dosim.*, 144, 423-426 (2011).
43. Aguiar A.R., Saiki M. Determination of trace elements in human nail clippings by neutron activation analysis, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 249, 413-416 (2001).

44. Rodushkin I., Axelsson M.D., Application of double focusing sector field ICPMS for multielement characterization of human hair and nails. Part II. A study of inhabitant of northern Sweden, *Sci. Total Environ.*, 262, 21-36 (2000).
45. Samanta G., Sharma R., Roychowdhury, T., Chakraborti D. Arsenic and other elements in hair, nails, and skin-scales of arsenic victims in West Bengal, India, *Sci. Total Environ.*, 326, 33-47 (2004).
46. Sahoo S.K., Zuni Z.S., Kritsanuwan R., Zagrodzki P., Bossew P., Veselinovic N., Mishra S., Yonehara H., Tokonami S. Distribution of uranium, thorium and some stable trace and toxic elements in human hair and nails in Niska Banja Town, a high natural background radiation area of Serbia, *Tokonami Journal of Environmental Radioactivity*, 145, 66-77 (2015).
47. Winde F., Geipel G., Espina C., Schu`z J. Human exposure to uranium in South African gold mining areas using barber-based hair sampling, *PLoS ONE*, 14(6), e0219059 (2019).
48. Rihvanov L.P., YAzikov E.G., Suhih YU.I. Ekologo-geohimicheskie osobennosti prirodnyh sred Tomskogo rajona i zaboлеваemost' naseleniya [Ecological and geochemical features of natural environments of the Tomsk region and the incidence of the population] (Tomsk, 2006, 216 s.). [in Russian]
49. Were F.H., Njue W., Murungi J., Wanjau R. Use of human nails as bioindicators of heavy metals environmental exposure among school age children in Kenya, *Sci. Total Environ.*, 393, 376-384 (2008).
50. Karpas Z., Paz-Tal O., Lorber A., Salonen L., Komulainen H., Auvinen A., Saha H., Kurttio P. Urine, hair, and nails as indicators for ingestion of uranium in drinking water, *Health Phys.*, 88, 229-242 (2005).
51. Agnes Šömen Joksića, Sidney A. Katz. Efficacy of hair analysis for monitoring exposure to uranium: A mini-review // *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*. – 2014. – Vol. 49(13). – P. 1578-1587.

Авторлар туралы мәліметтер:

Бижанова Д.С. – ғылыми қызметкер, Радиобиология және радиациялық қорғау институты, Астана медицина университеті, Бейбітшілік 49/А, Астана, Қазақстан.

Бахтин М.М. – б.ғ.д., профессор, Радиобиология және радиациялық қорғау институты директоры, Астана медицина университеті, Бейбітшілік 49/А, Астана, Қазақстан.

Bizhanova D.S. – Researcher, Institute of Radiobiology and Radiation Protection, Astana Medical University, 49/A Beibitshilik Street, Astana, Kazakhstan.

Bakhtin M.M. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of the Institute of Radiobiology and Radiation Protection, Astana Medical University, 49/A Beibitshilik Street, Astana, Kazakhstan.

Р.М. Уалиева*, М.М. Каверина

Торайгыров университет, Павлодар, Казахстан
*Автор для корреспонденции: ualiyeva.r@gmail.com

Мониторинг видового состава вредителей яровой пшеницы на северо-востоке Казахстана

Аннотация. Для предотвращения потерь урожая пшеницы от вредных организмов необходимо постоянное обновление информации о закономерностях формирования фитосанитарной ситуации в агробиоценозах, на основе которой планируются и организовываются защитные мероприятия. Цель научного исследования – провести мониторинг фитофагов яровой пшеницы согласно эколого-географических зон на Северо-Востоке Казахстана (на примере Павлодарской области). В период проведения исследований изучены эволюционно-экологические стратегии адаптации и тактик жизненных циклов фитофагов в посевах яровой пшеницы, их трофические связи, пути миграций с посевов на стащи и наоборот, влияние погодных условий вегетационного периода на размножение, питание и их активность в агроценозах в зависимости от фазы развития пшеницы. Полученные результаты показали, что начиная с фазы всходов и до выхода в трубку злаковые культуры заселяли скрытостеблевые вредители и хлебная полосатая блошка (*Phyllotreta vittula*). В фазе трубкования и колошения преобладали злаковая тля (*Schizaphis graminum*) и цикадки (*Psammotettix striatus*), хлебные клопики (*Trigonotylus ruficornis*) и пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*). В фазе формирования налива зерна и молочной спелости обнаружены злаковая тля (*Schizaphis graminum*) и пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*) в двух формах (личинки и имаго). Исследование показало, что большинство вредителей в период начальных фаз развития пшеницы развиваются и питаются на сорных дикорастущих растениях, произрастающих на стациях, мигрируя в последующем на сами злаки.

Таким образом, проведенные исследования в посевах яровой пшеницы выявили комплекс доминантных вредителей в условиях северо-востока Казахстана: *Haplothrips tritici*, *Chaetocnema hortensis*, *Phyllotreta vittula*, *Trigonotylus ruficornis*, *Psammotettix striatus*, но распределение их в целом по районам области и по разным предшественникам неравномерное.

Ключевые слова: пшеница, фитофаги, фитосанитарная оценка, агробиоценоз, северо-восток Казахстана.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-39-53

Введение

Яровая пшеница является основной продовольственной культурой, выращиваемой в условиях эколого-географических зон на северо-востоке Казахстана. Возделывание яровой пшеницы на территории Павлодарской области, характеризующейся резкой континентальностью климата и дефицитом влаги в почве, - перспективное направление растениеводства северо-востока Казахстана [1], так как пшеница обладает высокой стрессоустойчивостью к климатическим факторам среды и продуктивностью в засушливых условиях, характерных для исследуемого региона. Особенности эколого-географических зон – не единственный показатель продуктивности яровой пшеницы [2–4]. В качестве важного фактора, определяющего и влияющего на объемы получаемого урожая, необходимо отметить фитосанитарное состояние посевов и насаждений [5, 6].

В мире недоборы урожая пшеницы от болезней и вредителей ежегодно составляют в среднем 14,1% [7]. Поврежденность яровой пшеницы вредителями приводит к снижению урожая и ухудшению качества зерна [8]. К примеру, в период созревания зерна, особенно когда оно

начинает твердеть, хлебные жуки выбивают значительное его количество из колосьев на землю, приводя к снижению урожайности [9]. Вредоносность пшеничного трипса заключается в снижении массы зерна и ухудшении посевных качеств семян [10].

Оперативная фитосанитарная оценка посевов зерновых культур позволяет выявить и определить численность и распространенность основных вредителей с помощью количественных методов учета [11–20]. Важно проводить учет вредителей на различных стадиях развития яровой пшеницы [21–23]. Это позволяет определить основные закономерности и принципы вредоносности вредителей зерновых.

В программах интенсификации растениеводства важнейшая роль отводится именно защите растений от болезней, вредителей и сорняков [24]. В связи с этим большую актуальность представляют исследования по иммунитету растений к вредителям, результаты которых должны способствовать развитию селекции растений на устойчивость к вредным организмам [25]. В данной работе представлена оценка видового состава вредителей в посевах яровой пшеницы и их распространенность на определенных фазах развития зерновых в агроценозах.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов изучения выбраны поля в 4 районах Павлодарской области (Успенский, Щербактинский, Железинский, Иртышский) по предшественникам: чистый пар и яровая пшеница.

Успенский и Щербактинский районы расположены в северо-восточной части Павлодарской области. Климат районов отличается резкой засушливостью весны и первой половины лета. Средняя температура января минус 19,6 °С, июля плюс 19,6–21,4 °С, количество атмосферных осадков в среднем за год составляет 260–310 мм, большая часть которых выпадает во второй половине лета, поэтому рост и развитие культуры будет во многом определяться количеством влаги, накопленной до посева. В крестьянском хозяйстве Успенского района обследованы два поля по предшественникам: чистый пар (№ 65 (с. Ковалевка – 53°08'14"N, 77°40'55"E)) и яровая пшеница (№ 65 (с. Лозовое – 53°17'38"N, 77°46'03"E)). Площадь Ковалевского поля № 65 – 516 га. Посев проведен с 18 мая, сорт пшеницы – Омская 35, семена перед посевом протравлены препаратами Дивиденд Экстрим, КС (фунгицид) и Калибр, ВДГ (инсектицид). Обработка семян перед посевом инсектицидом Калибр защищает их от начала прорастания семян до конца фазы кущения – начала трубкования зерновых культур. Эффект направлен против сосущих насекомых, в том числе из семейств жесткокрылых (*Coleoptera*), равнокрылых (*Homoptera*) и двукрылых (*Diptera*). Это объясняет невысокую численность фитофагов в начальные фазы развития культуры. Площадь Лозовского поля № 65 – 495 га. Посев проведен с 28 апреля, посев по стерне, сорт пшеницы – Тризо.

В крестьянском хозяйстве в с. Сосновка (52°43'17"N, 78°04'46"E) Щербактинского района обследованы два поля по предшественникам: чистый пар (№ 51а) и яровая пшеница (№ 118). На поле № 51а (106 га) посев проведен с 15 мая, на поле № 118 (140 га) с 26 мая. Посев осуществляли несортной пшеницей, семена перед посевом не протравлены. Основная обработка – безотвальное рыхление на глубину 10–12 см [26].

Железинский район расположен в северной части Павлодарской области. Для района характерны недобор осадков и низкая относительная влажность воздуха весной и первой половине лета, максимум осадков в середине лета, высокие летние и зимние температуры, поздние весенние и ранние осенние заморозки, высокая ветровая активность в течение года. Минимальная температура приходится на январь-февраль, где средняя температура января составляет минус 18–19 °С. Максимальная температура воздуха бывает в июне-июле, где средняя температура июля составляет плюс 19–20 °С. Среднее годовое количество осадков 275,5 мм, иногда более 300 мм. Почвенный покров представлен южными черноземами, чаще они

солонцеватые и осолоделые, что создает неоднородность и пятнистость полей, а это приводит к неравномерности появления всходов и изреженности посевов. В крестьянском хозяйстве Железинского района обследованы поля № 16/1 (предшественник – чистый пар) и № 57 (предшественник – яровая пшеница). Посев сорта Ликомеро на поле № 16/1 проведен с 15 мая на глубине 5–6 см. Комплексное удобрение Внутрибус внесено при посеве 20 кг/га в физическом весе. Семена перед посевом протравлены препаратом Ситизен (фунгицид). Прямой посев яровой пшеницы сорта Уралосибирская проведен на поле № 57 (282 га) с 24 мая на глубину 5–6 см, семена перед посевом не протравлены.

Иртышский район расположен в северо-западной части Павлодарской области. Особенность климата района состоит в короткой весне и осени, при крайне непостоянной температуре, с резкими колебаниями от тепла к холоду и нередко от жары к заморозкам, жаркое и сухое лето, количество осадков за год в среднем 250–310 мм. Средняя температура января минус 18 °С, июля плюс 20 °С. В крестьянском хозяйстве села Узынсу (53°18'24"N, 74°41'18"E) Иртышского района обследовано поле № 85 площадью 367 га. Предшественник представлен чистым паром. Посев несортовой пшеницы проведен с 19 мая. Семена перед посевом не протравлены. В крестьянском хозяйстве села Агашорын (53°27'15"N, 74°14'29"E) Иртышского района обследовано поле № 31. Предшественник поля площадью 372 га – яровая пшеница. Посев сорта пшеницы Тризо проведен с 5 мая. Семена перед посевом протравлены фунгицидом Иншур Перформ и стимулятором роста Семя Старт. Также при посеве внесены азотные удобрения (аммиачная селитра 20 кг/га д.в.). Основная обработка представлена безотвальным рыхлением на глубину 20 см.

Обязательным элементом интегрированной защиты растений от вредителей является оценка фитосанитарного состояния агроценозов, которая проводится на основе количественных методов учета. Учет вредителей, обитающих на растениях проведен двумя способами: учет вредителей на площадках и с помощью энтомологического сачка (метод кошения). В первом случае легкую рамку 50 x 50 накладывают на поверхность почвы и подсчитывают число особей, находящихся на растениях и упавших на почву (в пределах площади, ограниченной рамкой). Таким способом учитывают относительно крупных и малоподвижных насекомых: вредную черепашку, хлебных жуков, пьавицу, хлебную жужелицу, клубеньковых долгоносиков, гусениц лугового мотылька и многих других. Во втором случае, этим способом можно учитывать тех вредителей, которые находятся в верхнем ярусе травостоя. Используют стандартный энтомологический сачок (диаметр обруча 30 см, глубина приемного мешка 60 см, длина рукоятки 1 м). Сачком без перерыва делают 10 взмахов по верхней части травостоя, после чего из сачка переносят содержимое улова и подсчитывают число насекомых, представляющих интерес. Сделано по 10 серий взмахов, чтобы их суммарное число достигло 100. Учёт поврежденности растений хлебной полосатой блошкой проведен на каждом поле в 10 местах методом осмотра 10 растений, оценивая степень объедения блошками поверхности листьев по пятибалльной шкале: от 0 % до 5 % – 1 балл; свыше 5 % до 25 % – 2 балла; до 50 % – 3 балла; до 75 % – 4 балла; свыше 75 % до 100 % – 5 баллов [27].

Результаты исследования и обсуждение

Анализ видового состава вредителей яровой пшеницы показал их приуроченность к определенной фазе развития урожая. Сравнение фаз развития яровой пшеницы с численностью комплекса фитофагов в эти периоды показало, что от появления всходов до фазы выхода в трубку растения активно заселяются хлебной полосатой блошкой и скрытостеблевыми вредителями. От фазы трубкования до колошения отмечается массовое заселение посевов сосущими вредителями – имаго пшеничного трипса, злаковыми цикадками, хлебными клопиками и злаковыми тлями. В период от фазы формирования - налива зерна до молочной спелости в основном вредят сосущие

фитофаги (личинки и имаго пшеничного трипса, тли), также в период от молочной до полной спелости большую опасность представляют клопы вредная черепашка.

На рисунке 1 показаны результаты сбора насекомых с помощью энтомологического сачка с Ковалевского и Лозовского полей № 65 (Успенский район).

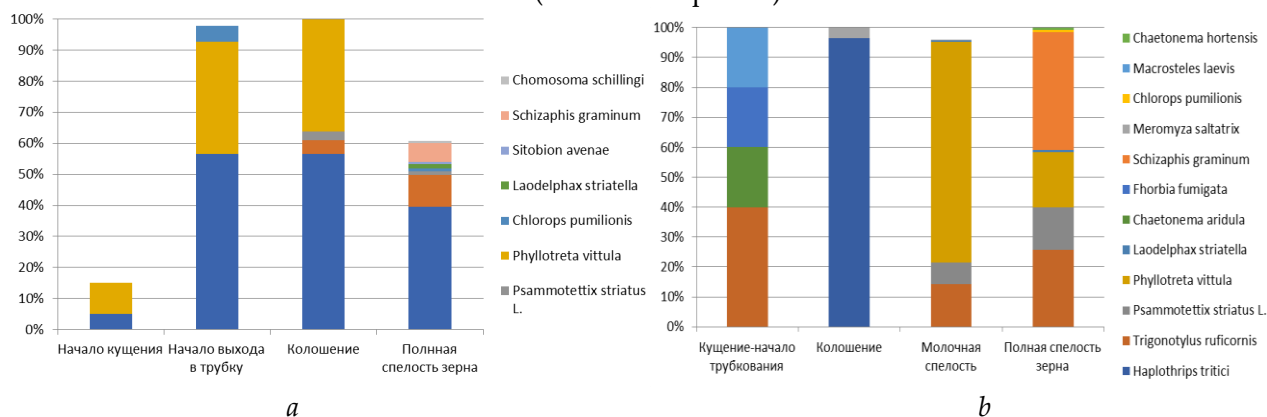


Рисунок 1. Результаты сбора насекомых с помощью энтомологического сачка (Успенский район)

Село Ковалевка, поле № 65: предшественник чистый пар (а); село Лозовое, поле № 65: предшественник яровая пшеница (b). По оси ординат – численность насекомых, по оси абсцисс – фаза развития

На этапе фазы начало кущения на Ковалевском поле обнаружены повреждения листьев блошкой (10%), вредители встречались в небольшом количестве: пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*) и полосатая хлебная блошка (*Phyllotreta vittula*). Похожая ситуация в фазе вегетации кущение-начало трубкувания отмечена на Лозовском поле: пожелтение листьев и небольшое количество трипсов, цикадок, луговых мотыльков, полосатых хлебных блошек. Невысокая численность всех видов насекомых связана с обработкой семян контактным инсектицидом Калибр, ВДГ, имеющим высокий срок защитного действия.

В период начала выхода в трубку (село Ковалевка) также отмечены малозначительные повреждения вредителями на листьях, при этом обнаружены трипсы (*Haplothrips tritici*) – 2–3 штуки на 1 стебель (имаго), что ниже порога экономической вредоносности (ЭПВ). В период проведения мониторинга зафиксированы неблагоприятные погодные условия (дождь, сильный ветер), которые не позволили работать с энтомологическим сачком. Поражение растений на Ковалевском поле пшеничным трипсом (*Haplothrips tritici*) в фазе колошения зафиксировано в виде наличия личинок трипсов в колосьях (3–5 штук на 1 колос). Стоит отметить преобладание численности вредителей зерновых в сравнении с другими группами насекомых – 96,7%, из которых полосатая хлебная блошка (*Phyllotreta vittula*) составила 36,2% и пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*) – 56,5%. В фазе полной спелости зерна высота растений варьирует от 52 до 60 см, длина колоса составляет 6,5–7 см, зерно среднего размера, поле сильно засорено падалицей подсолнечника. На зеленых растениях пшеницы обнаружена тля обыкновенная злаковая (*Schizaphis graminum*) – 8–9 штук на 1 колос, личинки трипса (*Haplothrips tritici*) – 9 штук на 1 колос. Необходимо отметить снижение численности зерновых фитофагов до 61,7% от общего количества всех исследуемых насекомых, при этом зафиксирован рост энтомофагов до 26,9%, среди которых выделяют кокциnellид (*Coccinellidae*) – 47% и слепняков (*Miridae*) – 47%. Из злаковых вредителей преобладали хлебный клопик (*Trigonotylus ruficornis*) – 10,3%, пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*) – 39,5%, обыкновенная злаковая тля (*Schizaphis graminum*) – 5,9%, использовавшие для питания растения подгона и зеленые части пшеницы. В фазе колошения на поле № 65 (село Лозовое) колос сильно поражен пшеничным трипсом (имаго) – 10–15 штук на 1

колос, что превышает ЭПВ и свидетельствует о необходимости дополнительной инсектицидной обработки растений. Посевы низкорослые, листья имеют признаки поражения хлебной блошкой (10%), листья и колос имеют следы поражения трипсом (15–20%). Численность вредителей зерновых почти в два раза выше остальных групп насекомых – 51,8%, из них наибольший удельный вес занимает пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*) – 96,5%. Лозовское поле также имеет следы повреждения колоса трипсами (15–20%) и хлебными блошками (10%). Численность вредителей злаковых более чем в 4 раза превысила количество остальных насекомых (68,8%), из них выше доля полосатых хлебных блошек (*Phyllotreta vittula*) – 73,8%. Отмечено также увеличение численности лугового мотылька (*Loxostege sticticalis*) – 14,7% от общего количества всех видов насекомых. Посевы пшеницы по предшественнику яровая пшеница низкорослые, высота растений 30–37 см, длина колоса 4–5 см, зерно мелкое, щуплое. На некоторых растениях в фазе восковой спелости отмечена обыкновенная злаковая тля (8 штук на 1 колос) и личинки пшеничного трипса (7–8 штук на 1 колос). Численность вредителей зерновых выросла до 74,4%. Преобладали хлебный клопик (*Trigonotylus ruficornis*) – 25,6%, полосатая цикадка (*Psammotettix striatus* L.) – 14,4%, полосатая хлебная блошка (*Phyllotreta vittula*) – 18,4%, остальные виды отмечены в единичных экземплярах.

На природных станциях рядом с полем № 65 (с. Лозовое) в период фазы кушения-начала трубка доля зерновых фитофагов составляла 22,7%, с преобладанием среди них хлебного клопика (*Trigonotylus ruficornis*) – 70%. Невысокий процент фитофагов на станциях, возможно, связан с миграцией и заселением насекомыми посевов пшеницы. В период фазы колошения численность вредителей зерновых увеличилась до 24,4%. В период фазы молочной спелости зерна численность их возросла до 60%, и среди них большее количество составлял пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*) – 40,7%. Увеличение численности фитофагов в данном случае объясняется тем, что по мере созревания зерна листья, стебли грубеют, зерно становится тверже, при этом снижается возможность питания у вредителей, поэтому они мигрирует на природные станции на дикие злаковые травы или питаются на растениях подгона.

На рисунке 2 представлены результаты сбора насекомых с полей Щербактинского района (село Сосновка).

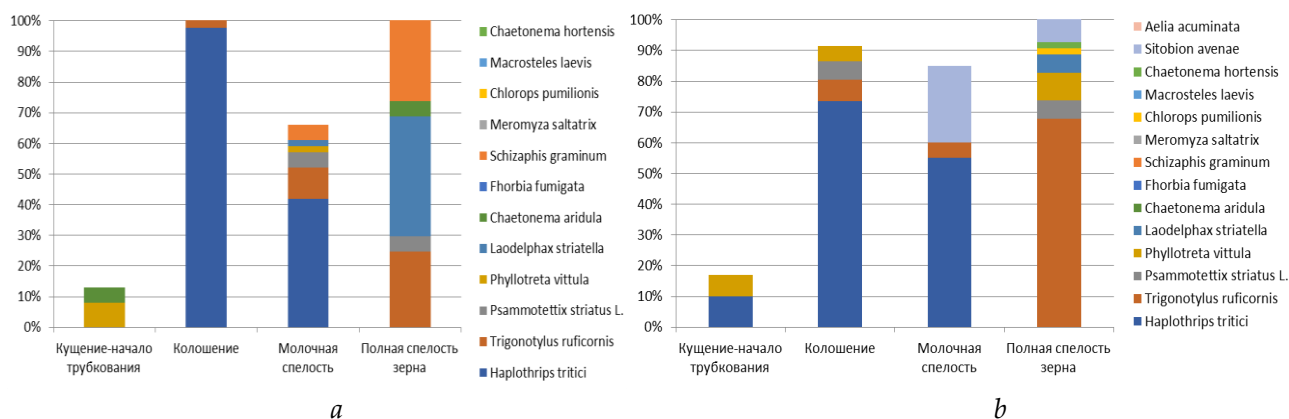


Рисунок 2. Результаты сбора насекомых с помощью энтомологического сачка (Щербактинский район, село Сосновка)

Поле № 51а: предшественник чистый пар (а); поле № 118: предшественник яровая пшеница (б). По оси ординат – численность насекомых, по оси абсцисс – фаза развития

На поле № 51а, по предшественнику чистый пар, в период фазы полные всходы листья имели пожелтение, также на момент наблюдений на посевах обнаружена полосатая хлебная блошка (*Phyllotreta vittula*) (25–30%), а на посевах поля № 118 – 4–5 штук на 1 стебель. При определении вредителей с помощью энтомологического сачка другие фитофаги не были обнаружены, что связано с ранним развитием культуры.

В фазе кущения на данном поле на листьях зафиксированы небольшие повреждения (следы) сосущими насекомыми, а на поле, где предшественник яровая пшеница, на листьях наблюдаются небольшие повреждения хлебной полосатой блошкой (5–10%). Отмечено наличие имаго пшеничного трипса на растениях в среднем в количестве 4–5 штук (поле № 51а) и 6–7 штук (поле № 118) на 1 стебель, что ниже ЭПВ – 8–10 имаго на стебель. Определению вредителей с помощью энтомологического сачка препятствовали неблагоприятные погодные условия (сильный ветер, дождь).

В фазе колошения растения имели признаки повреждения пшеничным трипсом и блошками, а также грызущими насекомыми. Наибольшее количество обнаруженных на поле № 51а насекомых представлено вредителями зерновых – 92,6%, при этом доминирующим видом в этой фазе отмечен пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*) – 97,7% от общего количества фитофагов культуры, количество его также превышает ЭПВ (8–10 имаго на стебель или 40–50 личинок на 1 колос), что свидетельствует о необходимости обработки посевов против вредителя инсектицидами. Остальные виды встречались в единичных экземплярах. На поле № 118 (предшественник – яровая пшеница) – на одном стебле в среднем обнаружено до 9 трипсов (*Haplothrips tritici*) имаго и 5–6 личинок, количество фитофага превышало ЭПВ. Из всех исследуемых насекомых в эту фазу доля вредителей зерновых составила 43%, из них доминировал пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*) – 73,5%, многоядные вредители составили – 35,4%, при этом зафиксирована наибольшая численность лугового мотылька (*Loxostege sticticalis*) – 75%.

Фаза восковой спелости зерна: на поле, по предшественнику – чистый пар, высота растений варьирует от 50 до 65 см, колос небольшой, зерно средних размеров; на поле, по предшественнику – яровая пшеница, высота растений пшеницы варьирует от 60 до 70 см, колос среднего размера, зерно выполненное, на колосе есть небольшие повреждения трипсами (*Haplothrips tritici*) в виде белых полос. Встречается большая злаковая тля (*Sitobion avenae*) на растениях в количестве 15–20 штук на 1 растении, процент поврежденных растений невысокий 2–3% (на 100 растений). Количество трипсов (имаго) 1–3 шт. на 1 колос. Большая часть обнаруженных насекомых поля № 51а представлена вредителями зерновых – 58,3%, из них наибольшую часть составляли темные цикадки (*Laodelphax striatella*) – 39%, обыкновенная злаковая тля (*Schizaphis graminum*) – 28,6%, хлебный клопик (*Trigonotylus ruficornis*) – 24,8%. Полосатая цикадка (*Psammotettix striatus* L.) и большая стеблевая блошка (*Chaetonema aridula*) обнаружены в небольшом количестве. На долю зерновых вредителей поля № 118 от общего количества насекомых приходится 51,3%, из них доминирует хлебный клопик (*Trigonotylus ruficornis*) – 67,7%, остальные виды встречаются в небольших количествах. Доля энтомофагов составила 24,1%, из них кокциnellидов (*Coccinellidae*) – 35,6%, слепняков (*Miridae*) – 62,2%.

На рисунке 3 показаны результаты сбора насекомых с помощью энтомологического сачка с полей № 16/1 и № 57 (Железинский район).

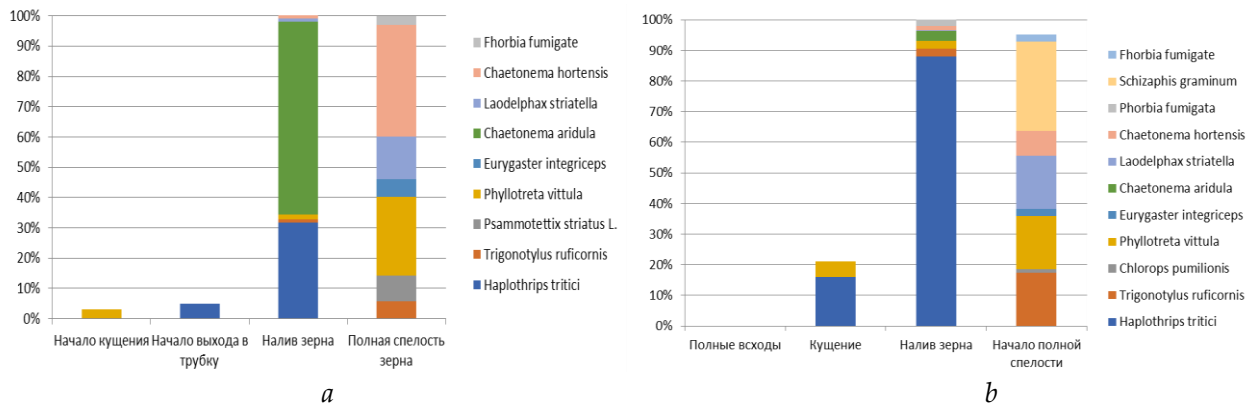


Рисунок 3. Результаты сбора насекомых с помощью энтомологического сачка (Железинский район)

Поле № 16/1: предшественник чистый пар (а); поле № 57: предшественник яровая пшеница (б). По оси ординат – численность насекомых, по оси абсцисс – фаза развития

Сбор насекомых на поле № 16/1 в фазе начало кущения показал, что на листьях есть повреждения полосатой хлебной блошкой, а на растениях поля № 57 в период полных всходов визуально повреждения не обнаружены. В связи с ранним развитием культуры заселение посевов основными зерновыми фитофагами не отмечено.

В фазу кущения на листьях растений, по предшественнику – чистый пар, зафиксированы небольшие повреждения хлебной блошкой (5%), на поле же, по яровой пшенице, 10–15%. Также следует отметить наличие на растениях пшеничного трипса (4–5 и 2–7 штук на 1 стебель, соответственно). Численность многоядных и сопутствующих вредителей незначительна. Во второй декаде июля проведена обработка посевов баковой смесью против сорных растений, вредителей и болезней: Эфир Экстра + Галантный + Хлорид 200, ВК (инсектицид) + Пропикон 250, КЭ (фунгицид). Соответственно, на момент обследования поля обнаружен только пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*).

На стадии налив зерна на поле № 16/1 количество имаго трипсов на одно растение составило 4–5 штук, а на поле № 57 – 5–6 штук. Следы повреждения пшеничным трипсом обнаружены на колосьях и листьях. Численность вредителей зерновых значительно увеличилась в этот период – 92,9% от всех групп насекомых, возможно, эффективность препарата Хлорид 200, ВК в составе многокомпонентной баковой смеси была ниже, кроме того, период защитного действия у него 18–25 дней. Из них наибольшее количество зафиксировано пшеничного трипса (*Haplothrips tritici*) – 31,8% (чистый пар) и 87,8% (яровая пшеница) и большой стеблевой блошки (*Chaetonema aridula*) – 63,7%.

В период полной спелости зерна высота растений поля № 16/1 составляла около 78 см, длина колоса 7–8 см, а на поле № 57 – 58–91 см (высота растений) и 5–8 см (длина колоса), зерно крупное. Количество вредителей зерновых сократилось до 51,5% (предшественник – чистый пар), это связано с тем, что пшеница закончила свое развитие, поэтому многие виды мигрируют на близлежащие станции в поисках питания. На отдельных растениях в фазе восковой спелости зерна и на подгоне (предшественник – яровая пшеница) отмечена основная масса фитофагов, хотя с завершением развития культуры численность их снизилась до 44,1%. Доминирующую позицию в первом варианте заняла полосатая хлебная блошка (*Phyllotreta vittula*) – 25,7% и обыкновенная стеблевая блошка (*Chaetonema hortensis*) – 37,1%. Во втором варианте основная доля вредителей пришлась на: обыкновенную злаковую тлю (*Schizaphis graminum*) – 29,1%, полосатую хлебную блошку (*Phyllotreta vittula*) – 17,4%, темную цикадку (*Laodelphax striatella*) – 17,4%, хлебного клопика (*Trigonotylus ruficornis*) – 18,6%.

На природных станциях рядом с полем № 57 в период фазы полных всходов преобладали многоядные, а среди вредителей зерновых встречалась полосатая хлебная блошка (*Phyllotreta vittula*). В период фазы кущения численность вредителей зерновых заметно выросла до 59,1%, из них преобладали пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*) – 50% и большая стеблевая блошка (*Chaetonema aridula*) – 33,8%. В период фазы налива зерна численность их значительно снизилась на станциях в связи с миграцией на посевы до 21,4%, при этом следует отметить увеличение многоядных вредителей до 45,2%, где из них чаще всего встречены саранчовые (*Acrididae*) – 52,6% и луговой мотылек (*Loxostege sticticalis*) – 36,8%. В фазе полной спелости зерна на станциях количество вредителей зерновых возросло в связи с обратной миграцией их до 77,4%, при этом основная доля вредителей приходилась на обыкновенную злаковую тлю (*Schizaphis graminum*) – 61%.

На рисунке 4 представлены результаты сбора насекомых с полей Иртышского района (села Узынсу и Агашорын).

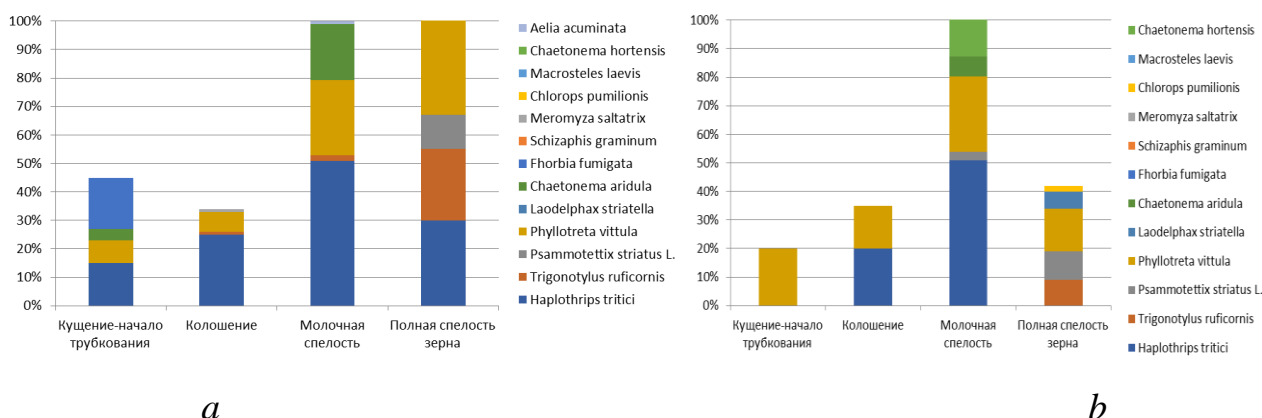


Рисунок 4. Результаты сбора насекомых с помощью энтомологического сачка (Иртышский район)

Село Узынсу, поле № 85: предшественник чистый пар (а); село Агашорын, поле № 31: предшественник яровая пшеница (б). По оси ординат – численность насекомых, по оси абсцисс – фаза развития

На момент наблюдений в фазе начало всходов визуально вредители не обнаружены. Это связано с тем, что в связи с ранним развитием культуры заселение фитофагами еще не началось.

В период кущения посевы поля № 85 были визуально осмотрены, повреждений вредителями не обнаружено. На посевах поля № 31 на листьях видны сильные повреждения полосатой хлебной блошкой (*Phyllotreta vittula*) (50%). Во второй декаде мая проведено опрыскивание посевов против полосатой блошки инсектицидом Фобос, период защитного действия которого 1–3 неделя, на момент наблюдений визуально вредители не обнаружены. Наблюдения в фазе колошения показали, что на листьях есть повреждения хлебной блошкой (*Phyllotreta vittula*) 5–15%, в пазухах листьев встречается имаго трипса (*Haplothrips tritici*) в количестве 2–4 штуки на 1 стебель.

В период фазы молочной спелости зерна на поле, по предшественнику – чистый пар, численность вредителей зерновых значительно возросла до 54,6%, из них доминировали пшеничный трипс (*Haplothrips tritici*) – 50,8%, большая стеблевая блошка (*Chaetonema aridula*) – 19,8% и хлебная полосатая блошка (*Phyllotreta vittula*) – 26,4%. Стоит отметить также большое число щитоносок рыжих (*Hypocassida subferruginea*), так как поле сильно засорено вьюнком полевым (*Convolvulus arvensis*), на котором она питается. Также наблюдается рост численности энтомофага – обыкновенной златоглазки (*Chrysoperla carnea*) – 98% от числа всех энтомофагов. На поле, по предшественнику яровая пшеница, в фазе налива зерна растения имели повреждения трипсами (*Haplothrips tritici*) и хлебными блошками (*Phyllotreta vittula*). На растениях листья

пожелтели под действием высоких температур и низкой влажности воздуха. Численность вредителей зерновых увеличилась и составила 92,7%, из них удельный вес имела полосатая хлебная блошка (*Phyllotreta vittula*).

В фазе полной спелости зерна на первом поле (предшественник – чистый пар) зафиксированы низкорослые посевы (20–30 см), колосья мелкие, зерно мелкое, щуплое, посевы сильно засорены. Количество вредителей зерновых немного снизилось до 48,5%. Вредители в основном получали питание с растений подгона, доминирующим видом при этом стала полосатая хлебная блошка (*Phyllotreta vittula*) – 42,3%. На втором поле (предшественник – яровая пшеница) высота растений варьирует от 10 до 30 см, размер колоса в среднем 6 см, зерно мелкое. Количество вредителей зерновых снизилось до 23%, но доминировать среди них так-и осталась полосатая хлебная блошка (*Phyllotreta vittula*) – 54%. Увеличилась доля энтомофагов до 19,2%, из них большая часть это кокциnellиды (*Coccinellidae*) – 93,5%.

На станциях вблизи поля № 85 в период фазы молочной спелости зерна отмечена невысокая численность вредителей зерновых. В фазу полной спелости зерна численность вредителей зерновых значительно выросла, так как они мигрируют с посевов пшеницы в связи с окончанием развития культуры, – 35,9%. На станциях вблизи поля № 31 в период фазы колошения преобладали вредители зерновых – 78,2%, из них в наибольшем количестве зафиксированы полосатые цикадки (*Psammotettix striatus*) – 18,9%. В фазе налива численность фитофагов пшеницы снижена до 73% в связи с миграцией их на поля, при этом больший удельный вес среди них занимала полосатая хлебная блошка (*Phyllotreta vittula*) – 89%. В период фазы полной спелости пшеницы на станциях обнаружены полосатые цикадки (*Psammotettix striatus*), хлебный клопик (*Trigonotylus ruficornis*) и стеблевая хлебная блошка (*Chaetocnema hortensis*).

Сопоставление фаз развития яровой пшеницы с численностью комплекса фитофагов в эти периоды показало, что от появления всходов до фазы выхода в трубку растения активно заселяли хлебная полосатая блошка (*Phyllotreta vittula*) и скрытостеблевые вредители. При этом происходило снижение таких элементов структуры урожая, как густота всходов и продуктивная кустистость растений. От фазы трубкования до колошения шло массовое заселение посевов сосущими вредителями – имаго пшеничного трипса (*Haplothrips tritici*), злаковыми цикадками (*Psammotettix striatus*), хлебными клопиками (*Trigonotylus ruficornis*) и злаковыми тлями (*Schizaphis graminum*). Этот период в развитии культуры отличен интенсивным ростом биомассы и формированием колоса, поэтому поврежденность растений этими фитофагами снижает урожайность культуры за счет снижения количества зерновок в колосе.

В наиболее опасный для формирования урожая период – от фазы формирования-налива зерна до молочной спелости, в основном вредят сосущие фитофаги (личинки и имаго пшеничного трипса (*Haplothrips tritici*), тли (*Schizaphis graminum*)), в этот период формируется важный элемент структуры урожая – масса зерновок, в случае повреждения зерно формируется щуплым, деформированным, отмечается значительный недобор урожая, при этом происходит снижение не только качественных показателей зерна, но и посевных свойств.

Применение таких приемов агротехники, как выбор сорта, севооборот, глубина обработки почвы, сроки посева и уборки и др., позволяют также эффективно воздействовать на условия обитания вредителей, тем самым сократить потери урожая и снижение его качества от фитофагов. При этом действие того или иного агротехнического приема в разных агроклиматических зонах будет проявляться неодинаково, поэтому выбирать приемы агротехники надо с учетом почвенно-климатических особенностей конкретного района или даже отдельного хозяйства, а также с учетом часто встречающихся видов фитофагов пшеницы.

С помощью научно обоснованного чередования культур на полях можно также снизить численность вредителей. Возделывание пшеницы по пшенице способствует созданию благоприятных условия для роста количества серой зерновой совки, пшеничного трипса, злаковых мух, накопления инфекции корневых гнилей.

Важно при выращивании определенных культур соблюдать пространственную изоляцию от родственных и диких видов, имеющих общих вредителей, как, например, не размещать рядом посеы житняка и пшеницы, так как возможно появление хлебных жуков и их миграция на поля с культурой.

Выводы

Проведенные исследования в посевах яровой пшеницы выявили комплекс доминантных вредителей в условиях северо-востока Казахстана: пшеничного трипса (*Haplothrips tritici*), стеблевую (*Chaetocnema hortensis*) и полосатую хлебную блошку (*Phyllotreta vittula*), хлебного клопика (*Trigonotylus ruficornis*), злаковых цикадок (*Psammotettix striatus*), но распределение их в целом по районам области и по разным предшественникам неравномерное.

Результаты оценки влияния предшественника на численность насекомых дают неоднозначные ответы, например, при предшественнике – чистый пар посеы оказались более заселены фитофагами зерновых, особенно в Щербактинском (63,52% от общего количества всех насекомых) и Успенском (71,08%) районах, хотя на поле мало растительных остатков и соломы, кроме этого, последняя основная обработка в пару проводится на большую глубину, что ухудшает условия зимовки для трипсов, чем по предшественнику яровая пшеница, где насекомые могут зимовать в соломе и стерне дополнительно. Возможно, это связано с тем, что растения культуры по чистому пару формируют в связи с благоприятными условиями, созданными по данному предшественнику, большую надземную массу и более привлекательны для насекомых.

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта ИРН АР09058450 «Разработка экологической системы фитосанитарного контроля деструктивной биоты (фитофагов и фитопатогенов) яровой пшеницы на Северо-Востоке Казахстана» при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Список литературы

1. Пуховский А.Н., Шилова Н.И. Фитосанитарное состояние посевов яровой пшеницы в Северном Казахстане // Актуальные вопросы инновационного развития агропромышленного комплекса. – Курск: Курская ГСХА, 2016. – С. 295-299.
2. Гультяева Е.И., Тюнин В.А., Шрейдер Е.Р., Кушниренко И.Ю., Шайдаюк Е.Л., Коваленко Н.М., Бондаренко Н.П., Колесова М.А. Селекция яровой мягкой пшеницы на устойчивость к листостебельным болезням на Южном Урале // Российская сельскохозяйственная наука. – 2021. – №1. – С. 8-12. DOI: <https://doi.org/10.31857/S2500262721010026>.
3. Yang Y., Liu D.L., Anwar M.R. Impact of future climate change on wheat production in relation to plant-available water capacity in a semiarid environment // Theoretical and Applied Climatology. – 2014. – Vol. 115. – P. 391-410. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00704-013-0895-z>.
4. Hýsek J., Vavera R., Růžek P. Cultivation intensity in combination with other ecological factors as limiting ones for the abundance of phytopathogenic fungi on wheat // Microbial Ecology. – 2019. – Vol. 78. – P. 565-574. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-019-01337-3>.
5. Mustarin K.E., Roy K.K., Rahman M.E. Surveillance and monitoring of some major diseases of wheat in Bangladesh with special emphasis on wheat blast- a new disease in Bangladesh // Journal of Plant Pathology. – 2021. – Vol. 103. – P. 473-481. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42161-021-00745-0>.
6. Huang W., Guan Q., Zhao J., Liang D., Huang L., Zhang D., Luo J., Zhang J. New optimized spectral indices for identifying and monitoring winter wheat diseases // IEEE Journal of Selected Topics in Applied Earth Observations and Remote Sensing. – 2014. – Vol. 7(6). – P. 2516-2524. DOI:

<https://doi.org/10.1109/JSTARS.2013.2294961>.

7. Бабушкина Т.В. Новые источники устойчивости пшеницы мягкой яровой к болезням и вредителям в условиях восточной части лесостепи Украины // Земледелие и селекция в Беларуси. – 2015. – №51. – С. 333-340.
8. Бурлака Г.А. Жичкина Л.Н. Динамика численности фитофагов и хищников в агроценозах пшеницы // Агро XXI. – 2008. – №7-9. – С. 9-11.
9. Люскина А.А. Поврежденность зерна яровой пшеницы вредителями // Современные проблемы агропромышленного комплекса: Самарская государственная сельскохозяйственная академия. – Кинель, 2016. – С. 126-129.
10. Жичкина Л.Н. Влияние рельефа местности на вредоносность пшеничного трипса в лесостепи Заволжья // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – №4. – С. 33-37.
11. Долматова Л.С. Видовой состав вредителей пшеницы на полях Алтайского НИИСХ // Научное обеспечение зернового производства Алтайского края. – Барнаул, 2016. – С. 87-97.
12. Саченков А.В., Емельянов Н.А. Вредоносность доминантных фитофагов на семенных посевах яровой пшеницы и организация ее защиты // Достижения науки и техники АПК. – 2016. – Т. 30, № 1. – 48-54.
13. Saska P., Skuhrovec J., Tylová E. Leaf structural traits rather than drought resistance determine aphid performance on spring wheat // Journal of Pest Science. – 2021. – Vol. 94. – P. 423-434. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10340-020-01253-3>.
14. Слободчиков А.А. Эффективность защиты сортов яровой пшеницы от вредных организмов // Земледелие. – 2019. – № 2. – С. 45-48. DOI: <https://doi.org/10.24411/0044-3913-2019-10213>.
15. Hussain D., Asrar M., Khalid B. Insect pests of economic importance attacking wheat crop (*Triticum aestivum* L.) in Punjab, Pakistan // International Journal of Tropical Insect Science. – 2022. – Vol. 42. – PP. 9-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42690-021-00574-9>.
16. Wenda-Piesik A., Lemańczyk G., Pańka D. Risk assessment posed by diseases in context of integrated management of wheat // Journal of Plant Diseases and Protection. – 2016. – 123. – P. 3-18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41348-016-0008-1>.
17. Nazarova L.N., Korneva L.G., Sanin S.S., Chen X.M. Diseases of winter and spring wheat in Russia // Journal of Plant Pathology. – 2008. – Vol. 90(S2). – P. 166-167.
18. Sharma A., Jaronski S., Reddy G.V.P. Impact of granular carriers to improve the efficacy of entomopathogenic fungi against wireworms in spring wheat // Journal of Pest Science. – 2020. – Vol. 93. – P. 275-290. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10340-019-01161-1>.
19. Milosavljević I., Esser A.D., Crowder D.W. Seasonal population dynamics of wireworms in wheat crops in the Pacific Northwestern United States // Journal of Pest Science. – 2017. – Vol. 90. – P. 77-86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10340-016-0750-y>.
20. Kheirodin A., Cárcamo H.A., Sharanowski B.J. Crop diversity increases predator abundance but not predation on cereal leaf beetles in agricultural landscapes // Journal of Pest Science. – 2022. – Vol. 95. – P. 1091-1110. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10340-021-01454-4>.
21. Скороходов В.Ю., Зоров А.А. Особенности влияния парового поля на формирование агроценоза и продуктивность яровой пшеницы в полевых севооборотах региона с неустойчивым увлажнением // Российская сельскохозяйственная наука. – 2021. – №5. – С. 3-8. DOI: <https://doi.org/10.31857/S250026272105001X>.
22. Шаталина Л.П., Анисимов Ю.П., Калюжина Е.Л. Ассоциации сорных растений в агрофитоценозах яровой пшеницы // Российская сельскохозяйственная наука. – 2020. – №2. – С. 25-29. DOI: <https://doi.org/10.31857/S2500-2627-2020-2-25-29>.

23. Лосева В.А., Темирбекова С.К., Новикова Л.Ю., Брыкова А.Н., Кудрявцева Е.Ю., Зуев Е.В. Результаты полевого изучения образцов яровой мягкой пшеницы из новейших поступлений в коллекцию ВИР в условиях Центрально-Черноземного региона РФ // Вестник Российской сельскохозяйственной науки. – 2021. – №5. – С. 4-10. DOI: <https://doi.org/10.30850/vrsn/2021/5/4-10>.

24. Санин С.С. Проблемы фитосанитарии России на современном этапе // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. – 2016. – №6. – С. 45-55.

25. Бурлака, Г.А., Кукушкина Л.А. Устойчивость яровой пшеницы к повреждению зерна фитофагами // Агротехнический метод защиты растений от вредных организмов: Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина. – Краснодар, 2013. – С. 141-144.

26. Кородецкий А.В. Безотвальная обработка почвы на приусадебном участке: умные агротехнологии. – Санкт-Петербург: Питер, 2012. – 128 с.

27. Поляков И.Я., Персов М.П., Смирнов В.А. Прогноз развития вредителей и болезней сельскохозяйственных культур (с практикумом). – Ленинград: Колос, 1984. – 318 с.

Р.М. Уалиева, М.М. Каверина

Торайгыров университеті, Павлодар, Қазақстан

Қазақстанның Солтүстік-Шығысындағы жаздық бидай зиянкестерінің түрлік құрамының мониторингі

Аңдатпа. Бидай дақылдарының зиянды организмдерден жоғалуын болдырмау үшін агробиоценоздардағы фитосанитарлық жағдайдың қалыптасу заңдылықтары туралы ақпаратты үнемі жанартып отыру қажет, оның негізінде қорғаныс шаралары жоспарланып, ұйымдастырылады. Ғылыми зерттеудің негізгі мақсаты – Қазақстанның Солтүстік-Шығысындағы экологиялық-географиялық аймақтарға сәйкес (Павлодар облысының мысалында) жаздық бидайдың фитофагтарына мониторинг жүргізу. Зерттеу жүргізу кезеңінде жаздық бидай дақылдарындағы фитофагтардың өмірлік циклдерінің тактикасы мен эволюциялық-экологиялық бейімделуінің стратегиялары, олардың трофикалық байланыстары, дақылдардан станцияларға көшу жолдары және керісінше, вегетациялық кезеңнің ауа-райы жағдайларының бидайдың даму кезеңіне байланысты көбеюге, қоректенуге және олардың агроценоздардағы белсенділігіне әсері зерттелді. Алынған нәтижелер көшет кезеңінен бастап сабақтану кезеңіне дейін дәнді дақылдарды сабақты жасырын зиянкестер мен *Phyllotreta vittula* мекендегенін көрсетті. Сабақтану және басының масақтануы кезеңінде *Schizaphis graminum*, *Psammotettix striatus*, *Trigonotylus ruficornis* және *Haplothrips tritici* деген сияқты астық дақылдары зиянкестері басым болды. Дәннің қалыптасу-толысу және сүттеніп пісуі кезеңдерінде екі формада (дернәсілдер мен ересектер) *Haplothrips tritici* және *Schizaphis graminum* басым болатыны анықталды. Зерттеу көрсеткендей, бидай дамуының бастапқы кезеңдеріндегі зиянкестердің көпшілігі станцияларда өсетін арамшөпті жабайы өсімдіктерде дамып, қоректеніп, кейіннен дәнді дақылдарға көшеді.

Осылайша, жаздық бидай дақылдарында жүргізілген зерттеулер Қазақстанның Солтүстік-Шығысындағы басым зиянкестер кешенін (*Haplothrips tritici*, *Chaetocnema hortensis*, *Phyllotreta vittula*, *Trigonotylus ruficornis*, *Psammotettix striatus*) анықтады, бірақ олардың жалпы облыстың аудандары мен әртүрлі бастамашылар бойынша таралуы біркелкі емес.

Түйін сөздер: бидай, фитофагтар, фитосанитарлық бағалау, агробиоценоз, Қазақстанның Солтүстік-Шығысы.

R.M. Ualiyeva, M.M. Kaverina
Toraighyrov University, Pavlodar, Kazakhstan,

Monitoring of the species composition of spring wheat pests in the North-East of Kazakhstan

Abstract. To prevent losses of wheat yield from pests, it is necessary to update information on the patterns of formation of the phytosanitary situation in agrobiocenoses, according to which protective measures are planned and organized. The aim of the scientific study is to monitor the phytophages of spring wheat according to ecological and geographical zones in the North-East of Kazakhstan (on the example of Pavlodar region). In the course of research, the evolutionary-ecological strategies of adaptations and life cycle tactics of phytophages in spring wheat crops, their trophic relationships, migration routes from crops to stations, and vice versa, influence of weather conditions of the growing season on reproduction, nutrition and their activity in agrocenoses, depending on the development phase of wheat were studied. The results obtained showed that starting from the germination and up to the stem elongation phase, cereal crops were colonized by latent-stem pests and *Phyllotreta vittula*. *Schizaphis graminum*, *Psammotettix striatus*, *Trigonotylus ruficornis* and *Haplothrips tritici* dominated in the stem elongation and heading phases. *Haplothrips tritici* in two forms (larvae and adults) and *Schizaphis graminum* dominated in the phase of grain formation-filling and milk development phase. The study showed that during the initial phases of wheat development, the majority of pests develop and feed on wild weed plants, subsequently migrating to the cereals.

Thus, the conducted spring wheat crops research identified a complex of dominant crop pests (*Haplothrips tritici*, *Chaetocnema hortensis*, *Phyllotreta vittula*, *Trigonotylus ruficornis*, *Psammotettix striatus*) in the conditions of the North-East of Kazakhstan, but their distribution in general across the districts of the region and for different precedings is uneven.

Keywords: wheat, phytophages, phytosanitary assessment, agrobiocenosis, North-East of Kazakhstan.

References

1. Puhovskij A.N., SHilova N.I. Fitosanитарное состояние посевов яровой пшеницы в Северном Казахстане. Aktual'nye voprosy innovacionnogo razvitiya agropromyshlennogo kompleksa, Kursk: Kurskaya GSKHA [Phytosanitary condition of spring wheat crops in Northern Kazakhstan. Topical issues of innovative development of the agro-industrial complex, Kursk: Kursk State Agricultural Academy], 295-299 (2016). [in Russian]
2. Gul'tyaeva E.I., Tyunin V.A., SHrejder E.R., Kushnirenko I.YU., SHajdayuk E.L., Kovalenko N.M., Bondarenko N.P., Kolesova M.A. Selekcija yarovoj myagkoj pshenicy na ustojchivost' k listostebel'nym boleznyam na YUzhnom Urale, Rossijskaya sel'skohozyajstvennaya nauka [Selection of spring soft wheat for resistance to leaf diseases in the Southern Urals, Russian Agricultural Science], 1, 8-12 (2021). DOI: <https://doi.org/10.31857/S2500262721010026>. [in Russian]
3. Yang Y., Liu D.L., Anwar M.R. Impact of future climate change on wheat production in relation to plant-available water capacity in a semiarid environment, Theoretical and Applied Climatology, 115, 391-410 (2014). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00704-013-0895-z>.
4. Hýsek J., Vavera R., Růžek P. Cultivation intensity in combination with other ecological factors as limiting ones for the abundance of phytopathogenic fungi on wheat, Microbial Ecology, 7, 565-574 (2019). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-019-01337-3>.
5. Mustarin K.E., Roy K.K., Rahman M.E. Surveillance and monitoring of some major diseases of wheat in Bangladesh with special emphasis on wheat blast- a new disease in Bangladesh, Journal of Plant Pathology, 103, 473-481 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1007/s42161-021-00745-0>.

6. Huang W., Guan Q., Zhao J., Liang D., Huang L., Zhang D., Luo J., Zhang J. New optimized spectral indices for identifying and monitoring winter wheat diseases, *IEEE Journal of Selected Topics in Applied Earth Observations and Remote Sensing*, 7(6), 2516-2524 (2014). DOI: <https://doi.org/10.1109/JSTARS.2013.2294961>.
7. Babushkina T.V. Novye istochniki ustojchivosti pshenicy myagkoj yarovoj k boleznyam i vreditelyam v usloviyah vostochnoj chasti lesostepi Ukrainy, *Zemledelie i selekciya v Belarusi* [New sources of resistance of soft spring wheat to diseases and pests in the conditions of the eastern part of the forest-steppe of Ukraine, *Agriculture and breeding in Belarus*], 51, 333-340 (2015). [in Russian]
8. Burlaka G.A. ZHichkina L.N. Dinamika chislennosti fitofagov i hishchnikov v agrocenozah pshenicy, *Agro XXI* [Dynamics of the number of phytophages and predators in wheat agrocenoses, *Agro XXI*], 7-9, 9-11 (2008). [in Russian]
9. Lyuskina A.A. Povrezhdennost' zerna yarovoj pshenicy vreditelyami. Sovremennye problemy agropromyshlennogo kompleksa: Samarskaya gosudarstvennaya sel'skohozyajstvennaya akademiya, Kinel' [Damage to grain of spring wheat by pests. Modern problems of the agro-industrial complex: Samara State Agricultural Academy, Kinel], 126-129 (2016). [in Russian]
10. ZHichkina L.N. Vliyanie rel'efa mestnosti na vredenost' pshenichnogo tripsa v lesostepi Zavolzh'ya, *Izvestiya Samarskoj gosudarstvennoj sel'skohozyajstvennoj akademii* [Influence of the terrain on the harmfulness of wheat thrips in the forest-steppe of the Volga region, *Bulletin of the Samara State Agricultural Academy*], 4, 33-37 (2013). [in Russian]
11. Dolmatova L.S. Vidovoj sostav vreditel'ej pshenicy na polyah Altajskogo NIISKH, *Nauchnoe obespechenie zernovogo proizvodstva Altajskogo kraja, Barnaul* [Species composition of wheat pests in the fields of the Altai Research Institute of Agriculture, *Scientific support of grain production in the Altai Territory, Barnaul*], 87-97 (2016). [in Russian]
12. Sachenkov A.V., Emel'yanov N.A. Vredenost' dominantnyh fitofagov na semennyh posevah yarovoj pshenicy i organizaciya ee zashchity, *Dostizheniya nauki i tekhniki APK* [The harmfulness of dominant phytophages on seed crops of spring wheat and the organization of its protection, *Achievements of science and technology of the agro-industrial complex*], (1), 48-54 (2016). [in Russian]
13. Saska P., Skuhrovec J., Tylová E. Leaf structural traits rather than drought resistance determine aphid performance on spring wheat, *Journal of Pest Science*, 94, 423-434 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10340-020-01253-3>.
14. Slobodchikov A.A. Effektivnost' zashchity sortov yarovoj pshenicy ot vrednyh organizmov, *Zemledelie* [Efficiency of protection of spring wheat varieties from pests, *Agriculture*], 2, 45-48 (2019). DOI: <https://doi.org/10.24411/0044-3913-2019-10213>. [in Russian]
15. Hussain D., Asrar M., Khalid B. Insect pests of economic importance attacking wheat crop (*Triticum aestivum* L.) in Punjab, Pakistan, *International Journal of Tropical Insect Science*, 42, 9-20 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1007/s42690-021-00574-9>.
16. Wenda-Piesik A., Lemańczyk G., Pańka D. Risk assessment posed by diseases in context of integrated management of wheat, *Journal of Plant Diseases and Protection*, 123, 3-18 (2016). DOI: <https://doi.org/10.1007/s41348-016-0008-1>.
17. Nazarova L.N., Korneva L.G., Sanin S.S., Chen X.M. Diseases of winter and spring wheat in Russia, *Journal of Plant Pathology*, 90(S2), 166-167 (2008).
18. Sharma A., Jaronski S., Reddy G.V.P. Impact of granular carriers to improve the efficacy of entomopathogenic fungi against wireworms in spring wheat, *Journal of Pest Science*, 93, 275-290 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10340-019-01161-1>.
19. Milosavljević I., Esser A.D., Crowder D.W. Seasonal population dynamics of wireworms in wheat crops in the Pacific Northwestern United State, *Journal of Pest Science*, 90, 77-86 (2017). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10340-016-0750-y>.

20. Kheirodin A., Cárcamo H.A., Sharanowski B.J. Crop diversity increases predator abundance but not predation on cereal leaf beetles in agricultural landscapes, *Journal of Pest Science*, 95, 091-1110 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10340-021-01454-4>.

21. Skorohodov V.YU., Zorov A.A. Osobennosti vliyaniya parovogo polya na formirovanie agrocenoza i produktivnost' yarovoj pshenicy v polevyh sevooborotah regiona s neustojchivym uvlazhneniem, *Rossijskaya sel'skohozyajstvennaya nauka* [Features of the influence of the fallow field on the formation of agrocenosis and the productivity of spring wheat in field crop rotations in a region with unstable moisture, *Russian Agricultural Science*], 5, 3-8 (2021). DOI: <https://doi.org/10.31857/S250026272105001X>. [in Russian]

22. SHatalina L.P., Anisimov YU.P., Kalyuzhina E.L. Associacii sornyh rastenij v agrofитocenozah yarovoj pshenicy, *Rossijskaya sel'skohozyajstvennaya nauka* [Associations of weeds in agrrophytocenoses of spring wheat, *Russian Agricultural Science*], 2, 25-29 (2020). DOI: <https://doi.org/10.31857/S2500-2627-2020-2-25-29>. [in Russian]

23. Loseva V.A., Temirbekova S.K., Novikova L.YU., Brykova A.N., Kudryavceva E.YU., Zuev E.V. Rezul'taty polevogo izucheniya obrazcov yarovoj myagkoj pshenicy iz novejsih postuplenij v kollekciju VIR v usloviyah Central'no-CHernozemnogo regiona RF, *Vestnik Rossijskoj sel'skohozyajstvennoj nauki* [Results of a field study of spring soft wheat samples from the latest additions to the VIR collection in the conditions of the Central Black Earth region of the Russian Federation, *Bulletin of the Russian Agricultural Science*], 5, 4-10 (2021). DOI: <https://doi.org/10.30850/vrsn/2021/5/4-10>. [in Russian]

24. Sanin S.S. Problemy fitosanitarii Rossii na sovremennom etape, *Izvestiya Timiryazevskoj sel'skohozyajstvennoj akademii* [Problems of phytosanitary in Russia at the present stage, *Proceedings of the Timiryazev Agricultural Academy*], 6, 45-55 (2016). [in Russian]

25. Burlaka, G.A., Kukushkina L.A. Ustojchivost' yarovoj pshenicy k povrezhdeniyu zerna fitofagami. Agrotekhnicheskij metod zashchity rastenij ot vrednyh organizmov: Kubanskij gosudarstvennyj agrarnyj universitet imeni I.T. Trubilina, Krasnodar [Resistance of spring wheat to grain damage by phytophages. Agrotechnical method of protecting plants from pests: Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilina, Krasnodar], 141-144 (2013). [in Russian]

26. Korodeckij A.V. Bezotval'naya obrabotka pochvy na priusadebnom uchastke: umnye agrotekhnologii [Non-moldboard tillage on a personal plot: smart agricultural technologies] (Sankt-Peterburg: Piter, 2012, 128 s.) [St. Petersburg: Peter, 2012, 128 p.]. [in Russian]

27. Polyakov I.YA., Persov M.P., Smirnov V.A. Prognoz razvitiya vreditelej i boleznej sel'skohozyajstvennyh kul'tur (s praktikumom) [Forecast of the development of pests and diseases of agricultural crops (with a workshop)] (Leningrad: Kolos, 1984, 318 s.). [in Russian]

Сведения об авторах:

Уалиева Р.М. – PhD, ассоциированный профессор кафедры «Биология и экология», Торайгыров университет, Павлодар, Казахстан.

Каверина М.М. – магистр естественных наук, докторант кафедры «Биология и экология», Торайгыров университет, Павлодар, Казахстан.

Ualiyeva, R.M. – PhD, Associate Professor of Department of Biology and Ecology, Toraighyrov University, Pavlodar, Kazakhstan.

Kaverina M.M. – Master of Natural Science, PhD student of Department of Biology and Ecology, Toraighyrov University, Pavlodar, Kazakhstan.

**Б.А. Мүкүшев^{1*}, С.Б. Мукушев¹, А.Б. Мырзагалиева²,
Б.А. Прмантаева³, Н.М. Омарова³**¹С. Сейфуллин атындағы Қазақ агротехникалық университеті, Астана, Қазақстан²Астана халықаралық университеті, Астана, Қазақстан³Л.Н. Гумилев атындағы Евразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

*Байланыс үшін автор: mba-55@mail.ru

**Экологиялық тізбектер және олардың
математикалық-компьютерлік моделдері**

Аңдатпа. Мақалада микроағзалар деңгейіндегі экологиялық тізбектердің құрылымын және эволюциясын математикалық және компьютерлік модельдермен зерттеу мәселесі қарастырылған. Биологиялық кинетика заңдары негізінде экологиялық тізбектерді сипаттайтын бірнеше математикалық модельдер құрылып, осы модельдер көмегімен компьютерлік эксперименттер жасалған. Бактериялардың, субстраттардың және қарапайымдардың концентрацияларының уақытқа тәуелділігін сипаттайтын математикалық модельдер жасалды. Mathcad пакеті көмегімен математикалық модельдердің графиктік шешімдері алынды және талданды.

Қоректік субстраттың жүйеге ену жылдамдығы өзгерген жағдайдағы экологиялық тізбектің күйлерінің графиктері құрылды және осы күйлер зерделенді. Mathcad ортасында алты түрлі бактериялардың өзара бәсекелестігін сипаттайтын математикалық модельдер жасалды. Бактерияның әр түрінің концентрациясын сипаттайтын параметрлер белгіленді. Ол параметрге мыналар жатады: бактериялардың қанығу тұрақтысы, қарапайымдардың қанығу тұрақтысы, бактериялардың меншікті өсу жылдамдығының максимал шамасы, қарапайымдардың меншікті өсу жылдамдығының максимал шамасы, қарапайымдардың өсуінің экономикалық коэффициенті. Бактерияның концентрациясының динамикасын сипаттайтын математикалық модельдердің графиктік шешімі талданды және қорытынды жасалды.

Бактериялар түрлері арасындағы бәсекелестіктің динамикасын көрсететін компьютерлік эксперименттер жасалды. Оң түрлі бактериялар колониясының өзара бәсекелестігін сипаттайтын сандық және графиктік нәтижелер алынды. Компьютерлік программа Microsoft Visual Basic 6.0. ортасында жасалған.

Түйін сөздер: экологиялық тізбектер, математикалық және компьютерлік модельдер, Mathcad пакеті, бактериялардың, субстраттардың және қарапайымдардың концентрациялары, «продуцент - консумент» жүйесі.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-54-65**Кіріспе**

Экологиялық тізбек (немесе экологиялық пирамида) - экожүйедегі барлық деңгейдегі (шөпқоректілер, жыртқыштар, басқа жыртқыштармен қоректенетін түрлер) продуценттер және консументтер арасындағы қатынастың графикалық бейнесі. Экологиялық тізбектің графикалық модельдерінің трофикалық құрылымының пирамидалық түрін 1928 жылы Ч. Элтон жасаған [1].

Экологиялық тізбектің төменгі сатысында продуценттер немесе автотрофтар орналасқан. Олар қарапайым организмдер қатарына жатады және молекулаларды синтездей отырып органикалық заттарды өндіреді. Олар бүкіл тізбекті басқа сатыларымен салыстырғанда ең көп энергия өндіре отырып қоректендіреді.

Продуценттер - Жер бетіндегі барлық тіршіліктің негізі. Бірде-бір қоректендіру желісі оларсыз қызмет жасай алмайды. Консументтер (гетеротрофтар) – бұл қоректенудің

тұтынушылық сатысы. Өздігінен қоректік зат өндірмейді. Олардың ағзаларындағы зат алмасу өндірушілерді немесе олардың қалдықтарын сіңіру арқылы жүреді [2].

Ұсынылып отырған жұмыс Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық Университетінің Хабаршысының биологиялық ғылымдар сериясының 2022 жылы 1 санында жарық көрген «Микроағзаларлардың популяциясын зерттеуде модельдер әдісін қолдану» атты мақаланың жалғасы болып табылады [3].

Зерттеу материалдары мен әдістері

Бірнеше организмдер түрінен тұратын күрделі жүйелердегі экологиялық тізбектің математикалық моделін жасайық. Мұндай экологиялық тізбекте бір организм кейбір субстратты қорек ретінде пайдаланса, өзі кейбір организмнің өздері қоректік субстратқа айналады [4].

«Бактериялар + қарапайымдар» жүйесі үшін теңдеулер құрамыз. Бұл жүйеде қарапайымдар бактериялармен қоректенеді, ал бактериялар - өсімдіктердің тамырларынан бөлінген заттармен, өсімдік шірінділерімен (гумус) және сол қарапайымдардың қалдықтарымен қоректенеді.

Біз бастапқы бактерия мен субстраттың концентрацияларына сүйене отырып кез келген уақыт сәтіндегі осы айнымалылардың шамаларын есептеуге қажетті $R_{x1} = \mu_m \cdot \frac{x_2 x_1}{x_2 + K_1}$, $R_{x2} = -\mu_m \cdot \frac{x_2 x_1}{(x_2 + K_1) Y}$ теңдеулерін қарастырып өткенбіз [3]. Осы экологиялық тізбектің математикалық моделін жасау үшін қарастырған теңдеуді жаңа мүшелермен толықтырамыз. Бірінші енгізетін мүшеміз – қарапайымдардың биомассасының концентрациясы (x_3). Зерттеуді R_{x1} теңдеуінен бастаймыз. Бактерияның концентрациясының өзгеру жылдамдығы аддитивтілік заңы бойынша екі жылдамдықтың қабаттасуына байланысты:

- біріншіден, бактериялар бұрынғыша x_1 субстратпен қоректенеді;
- екіншіден, өздері қарапайымдардың қорегі болып табылады. Сондықтан

$$R_{x1} = \mu_m \cdot \frac{x_2 x_1}{x_2 + K_1} - \mu_3 \cdot \frac{x_1 x_3}{(x_1 + K_2) Y_3} \quad (1)$$

Мұнда жаңа тұрақтылар пайда болды: μ_3 – қарапайымдардың меншікті өсу жылдамдығы, K_2 - қарапайымдар бактериялармен қоректенген кездегі қанығу коэффициенті, Y_3 - қарапайымдардың экономикалық коэффициенті.

S.E. Jorgensen өз еңбегінде зоопланктондардың кинетикалық параметрлерін баяндаған [5]. Осыларды біз қарапайымдардың өсу динамикасын сипаттау үшін пайдаланамыз. Орташа $K_2 = 0,5$ мг/л, $Y_3 = 0,6$. Қарапайымдардың ең үлкен меншікті өсу жылдамдығын ($\mu_3 = 0,04 \frac{1}{\text{сағат}}$) бактерияға қарағанда 10 еседей кем аламыз.

Енді қарапайымдардың концентрациясының өзгеру жылдамдығының теңдеуін талдайық. Егер теңдеуде тек қана бір құрылым – қарапайымдардың бактериямен қоректенуі нәтижесінде олардың өзгерісі оң шама болса, онда қарапайымдардың биомассасы аз уақыт ішінде аса үлкен санмен өрнектелер еді (Мальтус заңын еске түсірейік) [6]. Ал нақты жағдайда қарапайымдар омыртқасыздардың қорегіне айналатынын білеміз. Тіпті, қарапайымдармен қоректенетін жыртқыштар жоқ болса да, олардың санын табиғи жойылу да шектейді.

Мысалы, биологиялық түрдің жыл басындағы саны 10 болсын. Жыл аяғында олардың біреуі жойылуға ұшырап, саны 9 болды делік. Сонда өлім-жітім жылдамдығы 1 түр/жыл болады. Ал біз 100 биологиялық түрді қарастырсақ - олардың жойылу жылдамдығы 10 түр/жыл болады. Ал меншікті жылдамдығы екі жағдайда бір шамаға тең - $0,1 \frac{1}{\text{жыл}}$ болады. Осы сипаттаманы (жойылудың меншікті жылдамдығы) биокинетикада кең түрде қолданады.

Сөйтіп, бір жағынан, қарапайымдардың өсуін, екінші жағынан олардың жойылуға ұшырауын ескере отырып мынандай теңдеу құраймыз:

$$R_{x3} = \mu_3 \cdot \frac{x_1 x_3}{x_1 + K_2} - m \cdot x_3 \quad (2)$$

m - жойылудың меншікті жылдамдығы. В.А. Вавилин, В.Б. Васильевтің зерттеуінше бактериялардың жойылуының меншікті жылдамдығы олардың өсуінің меншікті жылдамдығынан 10 еседей кем [7]. Демек біздің қарапайымдар үшін $m = 0,004 \frac{1}{\text{сағат}}$.

Ең соңында субстраттың концентрациясының өзгеру жылдамдығының теңдеуін қарастырайық. Ол теңдеу 4 құрылымнан тұрады:

1. Теріс компонент – қоректік субстраты бактериялардың пайдалануы.
2. Теріс компонент – жауын-шашынның әсерінен топырақ құрамындағы органикалық заттарды шайылуы.
3. Өсімдік шірінділерінің және өсімдік тамырларының бөлген заттары есебінен қоректік субстраттардың экологиялық жүйеге енуінің жылдамдығы (B) – оң шама.
4. Жойылуға ұшыраған қарапайымдардың органикалық затқа айналып топырақты байытуы.

Сөйтіп біз мынандай теңдеуді аламыз:

$$R_{x2} = -\mu_m \cdot \frac{x_2 x_1}{(x_2 + K_1) Y} - D \cdot x_2 + B + m \cdot x_3 \quad (3)$$

B шама әр түрлі болады және оны әдебиеттерден аламыз [8]. Алдымен $B = 0,005 \text{ мг/л/сағат}$ болған жағдайды қарастырамыз. Ал D шама жауын-шашынның әсерінен топырақ құрамындағы органикалық заттарды шайылуын сипаттайды. Оны [6] әдебиеттен аламыз: $D = 0,0005 \frac{1}{\text{сағат}}$.

Зерттеу нәтижелері және талдау

Бактериялардың, қарапайымдардың және субстраттардың өзара әсерлесуі.

Бактериялардың, қарапайымдардың және субстраттардың өзара әсерлесу кезіндегі олардың концентрацияларының уақытқа тәуелділік теңдеулеріне сәйкес ((1), (2), (3) теңдеулер) Matchad 15 ортасында жасалған бағдарламаны ұсынамыз (Листинг 1). Бағдарлама көмегімен қоректік субстраттың жүйеге ену жылдамдығын өзгерту кезіндегі ($0,005 \text{ мг/л/сағат}$; $0,009 \text{ мг/л/сағат}$; $D = 0,0005 \frac{1}{\text{сағат}}$) және 0 -ден 6000 сағатқа дейінгі уақыт аралығы үшін экологиялық тізбектің күйлерін сипаттайтын графиктерді алдық (1а және 1б суреттер) [9,10].


```

ORIGIN := 1
*****
B := 0.005 Қоректік субстраттың жүйеге ену жылдамдығы
D := 0.0005 Қоректік субстраттың шайылу жылдамдығы
K1 := 2.3 Бактериялардың қанығу тұрақтысы
*****
K2 := 0.5 Қарапайымдардың қанығу тұрақтысы
m := 0.004 Қарапайымдардың өлім-жітімінің меншікті жылдамдығы
*****
Mm := 0.3 Бактериялардың меншікті өсу жылдамдығының максимал шамасы
M3 := 0.04 Қарапайымдардың меншікті өсу жылдамдығының максимал шамасы
Y := 0.5 Бактериялардың өсуінің экономикалық коэффициенті
Y3 := 0.6 Қарапайымдардың өсуінің экономикалық коэффициенті

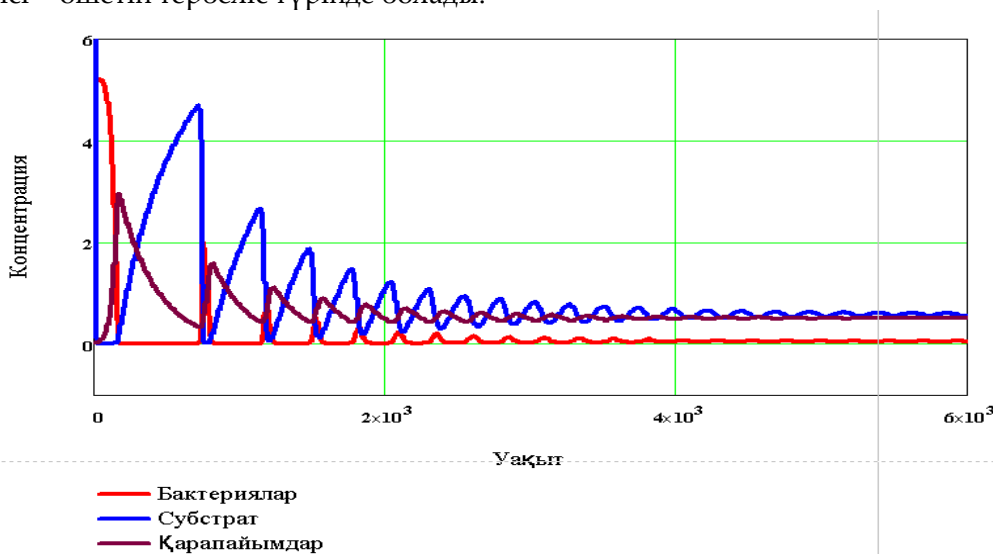
x0 :=  $\begin{pmatrix} 0.2 \\ 10 \\ 0.02 \end{pmatrix}$  Өзара тәуелді айнымалылардың бастапқы шамасы

F(t, x) :=  $\begin{bmatrix} Mm \cdot \left( \frac{x_2 \cdot x_1}{x_2 + K1} \right) - M3 \cdot \left[ \frac{x_1 \cdot x_3}{(x_1 + K2) Y3} \right] & \text{Бактерия биомассасының} \\ -Mm \cdot \left[ \frac{x_1 \cdot x_2}{(x_2 + K1) \cdot Y} \right] - D \cdot x_2 + B + m \cdot x_3 & \text{төңдеуі} \\ M3 \cdot \left[ \frac{x_1 \cdot x_3}{(x_1 + K2)} \right] - m \cdot x_3 & \text{Субстраттың төңдеуі} \\ & \text{Қарапайымдардың төңдеуі} \end{bmatrix}$ 

X := rkfixed(x0, 0, 6000, 10000, F) Рунге – Кутты әдісі
    
```

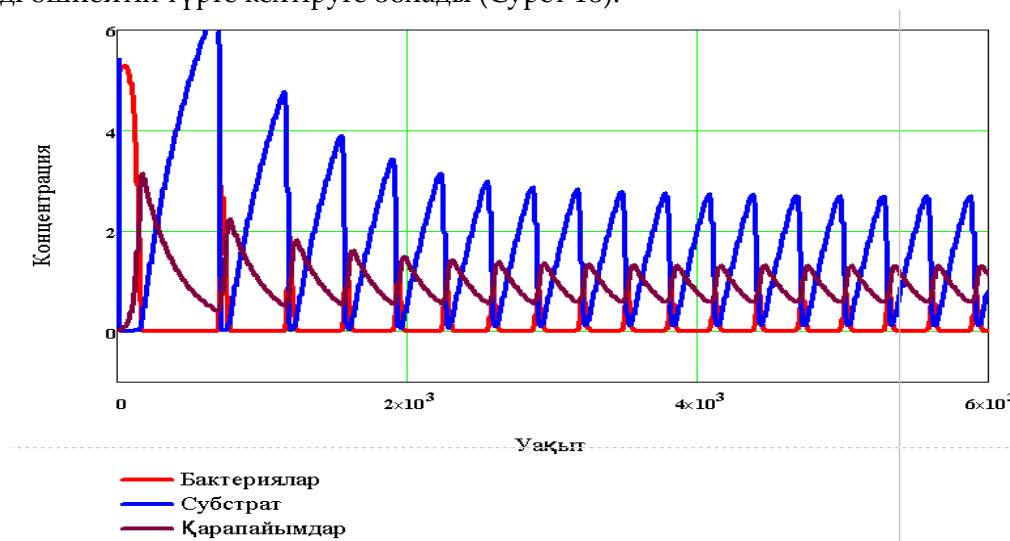
Листинг 1

Компьютерлік эксперимент барысында суретте көрсетілген график салынады. 1а суреттен көрініп тұрғандай, бұл жүйе бактериялардың биомассасы мен субстраттар концентрациялары арасындағы тәуелділікке қарағанда әлдеқайда күрделі заңдылықты көрсетеді [3]. Эксперимент нәтижесінде бактериялардың, қарапайымдардың және субстраттың концентрациясының уақытқа тәуелді өзгерісі - өшетін тербеліс түрінде болады.



Сурет 1а. $B=0,005$ мг/л/сағат болғандағы бактериялардың, қарапайымдардың және субстраттың концентрациясының уақытқа тәуелді өзгерісі

Қоректік субстраттың жүйеге ену жылдамдығын шамалы арттырсақ ($B=0,009$ мг/л/сағ) бұл тербелістерді өшпейтін түрге келтіруге болады (Сурет 1б).



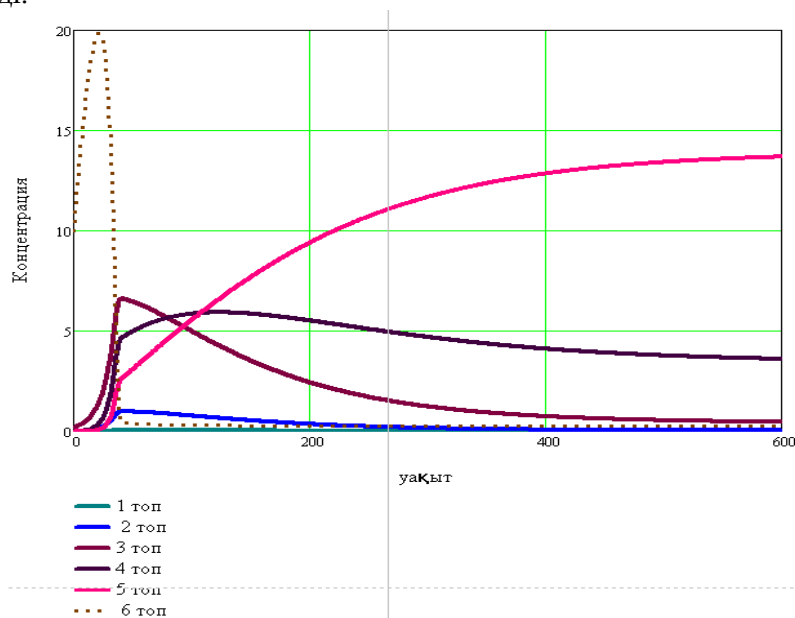
Сурет 1б. $B=0,009$ мг/л/сағат болғандағы бактериялардың, қарапайымдардың және субстраттың концентрациясының уақытқа тәуелді өзгерісі

Тербелістер сыртқы периодты әсердің себебінен емес (мысалы, температураның маусымдық немесе тәуліктік өзгеруі), жүйенің ішкі элементтерінің өзара әрекеттесуінен болатыны түсінікті. Бұл тербелмелі құбылыс қалай пайда болады? Бұл құбылысты былай түсіндіруге болады. Бактериялардың концентрациясының өсуі процестің басында қарқынды болады, өйткені қоректік субстрат өте көп, ал бактериялармен қоректенетін қарапайымдардың (жыртқыштардың) концентрациясы әлі де аз және олардың бактериялармен қоректенуі байқалмайды. Бактериялардың биомассасының тез артуына байланысты және қоректік субстраттың жүйеге ену жылдамдығы тұрақты болғандықтан біраз уақыт өткеннен кейін бактериялардың көбею жылдамдығы күрт төмендейді. Ал жыртқыштардың концентрациясының өсу қарқыны біртіндеп арта түседі. Ақыр соңында жыртқыштардың бактериялармен қоректену жылдамдығы олардың көбею жылдамдығынан асып түседі. Осыдан кейін бактериялардың концентрациясы төмендей бастайды.

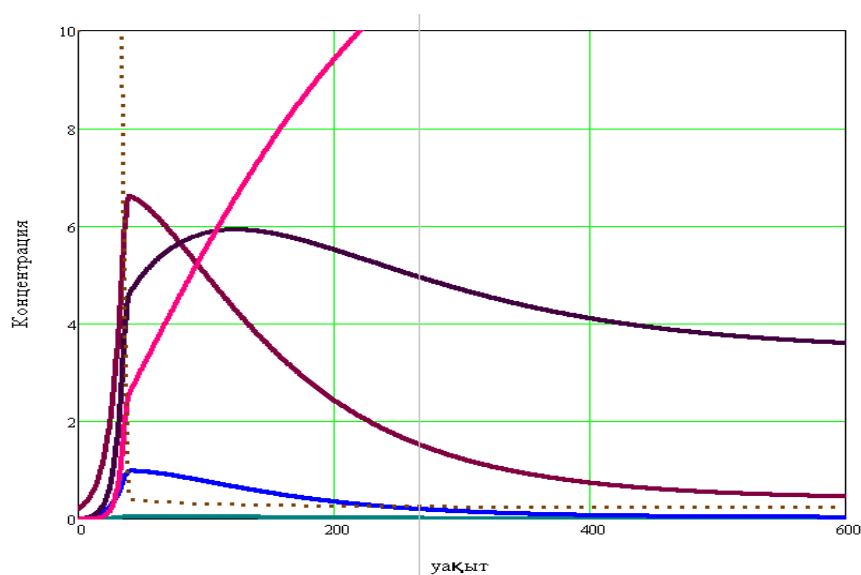
Жүйеге кіретін барлық субстраттармен саны күрт азайып кеткен бактериялар қоректені алмайтындықтан, субстраттың концентрациясы арта бастайды. Жыртқыштардың концентрациясы әлі де артып келеді, бірақ көп ұзамай оларға қорек жетіспейді - өйткені олар бактериялардың көп бөлігін жеп қойды. Бұл жағдайда қарапайымдардың жойылу жылдамдығы олардың көбею жылдамдығынан асып түседі және қарапайымдардың концентрациясы төмендей бастайды. Қарапайымдардың концентрациясы өте аз болған кезде, тірі қалған аздаған бактериялар үнемі жүйеге еніп жатқан және үлкен шамаға жеткен субстраттармен қоректеніп көбейе бастайды. Осы қарастырылған цикл периодты түрде тағы да қайталанады. Сөйтіп бактериялардың, қарапайымдардың және субстраттың концентрацияларының уақытқа тәуелді өзгерісі - өшпейтін тербеліс түріне көшеді. Бұл тербелмелі құбылыс табиғаттағы *автотербелістер* деп аталады [11,12].

Компьютерлік эксперимент көмегімен экологиялық жүйедегі бактериялардың әр түрлері арасындағы бәсекелестігін зерттеу. Mathcad 15 ортасында 6 түрлі бактериялардың өзара бәсекелестігін сипаттайтын бағдарлама жасалып, нәтижесін графиктер түрінде алдық (Сурет 2а). Әрбір бактерияның концентрациясының уақытқа тәуелділігін сипаттайтын теңдеулері әр түрлі болды. Өйткені әр бактерия үшін алынған параметрлер (бактериялардың қанығу

тұрақтысы, қарапайымдардың қанығу тұрақтысы, бактериялардың меншікті өсу жылдамдығының максимал шамасы, қарапайымдардың меншікті өсу жылдамдығының максимал шамасы, қарапайымдардың өсуінің экономикалық коэффициенті), басқа бактериялардың концентрациясының динамикасын сипаттайтын теңдеудегі параметрлердің сан мәнінен басқаша еді.



Сурет 2а. Алты түрлі бактериялар арасындағы бәсекелестікті сипаттайтын графиктер



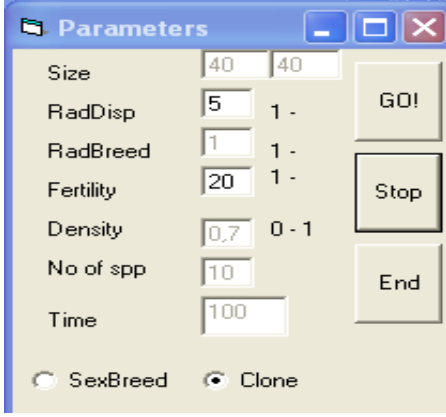
Сурет 2б. Үлкен масштабтағы бәсекелестікті сипаттайтын графиктер

2б суреттегі графиктер әр түрлі бактериялардың концентрациясының уақытқа тәуелділік динамикасын үлкен масштабта көрсетеді. Бұл графиктен әр түрлі бактериялардың табиғи сұрыпталуын жақсы көруге болады.

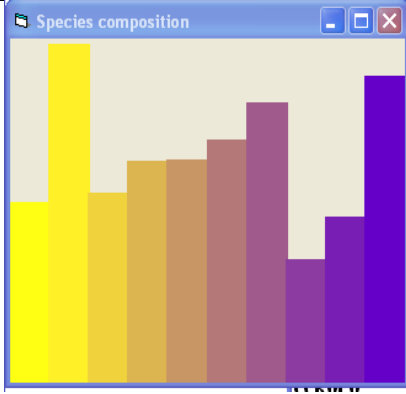
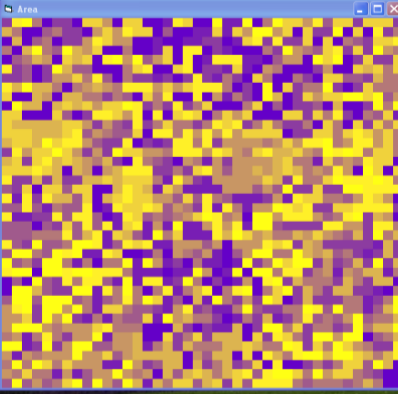
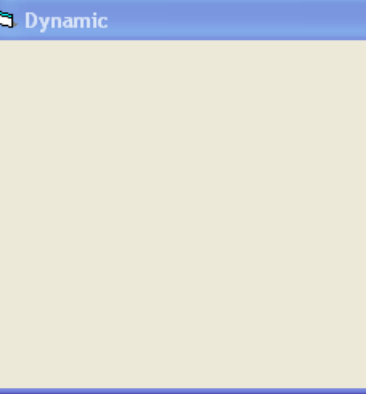
Графиктерді талдау барысында мынандай қорытынды жасаймыз: 1-інші топ бактериялары бірден жойылып кетеді; 2-інші топ бактерияларының концентрациясы аз уақыт ішінде өсті де, жойыла бастады; 3-інші топ бактерияларының концентрациясы аз уақыт ішінде өсті де, азая бастады; 4-інші топ бактерияларының концентрациясы аз уақыт ішінде өсті де, азая

бастады; 5-інші топ бактерияларының концентрациясы аз уақыт ішінде тез өсті. Белгілі бір уақыттан кейін бактерияларының санының өсу жылдамдығы уақытқа тәуелді азая бастады; Аз уақыттың ішінде 6 топтың бактерияларының саны өте үлкен шамаға жетті. Сонан кейін шамалы уақыттың аралығында бұл бактериялардың концентрациясы 60 еседей азайды. Қалған уақытта бактериялар концентрациясы тұрақты болып қалды.

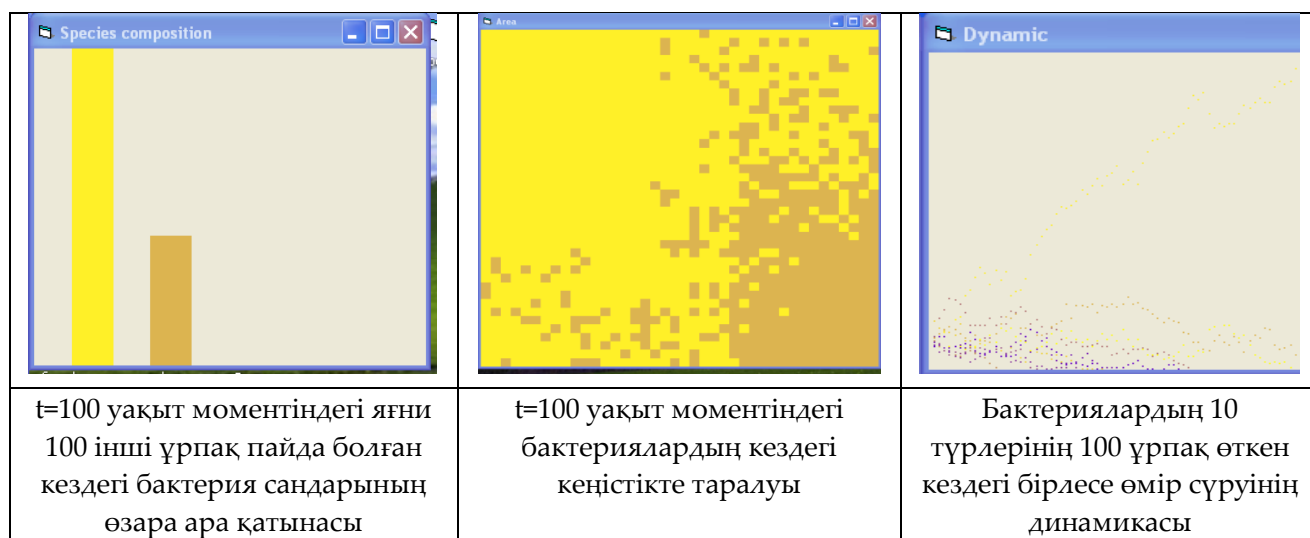
Компьютерлік модель көмегімен бактериялардың әр түрлері арасындағы бәсекелестікті зерттеу. Жоғарыдағы қарастырылған бактериялар түрлерінің биомассасының көбеюін және табиғи сұрыпталуын сипаттайтын компьютерлік модель жасалды. 3 суретте 10 түрлі бактериялардың өзара бәсекелестігін сипаттайтын компьютерлік модельдеуінің фрагменті көрсетілген. Компьютерлік программа Microsoft Visual Basic 6.0. ортасында жасалған.

	<p>Size – бактериялар популяциясы орын алатын алаңның өлшемі беріледі.</p> <p>RadDisp – уақыттың бір тактісіндегі организмнің ең үлкен қашықтыққа таралуы.</p> <p>RadBreed – жыныстық көбею жағдайында аталық және аналықтардың бірін-бірі іздеу радиусы.</p> <p>Fertility – ұрпақтар саны.</p> <p>Density – бір ұрпақтың уақытындағы таралған аймағының үлесі.</p> <p>No of spp – старттық позициядағы түрлердің саны.</p> <p>Time – ұрпақтар саны.</p> <p>SexBreed – жыныстық көбею.</p> <p>Clone – жыныстық емес көбею.</p>
<p>Компьютерлік моделдеудің интерфейсі</p>	<p>Модель Go кнопкасын басқанда жұмыс істейді, тоқтату үшін Stop кнопкасын басамыз немесе жұмысты аяқтау үшін End кнопкасын басамыз.</p>

1) Нөлдік ұрпақ кезеңінде

		
<p>Старттық жағдайдағы әрбір түрдің бактерия сандарының өзара ара қатынасы (t=0)</p>	<p>10 түрді құрайтын бактериялардың t=0 кездегі кеңістікте таралуы</p>	<p>t=0 уақыт моментіндегі әр түрдің бактерияларының санының графигі</p>

2) 100 ұрпақтан кейін



Сурет 3. 10 түрлі бактериялардың өзара бәсекелестігін сипаттайтын компьютерлік модельдеу

Осы модельдегі барлық биологиялық түрлердің концентрациясының өзгеру заңдылықтары келесі алгоритммен сипатталады:

1. Уақыттың әр тактісінде әрбір түр жыныссыз немесе жыныстық жолмен көбейеді.

2. Бірінші жағдайда, биологиялық түр бірнеше эквивалентті ұрпақтарға бөлінеді, олардың саны параметрлік түрде беріледі (**Fertility** параметрі). Әрбір ұрпақ **RadDisp** параметрімен анықталған белгілі бір радиуста орналасады. Сонымен қатар, егер таңдалған аймақ бос болса, биологиялық түр бірден сол жерге орналасады. Егер аймақ бос болмаса, онда 0,5 ықтималдықпен биологиялық түр сол жерге орналасып алған басқа биологиялық түрді ығыстырады немесе өзі жойылып кетеді. Екінші жағдайда, биологиялық түр берілген радиуста (**RadBreed** параметрі) айналаны сканерлейді және нақты серіктесті тапқаннан кейін ұрпақтарды дүниеге әкеледі және бұл ұрпақтар сол аймақта қоныстанады. Ұрпақтардың саны мен таралу сипаты жыныссыз көбеюмен бірдей.

3. Жыныссыз немесе жыныстық көбеюден кейін аталық және аналық түрлер өліп, учаскелерді босатады.

10 түрлі бактериялардың өзара бәсекелестігін сипаттайтын компьютерлік модельдеу нәтижелерін зерделей отырып мынандай қорытынды жасауға болады: t=100 уақыт моменті яғни 100-інші ұрпақ пайда болған уақыт өткеннен кейін бәсекелестікке тек екі түрлі бактериялар ғана төтеп бере алады екен. Осы екі түрдің ішінде сары диаграммамен белгіленген бактериялар басым түседі.

Қорытынды

Біздің жұмысымызда микроағзалар деңгейінде болып жатқан биологиялық процестердің күрделі құрылымын сипаттайтын және осы процестердің даму бағытын анықтайтын математикалық және компьютерлік модельдер жасалып, олар микроағзалар әлемінде экологиялық тізбектің болу шартын анықтауда қолданылды.

Биологиялық процестердің даму динамикасын, микроағзалардың күйін және экологиялық тізбектің болу шартын анықтайтын дифференциалдық теңдеулер теориясына негізделген математикалық-компьютерлік модельдер зерделенді. Осы модельдер көмегімен төмендегі ғылыми нәтижелерге қол жетті:

- компьютерлік эксперимент көмегімен қоректік субстраттың жүйеге ену жылдамдығын өзгерту кезіндегі экологиялық тізбектің күйлерін сипаттайтын графиктерді алынды;
- Mathcad 15 ортасында алты түрлі бактериялардың өзара бәсекелестігін сипаттайтын компьютерлік эксперимент жасалып, графиктер түріндегі шешімдер алынды;
- он түрлі бактериялардың өзара бәсекелестігін сипаттайтын компьютерлік модель жасалып, алынған ғылыми нәтижелер зерделенді.

Алынған ғылыми нәтижелерді жергілікті биологиялық процестерді зерттейтін ғылыми-зерттеу орталықтарының жұмыстарында пайдалануға болады.

Қаржыландыру. Жұмыс Қазақстан Республикасының Жоғары білім және ғылым министрлігінің қаржылық демеуі арқылы орындалды (грант № AP14869376).

Әдебиеттер тізімі

1. Elton C.S. The Ecology of Invasions by Animals and Plants. – University of Chicago Press, 2000. – 196 p.
2. Письман Т.И., Богданова О.Н., Каламбет Н.С. Особенности взаимодействия смешанной культуры водорослей и беспозвоночных в водном биотическом цикле «продуцент-консумент» // Сибирский экологический журнал. – 2002. – №6 – С. 657-662.
3. Мүкүшев Б.А., Киян В.С., Мырзағалиева А.Б., Мукушев А.Б., Турлыбек Н.В. Микроағзаларлардың популяциясын зерттеуде модельдер әдісін қолдану // Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ Хабаршысы. Биологиялық ғылымдар сериясы. – 2022. – №1(138). – Б. 6-16.
4. Volterra V. Mathematical Theory of Struggle for Existence. – Moscow: Nauka, 1976. – 288 p.
5. Iorgensen S.E. Handbook of environmental Data and Ecological parameters. – Pergamon Press, Oxford, 1979. – 1162 p.
6. Перт С.Д. Основы культивирования микроорганизмов и клеток. – Москва, 1978. – 331 с.
7. Вавилин В.А., Васильев В.Б. Математическое моделирование процессов биологической очистки сточных вод активным илом. – Москва: Наука, 1979. – 121 с.
8. Смагин А.В. и др. Моделирование динамически органического вещества почв. – Москва: Изд-во МГУ, 2001. – 120 с.
9. Кирьянов Д. Mathcad 14 в подлиннике. – Санкт-Петербург: «БХВ-Петербург», 2007. – 682 с.
10. Очков В. Mathcad 14 для студентов, инженеров и конструкторов. – Санкт-Петербург: «БХВ-Петербург», 2007. – 370 с.
11. Ризниченко Г.Ю. Математические модели в биофизике и экологии. – Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003. – 184 с.

Б.А. Мукушев¹, С.Б. Мукушев¹, А.Б. Мырзагалиева², Б.А. Прмантаева³, Н.М. Омарова³

¹Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, Астана, Казахстан

²Международный университет Астана, Астана, Казахстан

³Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

Экологические цепочки и их математико-компьютерные модели

Аннотация. В статье рассматривается проблема изучения структур и эволюций экологических цепочек на уровне микроорганизмов с помощью математических и компьютерных моделей. На основе законов биологической кинетики было построено несколько математических моделей, описывающих экологические цепочки, и с помощью этих моделей были разработаны компьютерные эксперименты. Разработаны математические модели, описывающие зависимость концентрации бактериальной биомассы, субстратов и простейших от времени. С помощью пакета Mathcad были получены и проанализированы графические решения математических моделей.

Были созданы графики состояний экологических цепочек с изменением скорости проникновения питательного субстрата в систему и изучены эти состояния. В среде Mathcad были разработаны математические модели, описывающие взаимную конкуренцию 6 различных бактерий. Установлены параметры, характеризующие концентрацию биомассы каждой бактерии. К этому параметру относятся: постоянная насыщения бактерий, постоянная насыщения простейших, максимальная величина удельной скорости роста бактерий, максимальная величина удельной скорости роста простейших, экономический коэффициент роста простейших. Проанализировано графическое решение математических моделей, характеризующих динамику концентрации биомассы бактерии, и сделан вывод.

Был разработан компьютерный эксперимент, представляющий конкуренцию между видами бактерий. Результаты взаимной конкуренции десяти различных колоний бактерий были получены на основе численного и графического методов. Компьютерная программа составлена в среде Microsoft Visual Basic 6.0.

Ключевые слова: экологические цепочки, математические и компьютерные модели, пакет Mathcad, концентрации бактерий, субстратов и простейших, система «продуцент - консумент».

Б.А. Mukushev¹, S.B. Mukushev¹, A.B. Myrzagalieva², B.A. Prmantayeva³, N.M. Omarov³

¹S. Seifullin Kazakh Agrotechnical University, Astana, Kazakhstan

²Astana International University, Astana, Kazakhstan

³L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

Ecological chains and their mathematical and computer models

Abstract. The article deals with the problem of studying the structures and evolutions of ecological chains at the level of microorganisms using mathematical and computer models. Several mathematical models have been constructed based on the laws of biological kinetics. Computer experiments were developed using these models. Mathematical models describing the dependence of the concentration of bacterial biomass, substrates and protozoa on time have been created. With the help of the Mathcad package, graphical solutions of mathematical models were obtained and analyzed.

Graphs of the states of ecological chains with changes in the rate of penetration of the nutrient substrate into the system were created and these states were studied. Mathematical models describing the mutual competition of 6 different bacteria were developed in Mathcad environment. The parameters

characterizing the biomass concentration of each bacterium were established. This parameter included: saturation constant of bacteria, saturation constant of protozoa, maximum value of specific growth rate of bacteria, maximum value of specific growth rate of protozoa, and economic growth coefficient of protozoa. Graphical solution of mathematical models have been analyzed. These models characterize the dynamics of the concentration of bacterial biomass.

A computer experiment representing competition between bacterial species was developed. The results of mutual competition of ten different bacterial colonies were obtained on the basis of numerical and graphical methods. The software has been compiled in Microsoft Visual Basic 6.0 environment.

Keywords: ecological chains, mathematical and computer models, Mathcad package, bacterial biomass, concentrations of substrates and protozoa, producer - consumer system.

References

1. Elton C.S. The Ecology of Invasions by Animals and Plants (University of Chicago Press, 2000, 196 p.).
2. Pis'man T.I., Bogdanova O.N., Kalambet N.S. Osobennosti vzaimodejstviya smeshanoj kul'tury vodoroslej i bespozvonocnyh v vodnom bioticheskom cikle «producent-konsument», Sibirskij ekologicheskij zhurnal [Features of the interaction of a mixed culture of algae and invertebrates in the aquatic biotic cycle "producer-consumer", Siberian Ecological Journal], 6, 657-662 (2002). [in Russian]
3. Mukushev B.A., Kiyan V.S., Myrzagalieva A.B., Mukushev A.B., Turlybek N.V. Mikroagzalarlardyn populyaciyasyn zertteude model'der adisin koldanu, L.N. Gumilev atyndagy EEU Habarshysy. Biologiyalyk gylymdar seriyasy [Application of the model method in the study of the population of microorganisms, L.N. Herald of Gumilev State University. Biological Sciences Series], 1(138), 6-16 (2022). [in Kazakh]
4. Volterra V. Mathematical Theory of Struggle for Existence (Moscow: Nauka, 1976, 288 p.).
5. Iorgensen S.E. Handbook of environmental Data and Ecological parameters (Pergamon Press, Oxford, 1979, 1162 p.).
6. Pert S.D. Osnovy kul'turovaniya mikroorganizmov i kletok [The basis of culturing of microorganisms and cells] (Moskva, 1978, 331 s.) [Moscow, 1978. - 331 p.]. [in Russian]
7. Vavilin V.A., Vasil'ev V.B. Matematicheskoe modelirovanie processov biologicheskoy ochistki stocnyh vod aktivnym ilom [Mathematical modeling of processes of biological wastewater treatment with activated sludge] (Moskva: Nauka, 1979, 121 s.) [Moscow: Nauka, 1979, 121 p.]. [in Russian]
8. Smagin A.V. i dr. Modelirovanie dinamicheski organicheskogo veshchestva pochv [Modeling of dynamic soil organic matter] (Moskva: Izd-vo MGU, 2001, 120 s.) [Moscow: Izd-vo MSU, 2001, 120 p.]. [in Russian]
9. Kir'yanov D. Mathcad 14 v podlinnike [Mathcad 14 in podlinniki] (Sankt-Peterburg: «BHV-Peterburg», 2007, 682 s.) [St. Petersburg: "BHV-Petersburg", 2007, 682 p.]. [in Russian]
10. Ochkov V. Mathcad 14 dlya studentov, inzhenerov i konstrukturov [Mathcad 14 for students, engineers and designers] (Sankt-Peterburg: «BHV-Peterburg», 2007, 370 s.) [St. Petersburg: "BHV-Petersburg", 2007, 370 p.]. [in Russian]
11. Riznichenko G.YU. Matematicheskie modeli v biofizike i ekologii [Mathematical models in biophysics and ecology] (Moskva-Izhevsk: Institut komp'yuternyh issledovanij, 2003, 184 s.) [Moscow-Izhevsk: Institute of Computer Studies, 2003, 184 p.]. [in Russian]

Авторлар туралы мәліметтер:

Мұқұшев Б.А. – педагогика ғылымдарының докторы, профессор, С. Сейфуллин атындағы Қазақ агротехникалық университеті, Астана, Қазақстан.

Мұқушев С.Б. – педагогика ғылымдарының кандидаты, аға оқытушы, С. Сейфуллин атындағы Қазақ агротехникалық университеті, Астана, Қазақстан.

Мырзағалиева А.Б. – биология ғылымдарының докторы, профессор, Астана халықаралық университеті, Астана, Қазақстан.

Прмантаева Б.А. – физика-математика ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, Сапаны бағалау орталығының басшысы, Л.Н. Гумилев атындағы Евразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

Омарова Н.М. – химия ғылымдарының кандидаты, доцент, Л.Н. Гумилева атындағы Евразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан.

Mukushev B.A. – Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Saken Seifullin Kazakh Agrotechnical University, Astana, Kazakhstan.

Mukushev S.B. – Candidate of Pedagogical Sciences, Senior Lecturer, Saken Seifullin Kazakh Agrotechnical University, Astana, Kazakhstan.

Myrzagaliyeva A.B. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Astana International University, Astana, Kazakhstan.

Prmantayeva B.A. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Head of the Center for Quality Assessment, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan.

Omarova N.M. – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan.

А.Н. Аралбаев¹, З.Ж. Сейдахметова^{1*}, Н.К. Аралбай²¹Алматы технологиялық университеті, Алматы, Қазақстан²С. Сейфуллин атындағы агротехникалық университеті, Астана, Қазақстан

*Байланыс үшін автор: s.zaure@bk.ru

Шығыс майракебісі өсімдігінің тамырларының тағамдық шикізат ретінде пайдалану перспективасын бағалау

Аңдатпа. Мақалада жабайы табиғи ортада кездесетін өсімдік Шығыс майракебісі тамырларын тағам өнеркәсібінде шикізат ретінде пайдалану үшін перспективалылығын зерттеу мәселесі қаралады. Тамақтану тәртібі және тұтынылатын азықтың сапалы болуы қандай да болсын мемлекет халқының әл-ауқатының көрсеткіші бола алады. Экологиялық тұрғыдан таза, тағамдық құндылығы жоғары, әрі дәруменді-минералды құрамы толысқан тағамдардың кең ассортиментінің қолжетімділігі елдің тағамдық қауіпсіздігінің негізгі құрамдас бөлігі деп қарауға болады. Сол себепті жергілікті өсімдік жамылғысының шикізат ретіндегі ролін зерттеу, тек ғылыми тұрғыдан ғана емес, тағамдық қауіпсіздікті қамтамасыз ету жолындағы стратегиялық маңызы зор мәселе.

Қазақстан территориясында ондаған мыңнан аса өсімдік түрі өседі, олардың басым көпшілігі адам игілігіне пайдалану үшін талай зерттеулерді қажет етеді. Қырыққабат тұқымдасына жататын өсімдіктердің көбісі адам шаруашылығындағы орны ерекше, бұл тұқымдасқа жататын түрлі өкілдерін әр елдерде мал азықтық, техникалық, омарталық, тағамдық және декоративті ресурс деп бағалайды. Алайда бұл өсімдіктің биоактивті заттардың көзі және кей елдерде жас өркедері мен жапырақтарын тағам ретінде пайдаланатындығы туралы мәліметтер бар. Жасалған зерттеулер көрсеткендей, Шығыс майракебісі өсімдігі айтарлықтай биологиялық және тағамдық құндылыққа ие болады. Оның тамырынан бірталай мөлшерде көмірсулар мен минералды заттар анықталды. Демек, аталған табиғи шикізат болашақта жаңа тағам түрлері мен тағамдық қоспаларды жасап шығаруға перспективті болып табылады деген қорытындыға келеміз. Сонымен бірге, Шығыс майракебісі тамырларының балғындығы мен құндылығын -18°C температурада 3 айға дейін сақтауға болатыны анықталды.

Түйін сөздер: табиғи өсімдік шикізаты, биологиялық және тағамдық құндылық, Шығыс майракебісі.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-66-80

Кіріспе

Бүкіл әлем елдерінде азық-түлік қауіпсіздігі ұлттық қауіпсіздіктің негізі және жергілікті экономиканы дамытудың маңызды бағыттарының бірі болып табылады. БҰҰ әзірлеген адам қауіпсіздігі тұжырымдамасында қауіпсіздіктің 8 категориясы нақты көрсетілген, оның ішінде азық-түлік қауіпсіздігі ерекше аталып өтеді. Қазақстандағы азық-түлік қауіпсіздігінің теориялық негіздері 2001 жылғы 19 қаңтардағы "Астық туралы" ҚР Заңында және Қазақстан Республикасының 2003-2005 жылдарға арналған мемлекеттік аграрлық азық-түлік бағдарламасында келтірілген. Азық - түлік қауіпсіздігі – ұлттық экономикалық қауіпсіздік концепциясының бір бөлігі, оның мәні адамдар мен қоғамның шұғыл қажеттіліктерін барынша қанағаттандыруға және жеткілікті мемлекеттік резервтерге ие болуға мүмкіндік беретін экономикалық өсу деңгейі мен сапасын қамтамасыз ету болып табылады[1,2].

Адам денсаулығына 4 негізгі фактор: өмір салты – 50%, экология – 20%, генетика – 20%, медицина – 10% әсер ететіндігі белгілі. Егер генетика мен медициналық қамсыздандыру факторларын есепке алмаса, онда адам денсаулығының 70% - ы өмір салты мен экологиялық факторларға, яғни тамақтануына тікелей байланысты [3]. Қазіргі уақытта бүкіл әлемде азық-

түліктің іс жүзіндегі қол жетімділігімен қатар, тамақ өнімдерінің сапа және қауіпсіздік стандарттарына сәйкес болуы бірінші кезектегі проблемалар қатарына жатады. Соңғы уақытта экологиялық тұрғыдан таза (органикалық) азық-түлік өнімдер әлемдік нарықта кең сұранысқа ие болды [4-5]. Қазақстанның өзінің жер алқаптарының кеңдігі және қолайлы климаты арқасында бұл мәселені шешуде жетекші рөлдегі елдердің қатарына қосылуға мүмкіндігі бар.

Онымен қоса, бүгінгі таңда әлем бойынша тағам өнеркәсібінде байқалып отырған тенденция - синтетикалық қоспалардан бас тартып, табиғи ингредиенттермен алмастыру болып келеді, демек күннен күнге жоғары эффективті табиғи қосылыстарға қажеттілік артып отыр. Өсімдік негізіндегі тағам өнімдері адам ағзасына керекті қосылыстардың физиологиялық қажеттілігін өтеп, тағам құндылығын арттырады. Соған орай, дәстүрден тыс жабайы табиғатта кездесетін және болашақта тағам өндірісі үшін ресурстар көзін арттыратын өсімдіктерді шикізат ретінде пайдалана отырып тағам өнімдерін жасап шығаруға көп көңіл бөлінуде. Дәстүрден тыс шикізатты өнімнің жаңа түрлерін өндіруде пайдалану арқылы шикізат құрамындағы белоктар, минералды заттар және дәрумендер, тағамдық талшықтар есебінен оның тағамдық құндылығын, арттырып қана қоймай, сондай ақ өнімнің өзіндік бағасын біршама арзандатуға болады [6].

Мәдени өсімдіктердің және олардың табиғаттағы туыстас түрлерінің қоры өсімдіктердің биоалуанұрлділігінің маңызды компонентіне жатады. Себебі олардың тағам өндірісі үшін және экологиялық тұрғыдан қауіпсіз ауыл шаруашылығының тұрақты дамуын, өнеркәсіпті шикізатпен қамтамасыз етуде іс жүзіндегі нақты және потенциалды құндылығы жоғары. Соған орай, мәдени өсімдіктер мен олардың жабайы туыстарының ресурстық қорын пайдалану, жинау, сақтау және зерттеу – ұлттық, азықтық, биоресурстық және экологиялық қауіпсіздік проблемаларымен тікелей байланысы бар мемлекет деңгейіндегі стратегиялық маңызы зор мәселе[7].

Қазіргі кезде өсімдік ресурстарының жалпы генофондының 30 % ғана пайдаланылады. Табиғи шикізаттың қалған бөлігі аз зерттелген және кездесу аумағы мен өңдеу технологиясына қатысты өсімдіктердің химиялық құрамы жайлы жүйелі мәліметтердің болмауы салдарынан қолданыс таппай келеді[8].

Бірқатар мәлімет бойынша Қазақстан флорасы 13 мыңнан астам түрді қамтиды, оның ішінде 5754 – тен астамы жоғары түтікті өсімдіктер, 5000 – ға жуық саңырауқұлақтар, 485 – қыналар, 2000 – нан астамы балдырлар, 500 – ге жуық түр мүк тәрізділерге жатады [9]. Қазақстанның табиғи флорасы шаруашылық маңызы бар өсімдік түрлеріне бай [10]. Шығыс Қазақстан аумвғында ғана табиғи флора құрамында жабайы табиғатта өсетін, тамаққа жарамды өсімдіктердің 189 түрі анықталды [11]. Демек, Қазақстанның халқын құнды азық-түлік ресурстарымен қамтамасыз етуде әлеуеті жоғары деп қорытынды жасауға болады. Бүгінгі таңда жабайы табиғатта кездесетін өсімдіктерді потенциалды азық-түлік шикізаты ретінде зерттеу дұрыс тамақтануды қамтамасыз етудегі стратегиялық маңызды міндет болып табылады

Перспективті өсімдіктердің бірі шығыс майракебісі. Шығыс майракебісі (*Bunias orientalis* L.) - қырыққабаттар *Brassicaceae* Burnett (*Cruciferae* Juss. nom. altern.) тұқымдасына жататын шөптесін көпжылдық өсімдік. *Bunias* туысына жататын 6 өсімдік түрі Еуропа, Жерорта және Азия территориясында таралған. Шығыс майракебісі ареалы ауқымды және өсудің экологиялық-фитоценологиялық амплитудасы кең өсімдік. Ол орман және далалы аймақтарға бейімделген, ормандарда және орман алаңқайларында, орман жиектерінде түрлі топырақ түрлерінде, ылғалы мол және құрғақ шалғындықтарда, сортаң жерлерде, батпақтарда, бұталар арасында, тау бөктерлерінде теңіз деңгейінен 2500 м биіктікте кездеседі.[12-14]

Соңғы жылдары әртүрлі табиғи-климаттық жағдайларда жүргізілген зерттеулер бойынша Шығыс майракебісі малазықтық, тамақ, фармацевтика, омарталық, фитопатогендерге қарсы және фитомелиоративті мақсатта пайдаланылатын әмбебап дақылдарға жатады [15-20]. Аталған өсімдіктің шаруашылық үшін маңызыды белгілерінің қатарына аязға төзімділігі, ерте көктемде және ұзақ уақыт бойы гүлдеуі, тез өсуі, аурулар мен зиянкестерге төзімділігі, ұзақ уақыт бойы

өнімділігін жоғалтпауы, тұқымдар мен фитомассаны көп мөлшерде беру қасиеті, азықтық құндылығы, топырақ талғамайтындығын айтуға болады. Шығыс майракебісі жемістерінің тез пісуі және тұрақты жоғары деңгейлі өнімділігімен ерекшеленеді [21-22]. Өсімдік 2-ші жылы өте шапшаң өсу қарқынымен және вегетативті массаның тез қалыптасуымен сипатталады. Дақылдың азықтық құндылығы – 1 кг массаға шаққанда 0,14 азықтық бірлік, 23,4 г протеин, 4,3 г кальций, 0,6 г фосфор, 40 г каротинді құрайды. Сонымен протеин құрамы бойынша Шығыс майракебісі өсімдігін бұршақтұқымдас өсімдіктермен бара бар деуге болады [23]. Шығыс майракебісі өсімдігін зерттеуге арналған шетелдік зерттеушілердің көптеген еңбектері экологиялық бағытқа ие, онда атаулы өсімдік жоғары инвазивті түр ретінде сипатталады, дегенмен жемшөп пен омарталық маңызы бар дақылдар ретінде өсіру үшін жоғары әлеуетке ие деп көрсетілген [18, 13].

Шығыс майракебісі туысына жататын өсімдіктердің бойында биоактивті заттардың жинақталуын зерттеуге бағытталған еңбектерде олардың жоғары антиоксидантты және бос радикалдарды бейтараптайтын қасиеттері көрсетіледі, демек атаулы шикізат түрін дәрілік мақсатта пайдалануға толық негіздеме бар [24-26].

Қазақстан ғалымдарының зерттеулері шығыс майракебісі өсімдігін негізінен мал азықтық дақыл ретінде қолданысқа енгізу мәселесінің перспективаларын қарастыруға бағытталған [27-28].

Біздің зерттеулеріміздің мақсаты шығыс майракебісі өсімдігінің тамырларының химиялық құрамы мен тағамдық құндылығын бағалау болды.

Материалдары мен зерттеу әдістері

Қойылған мақсаттарға сай зерттеу нысанының тағамдық құндылығын бағалау үшін физико-химиялық көрсеткіштер, минералды элементтер және суда еритін дәрумендерінің мөлшері анықталды. Зерттеулер жүргізу үшін өсімдік тамырлары Алтай тауларының экологиялық таза аймақтарында жиналып алынды.

Тәжірибелер жасауда жаңадан жиналған шикізат және -4°C температурада 6 ай бойы сақталған тамырлар қолданылды. Аталған параметрлер 1, 3 және 6 ай аралығында сақталған шикізат бойынан анықталды. Физико-химиялық көрсеткіштерді айқындауда келесі әдістер пайдаланылды: майлардың массалық үлесі МемСт 29033-91[29] бойынша, ақуыздардың массалық үлесі МемСт 10846-91[30] бойынша, көмірсулардың массалық үлесі перманганометриялық әдіспен, күлділігі массалық үлесі МемСт 25555.4-91[31] бойынша, құрғақ заттар мен ылғалдылығы МемСт 28561-90 [32] бойынша, кальций, магний, натрий сияқты элемент мөлшерін МемСт Р 51429-99[33] бойынша, фосфор концентрациясын МемСт 30615-99[34] бойынша, мырыш пен селен МемСт33824-2016[35] және МемСт 20996.1-2014[36] бойынша, суда еритін дәрумендерді М-04-41-2005[37] әдістемелерінің көмегімен анықталды.

Алынған нәтижелер Microsoft Excel бағдарламасын қолдана отырып, параметрлердің арифметикалық орташа мәні, квадраттық ауытқу мәнін, арифметикалық орташа мәнінің қателігі есептелді. Көрсеткіштердің тіркелген өзгерістері Фишер-Стьюдент критерийін ескере отырып $p \leq 0.05$ болғанда сенімді деп есептелді.

Нәтижелер және талқылау

Өсімдік шикізатының физико-химиялық көрсеткіштерін зерттеу нәтижелері 1-ші кестеде көрсетілген. Кестеден көрініп отырғандай, балғын шикізаттың тағамдық құндылығы айтарлықтай жоғары деңгейде болады. Оның құрамындағы құрғақ заттардың мөлшері 13,5% болса, ылғал мөлшері 88,2% құрайды, яғни майракебіс тамырларын сақтау тәртібі дұрыс болмаса, микробиологиялық зақымдалуға бейім тұратын, ылғалдылығы жоғары шикізат түріне жатқызуға болады. 30, 90, 180 күн бойы сақталған шикізаттардың ылғалдылығының 2%, 4,5%

және 7% төмендегендігі байқалды. Жеміс-көкөністерді орамасыз төмен температурада қатырған жағдайда судың біраз бөлігі шикізат бетінен буланады, ал өнім ішіндегі су сублимацияға ұшырайды, нәтижесінде өнім не шикізат кеберсіп кетеді [38]. Сонымен шикізатты -18 °С сақтау арқылы оның балғындығы 90 күнге дейін жақсы сақталатыны анықталды, алайда 180 күнге дейін сақталған өнімнің де сапасы көп жоғалмайтыны анық.

Ақуыздың жалпы құрғақ затқа шаққандағы массалық үлесін анықтау кезінде, Шығыс майракебісі тамырларының ақуыз мөлшері елеулі дәрежеде болмайтындығы айқындалды, өсімдік тамырларын құрамындағы белок мөлшері бойынша шпинат, аскөк және кейбір жеуге жарайтын саңырауқұлақ түрлерімен тең түседі деп айтса болады [39]. Сақтау кезінде белок мөлшері көп өзгерген жоқ.

Кесте 1

Шығыс майракебісінің физико-химиялық көрсеткіші

Сақтау режимі / Көрсеткіштер	Жаңадан жиналған шикізат	30 күн	90 күн	180 күн
Құрғақ заттар мөлшері, %	13,5±0,59	15,2±0,42	16,38±0,24	17,9±0,25
Ылғалдылығы, %	87,6±2,5	85,9±1,8	83,63±1,16	81,5±2,1
Ақуыздың массалық үлесі, %	3,3±0,02	3,2±0,04	3,26±0,05	3,3±0,008
Майлардың массалық үлесі, %	0,75±0,004	0,68±0,001	0,66±0,008	0,64±0,011
Көмірсулардың массалық үлесі, %	11,5±0,4	11,3±0,09	11,07±0,14	10,2±0,25
Күлділігі, %	1,9±0,01	1,88±0,008	1,89±0,01	1,87±0,075

Өсімдік шикізатының бойында майлардың жиналу ерекшелігін зерделеу нәтижесінде Шығыс майракебісі тамырларында көптеген жеміс пен көкөністер сияқты майлы заттары көп болмайтыны анықталды. Анықталған май мөлшері сақтау барысында айтарлықтай өзгермегенін байқаймыз. Бірақ бұны шикізат бойындағы ылғалдылықтың төмендеп, құрғақ заттар үлесінің артуымен түсіндірсе болады.

Көмірсулардың массалық үлесін анықтау барысында, шығыс майракебісі тамырының құрамында елеулі мөлшерде қанттардың жинақталатыны белгілі болды. Оның мөлшері бірқатар жемістер мен көкөністерге бара бар болып шықты [40]. Бір ай көлемінде сақтау кезінде олардың мөлшерінің айтарлықтай өзгере қоймайтындығы анықталды, бірақ 3 ай сақталған үлгіде қант мөлшері бастапқыға қарағанда 4% азайған. 6 айға дейін сақталатын шикізатта қант мөлшері 12% дейін төмендеген. Бұл жағдайды биохимиялық тұрғыдан түсіндірсе, өсімдік клеткасы температураның төмендеуіне тыныс алу қарқындылығының жиілеуі арқылы жауап беріп, бейімделу процессін қосады. Өз кезегінде, клетканың тыныс алу жағдайында ең алдымен қарапайым қанттар ыдырайтындықтан, моносахаридтер мөлшері күрт азаяды. Сонымен, өнімнің ылғалдылығы жоғары болған кезде ферментативті гидролиз процессі орын алды. Көмірсулардың сақтау кезінде өзгеру сипаты олардың бастапқыдағы құрамына байланысты. Мәселен, қатыру кезінде жоғары молекулалық қанттардың агрегацияға ұшырау және крахмалға бай жүйелерде суды сіңіру қабілетінің төмендеуі жайлы мәліметтер бар [41-42].

Тағамдық шикізаттың күлділігі жанамалай оның бойындағы минералды элементтердің жалпы мөлшерін анықтауға көмектеседі. Көп жағдайда тағам өнімдерінің күлділігі 5% аспайды [43]. Шығыс майракебісі тамырларының күлділігі жалпы құрғақ заттың 1,9% құрайды және сақтау барысында өзгеріссіз болады.

Тағам өнімдерінде минералды заттар мөлшері бастапқы шикізатына және өңдеу технологиясына байланысты. Орта есеппен тағам өнімдерінде 1% жуық минералды заттар болады (0,7-1,5%). Өсімдік текті тағамдарда олар дайындау барысында қалдық заттармен бірге алынып тасталынады, сондай-ақ технологиясына қарай жылумен өңдеу кезінде 5-30 % минералды зат жойылуы мүмкін [43].

Зерттеу жұмыстары барысында кальций, натрий, магний, фосфор сияқты макроэлементтердің және селен мен мырыш сияқты микроэлементтердің мөлшері анықталды. Зерттеу нәтижелері 2-ші кестеде келтірілген. Кестеден көрініп тұрғандай, сақтау барысында минералды заттардың концентрацияларының өзгеруі байқалған жоқ.

Кесте 2

Шығыс майракебісінің минералды құрамы

Сақтау режимі / Көрсеткіштер	Жаңадан жиналған шикізат	30 күн	90 күн	180 күн
Кальций, мг/100 г	112,3±2,85	111,2±3,1	110,7±3,32	110,1±2,8
Фосфор, мг/100 г	77,8±1,85	76±2,8	76,57±2,06	77±3,1
Натрий, мг/100 г	33,2±1,01	32±0,95	31,04±0,93	32,7±0,87
Магний, мг/100 г	39,5±1,85	38,0±1,4	38,56±0,57	37,9±1,6
Мырыш, мг/100 г	1,2±0,04	0,9±0,03	0,95±0,02	1,1±0,05
Селен, мкг/100 г	0,8±0,02	0,7±0,02	0,76±0,01	0,81±0,03

Кальций – организмнің қалыпты жұмыс жасауында аса маңызды нутриент болып табылады. Кальцийдің ағза үшін қажеттілігі тәулігіне 1200 мг құрайды [44-45]. Шығыс майракебісі тамырларында кальцийдің айтарлықтай мөлшері анықталды, ол кейбір сүт өнімдеріне қарағанда асып түседі және күнделікті қажеттіліктің шамамен 11% құрайды.

Фосфор – адам ағзасы үшін маңызды элементтердің бірі. Ол фосфат түрінде көптеген физиологиялық процестерге қатысады, ағзадағы қышқыл-негізді тепе-теңдікті реттеуге қатысады. Фосфор сүйектер мен тістердің минералдануы үшін қажет, сонымен бірге бұл элемент фосфолипидтердің, нуклеотидтердің және нуклеин қышқылдарының құрамына кіреді. Ересектер үшін фосфорға деген физиологиялық қажеттілік тәулігіне 800 мг құрайды [46]. Зерттеу барысында шығыс майракебісі тамырларындағы осы элементтің мөлшері брюссель орамжапырағы, кресс-салат, ақжелкен және т.с.с. жапырақты көкөністердің кейбір түрлеріндегі фосфор мөлшеріне дерліктей тең екендігі анықталды.

Натрий – қанның қалыпты буферлігін қамтамасыз етуге, қан қысымын реттеуге, су алмасуына қатысатын маңызды жасушааралық және жасушаішілік элемент. Шығыс майракебісі тамырларында бұл микроэлемент мөлшері басқа көкөністермен салыстырғанда оның деңгейі кейбір түрлерінен жоғары болып шықты.

Магний барлық жасушалар мен ұлпалардың қызметіндегі маңызды элемент болып табылады, басқа элементтермен бірге организмнің сұйық орталарының иондық тепе-теңдігін сақтауға қатысады; фосфор мен көмірсулар алмасуына қатысатын ферменттердің құрамына кіреді; плазма мен сүйектердің фосфатазасын белсендіреді және сигналдың нейрохимиялық

жолмен берілу және бұлшықет қозғыштығы процестерін реттеуге қатысады. Магний ақуыз бен нуклеин қышқылдарының синтезделу үрдістеріне, ақуыздар, майлар мен көмірсулардың алмасуына қатысады [47]. Магний құрамы бойынша майракебіс тамыры бірқатар өнімдерден айтарлықтай мөлшерімен ерекшеленеді. Алынған нәтижелерді әдеби дереккөздердегі мәліметтермен салыстырған кезде майракебіс тамыры магний мөлшері көрсеткіші бойынша жасыл бұршақ, жүгері, балдыркөк және т.б. өнімдермен [47] бірқатарда тұруы мүмкін деп қорытынды жасауға болады

Мырыш барлық тірі организмдер тіршілігі үшін маңызы зор элемент. Мырыштың ағза үшін мәні – мырыш 40 түрлі ферменттің құрамдас бөлігі және де ағзадағы мырыштың жетіспеушілігін биоқоспалардың көмегімен толықтыру оңай емес. Атаулы элемент табиғи сіңімді қосылыс түрінде тек қана тағамда кездеседі [48]. Зерттеулер көрсеткендей шығыс майракебісі тамырларында мырыш мөлшері елеулі дәрежеде болмайды

Майракебісі тамырларының бойында селен микроэлементі де зерттелді. Селенге деген адам ағзасының қажеттілігі тәулігіне 70-100 мкг құрайды [50]. Зерттеу нәтижелеріне назар салса, шығыс майракебісі тамырларының құрамында селен микроэлементі аздаған мөлшерде жиналатыны және селен құрамы бойынша сельдерей, зімбір тамыры және самырсын жаңғағымен теңдесетіні анықталды.

Тағам өнімдерінде дәрумендер мен дәрументәріздес заттардың болуы оның биологиялық құндылығына әсер етеді. Зерттеу барысында шикізаттың құрамында В тобының дәрумендері және С дәруменінің мөлшері анықталды (кесте 3).

Тәжірибелер нәтижелерінен көрінгендей, шығыс майракебісі тамырларында В тобының дәрумендері және аскорбин қышқылы айтарлықтай көп мөлшерде жиналмайды. Майракебіс тамырларындағы С дәруменінің концентрациясы кейбір цитрусты жемістермен (лимон және грейпфрут) асып түседі.

Кесте 3

Шығыс майракебісінің дәрумендік құрамы

Сақтау режимі / Көрсеткіштер	Жаңадан жиналған шикізат	30 күн	90 күн	180 күн
В ₁ (тиаминхлорид) мг/100г	0,2±0,003	0,17±0,004	0,106±0,021	0,085±0,03
В ₂ (рибофлавин) мг/100г	0,25±0,006	0,185±0,04	0,166±0,07	0,121±0,004
В ₆ (пиридоксин) мг/100г	0,28±0,05	0,21±0,03	0,181±0,036	0,112±0,019
С (аскорбин қышқылы) мг/100г	47,0±2,0	43,2±1,8	34,9±1,5	28,5±1,1

Сақтау кезінде дәрумендер мөлшерінің біршама төмендегендігі байқалады. 1 ай сақталған шикізатта В₁ дәруменінің мөлшері 15%, В₂ және В₆ дәрумендерідері 25 % және С дәруменінің мөлшері 8% төмендегені анықталды. 3 айдан кейінгі сараптама нәтижесі бойынша атаулы дәрумендердің ыдырау қарқыны В₁, В₂, В₆ және С дәрумені үшін балғын шикізатпен салыстырғанда 47%, 35% және 28% құрады. 6 айдан кейін дәрумендердің мөлшері 2 есе кемігені белгілі болды.

Қорытынды

Жасалған зерттеулердің нәтижелеріне сүйене отырып, шығыс майракебісі тамырларының көмірсулар мен минералдардың көзі ретіндегі маңызды тағамдық және биологиялық құндылығы туралы қорытынды жасауға болады. Сонымен табиғатта өсетін шикізаттың бұл түрін тамақ өнімдері мен биоактивті тағамдық қоспаларды жасап шығуда перспективалы етеді. Зерттеу барысында осы шикізаттың дәрумендік белсенділігі мен балғындығын сақтау үшін 3 айдан аспайтын уақыт ішінде -18°C температуралық режимде ұстау орындылығы туралы қорытынды жасалды.

Әдебиеттер тізімі

1. Улаков С.Н. Продовольственная безопасность как экономическая категория и её роль в обеспечении национальной безопасности // Вестник КарГУ. – 2010. – №1. – Т. 27. – С. 32-39.
2. Дуламбаева Р., Темирбекова А. Актуальные аспекты государственной политики обеспечения продовольственной безопасности // Мемлекеттік басқару және мемлекеттік қызмет. – 2020. – №2. – Т. 73. – С. 28-35.
3. Cena H., Calder P.C. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease // Nutrients. – 2020. – No. 12. – Vol. 2. – P. 334. DOI: 10.3390/nu12020334.
4. Fung F., Wang H.S., Menon S., Food safety in the 21st century// Biomedical Journal. – 2018. – No. 2. – Vol. 41. – P. 88-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.03.003>.
5. Niggli U. Sustainability of organic food production: challenges and innovations // Conference on 'Sustainable diet and food security' Symposium 2: Food production system Proceedings of the Nutrition Society. – 2015. – Vol. 74. – P. 83-88.
6. Губаненко Г.А. Формирование качества мучных кондитерских изделий на основе комплексного исследования нетрадиционных видов растительного сырья Красноярского края: диссертация на соискание степени д.т.н.: защищена 16.10.2015. – Кемерово, 2015 – 458 с.
7. Дзюбенко Н.И. Вавиловская стратегия пополнения, сохранения и рационального использования генетических ресурсов культурных растений и их диких родичей // Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции. – 2012. – Т. 169. – С. 309.
8. Акимбекова Г.У., Никитина Г.А. Приоритетные направления развития агропромышленного комплекса Казахстана // Проблемы агрорынка. – 2020. – №4. – С. 13-23.
9. Четвертый национальный доклад Республики Казахстан о биологическом разнообразии. – Астана, 2009.
10. Гемеджиева Н.Г., Токенова А.М., Фризен Н.В. Обзор современного состояния и перспективы изучения казахстанских видов рода *Allium* L. // Проблемы ботаники Южной Сибири и Монголии. – 2021. – Т. 20. – №1. – С. 97-101.
11. Сулейменов А.Н., Аралбаев А.Н. О витаминно-сахароносных пищепригодных растениях Восточного Казахстана // Известия ВУЗов Кыргызстана. – 2017. – №3. – С. 41-47.
12. Oliver B. W., Lars O. B., Espen G., Inger S. F. Sprouting Dynamics of *Bunias Orientalis* // Journal of Plant Diseases and Protection. – 2015. – Vol. 122(2). – P. 141-49.
13. Birnbaum C. Invasive Alien Species Fact Sheet. [Electronic resource] – URL: https://www.nobanis.org/globalassets/speciesinfo/b/bunias-orientalis/bunias_orientalis.pdf (Accessed: 20.04.2022).
14. Corli A., Walter J., Sheppard C.S. Invasion Success of *Bunias orientalis* (Warty Cabbage) in Grasslands: A Mesocosm Experiment on the Role of Hydrological Stress and Disturbance // Front. Ecol. Evol. – 2021. – Vol. 9. – P. 625587. DOI: 10.3389/fevo.2021.625587.

15. Михович Ж.Э., Пунегов В.В., Зайнуллина К.С., Рубан Г.А. Распределение пула флавонолов в надземной массе свербиги восточной (*Bunias orientalis* L.) при выращивании на Севере // Самарский научный вестник. – 2018. – Т. 7. – №2. – С. 87-90.
16. Михович Ж.Э., Рубан Г.А., Зайнуллина К.С. Посевные качества и урожайность семян свербиги восточной при выращивании в подзоне средней тайги Республики Коми // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2016. – №1. – С. 7-11.
17. Аветисян А.Т. Продуктивность бобовых многолетних трав и свербиги восточной (*Bunias orientalis* L.) в Красноярской лесостепи // Вестник КрасГАУ. – 2011. – №7. – С. 81-85.
18. Schürkens S., Chittka L. The significance of the invasive crucifer species *Bunias orientalis* (Brassicaceae) as a nectar source for central European insects // *Entomologia Generalis*. – 2001. – Vol. 25. – P. 115-120.
19. Harvey J.A., Biere A., Fortuna T. et al. Ecological fits, mis-fits and lotteries involving insect herbivores on the invasive plant, *Bunias orientalis* // *Biol Invasions*. – 2010. – Vol. 12. – P. 3045-3059. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10530-010-9696-9>.
20. Denisow B., Masierowska M., Antoń S. Floral nectar production and carbohydrate composition and the structure of receptacular nectaries in the invasive plant *Bunias orientalis* L. (Brassicaceae) // *Protoplasma*. – 2016. – Vol. 253(6). –1489-1501. DOI: [10.1007/s00709-015-0902-6](https://doi.org/10.1007/s00709-015-0902-6).
21. Binama B., Müller C., Differences in functional traits among distinct populations of the plant invader *Bunias orientalis* // *Journal of Plant Ecology*. – 2022. – Vol. 15(3). – P. 524-537. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpe/rtac004>.
22. Toensmeier E. The Carbon Farming Solution. A Global Toolkit of Perennial Crops and Regenerative Agriculture Practices for Climate Change Mitigation and Food Security. – Chelsea: Green Publishing Co., 2016. – 521 p.
23. Vergun O., Rakhmetov Dzh., Shymanska O., Rakhmetova S., Bondarchuk O., Fishchenko V. Morphometric and biochemical features of different *Bunias orientalis* L. genotypes in the M. M. Gryshko National Botanical Garden of the NAS of Ukraine// *Plant varieties studying and protection*. – 2021. – Vol. 17. – P. 66-72. DOI: [10.21498/2518-1017.17.1.2021.228213](https://doi.org/10.21498/2518-1017.17.1.2021.228213).
24. Михович Ж.Э., Пунегов В.В., Груздев И.В., Рубан Г.А., Зайнуллина К.С. Биохимическая характеристика растений свербиги восточной (*Bunias orientalis* L.) при культивировании на севере // *Известия Самарского научного центра РАН*. – 2017. – №2-3. – С. 478-481.
25. Vergun O., Kačaniová M., Rakhmetov D., Shymanska O., Bondarchuk O., Brindza J., Ivanišová, E. Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Bunias orientalis* L. and *Scorzonera hispanica* L. Ethanol Extracts // *Agrobiodiversity for Improving Nutrition, Health and Life Quality*. – 2018. – No. 2. – P. 29-38. DOI: <https://doi.org/10.15414/agrobiodiversity.2018.2585-8246.029-038>.
26. Blažević I., Đulović A., ČikešČulić V., Burčul F., Ljubenković I., Ruščić M., Generalić Mekinić I. *Bunias erucago* L.: Glucosinolate Profile and *In Vitro* Biological Potential // *Molecules*. – 2019. – No. 24. – Vol. 4. – P. 741-752. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24040741>.
27. Глазочкина Н.В. Возделывание свербиги восточной на корм в умеренно-засушливой степи Северного Казахстана // *Вестник Курганской ГСХА*. – 2015. – №3. – Т. 15. – С. 10-13.
28. Малицкая Н.В. Возделывание и использование нетрадиционных кормовых культур в умеренно засушливой степи Северного Казахстана // *Вестник КрасГАУ*. – 2015. – №7. – С. 148-153.
29. ГОСТ 29033-91. Зерно и продукты его переработки. Метод определения жира. – Москва: Издательство стандартов, 1992.
30. ГОСТ 10846-91. Зерно и продукты его переработки. Метод определения белка. (Издание с поправкой) - Взамен ГОСТ 10846-74; Введен 1993-06-01. – Москва: Стандартинформ, 2009.
31. ГОСТ 25555.4-91. Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения золы и щелочности общей и водорастворимой золы. Овощи сушеные. Технические условия. Методы анализа: Сборник национальных стандартов. – Москва: Стандартинформ, 2011.

32. ГОСТ 28561-90. Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения сухих веществ или влаги. Овощи сушеные. Технические условия. Методы анализа: Сборник национальных стандартов. – Москва: Стандартинформ, 2011.
33. ГОСТ Р 51429-99. Соки фруктовые и овощные. Метод определения содержания натрия, калия, кальция и магния с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии. Соки. Технические условия. Методы анализа: Сб. ГОСТов. – Москва: Стандартинформ, 2010.
34. ГОСТ 30615-99. Сырье и продукты пищевые. Метод определения фосфора. Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. – Минск: БелГИСС, 2002.
35. ГОСТ 33824-2016. Продукты пищевые и продовольственное сырье. Инверсионно-вольтамперометрический метод определения содержания токсичных элементов (кадмия, свинца, меди и цинка). – Москва: Стандартинформ, 2016.
36. ГОСТ 20996.1-2014. СЕЛЕН ТЕХНИЧЕСКИЙ. Методы определения селена. – Москва: Стандартинформ, 2015.
37. М-04-41-2005. Методика выполнения измерений массовой доли свободных форм водорастворимых витаминов в пробах премиксов, витаминных добавок, концентратов и смесей методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель-105». – Санкт-Петербург: Люмэкс, 2006. – 31 с.
38. Типсина Н.Н., Гречишникова Н.А. Влияние заморозков на физико-химические показатели ягод крыжовника // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2015. – № 10. – С. 121-125.
39. Каплун Е.А., Шестопалова А.В., Золотухина Е.А., Афанасьева Т.В. Белковый состав различных продуктов питания // Science Rise. – 2017. – Т. 5. – № 1 (34). – С. 6-10.
40. Ягодин Б.А., Жуков Ю.П., Кобзаренко В.И. Агрохимия. – Москва: Колос, 2002. – 584 с.
41. Куцакова В.Е., Бараненко А.В., Бурова Т.Е., Кременевская М.И. Холодильная технология пищевых продуктов. Часть III. Биохимические и физико-химические основы. – Санкт-Петербург: ГИОРД, 2011. – 272 с.
42. Иванова Н.В. Современные способы обработки и хранения продуктов: учебно-методическое пособие. – Петропавловск: СКГУ им. М. Козыбаева, 2015. – 120 с.
43. Гамаюрова В.С., Ржечицкая Л.Э. Пищевая химия: учебник для студентов вузов. – Москва: «КДУ», «Добросвет», 2018. – 496 с.
44. Мартинчик А.Н., Кешабянц Э.Э., Камбаров А.О., Пескова Е.В., Брянцева С.А., Базарова Л.Б., Семенова Я.А. Кальций в рационе детей дошкольного и школьного возраста: основные пищевые источники и факторы, влияющие на потребление // Вопросы питания. – 2018. – Том 7. – №2. – С. 24-33.
45. Гаризан И.В., Бигаева И.М. Определение кальция в пищевых продуктах // Международный студенческий научный Вестник. – 2016. – № 3-3. – С. 448-449.
46. Зайцева Ю.А. Фосфор. Его роль в жизни человека, химический состав и норма в крови // Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции «Перспективные научные исследования: опыт, проблемы и перспективы развития». – Уфа, 2019. – С. 23-26.
47. Григус Я.И., Михайлова О.Д., Горбунов А.Ю., Вахрушев Я.М. Значение магния в физиологии и патологии органов пищеварения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №6. – С. 89-94.
48. Сальникова Е.В. Цинк - эссенциальный микроэлемент (обзор) // Вестник ОГУ. – 2012. – №10. – С. 170-172.
49. Новиков В.С., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Функциональное питание человека при экстремальных воздействиях. – Санкт-Петербург: Политехника-принт, 2017. – 346 с.

А.Н. Аралбаев¹, З.Ж. Сейдахметова¹, Н.К. Аралбай²

¹Алматинский технологический университет, Алматы, Казахстан

²Агротехнический университет имени С. Сейфуллина, Астана, Казахстан

Оценка перспектив использования корней растения Свербига восточная (*Bunias orientalis*) в качестве пищевого сырья

Аннотация. Статья посвящена исследованию перспектив использования корней дикорастущего растения Свербига восточная в качестве растительного сырья. Доступ к широкому ассортименту экологически чистых продуктов питания с высокими питательными свойствами, полноценными по витаминному и минеральному составу, можно оценить как основополагающей составной пищевой безопасности. Поэтому глубокая и разносторонняя разработка сырьевого потенциала местной растительности важна не только в научных целях, но и в стратегическом плане по обеспечению пищевой безопасности. На территории Казахстана встречаются более десяти тысяч видов растений, и большинство из них не исследованы в должной мере для дальнейшего внедрения и использования. Большинство растений семейства Капустные обладают высокой хозяйственной ценностью и возделываются в различных странах в качестве кормовых, технических, медоносных, пищевых и декоративных ресурсов. Есть данные о ценности Свербига в качестве источника биоактивных веществ и использовании в пищу молодых побегов и листьев в кухне некоторых народов. В ходе исследования нами выявлено, что корни Свербига обладают достаточно хорошей пищевой и биологической ценностью.

В корнях Свербига содержится значительное количество углеводов и минеральных веществ, что делает данный вид дикорастущего сырья перспективным для дальнейшей разработки пищевой продукции и биоактивных добавок к пище. В ходе исследования было сделано заключение о целесообразности хранения данного сырья при температуре -18 °С не более 3 месяцев для сохранения биологической ценности.

Ключевые слова: дикорастущее растительное сырье, биологическая пищевая ценность, Свербига восточная.

A.N. Aralbayev¹, Z.Zh. Seydakhmetova¹, N.K. Aralbay²

¹Almaty Technological University, Almaty, Kazakhstan

²S. Seifullin Kazakh Agro Technical University, Astana, Kazakhstan

Evaluation of the Turkish warty cabbage (*Bunias orientalis*) plant's roots prospects as a food raw material

Abstract. The article is devoted to the study of the perspectives of using the roots of wild-growing plant *Bunias orientalis* as a plant material. An access to a wide range of organic food with high nutritional value, full of vitamins and minerals, can be valued as a fundamental component of food safety. Therefore, a deep and versatile elaboration of the raw material potential of local flora is very important, not only in scientific purposes, but also as a strategic plan to ensure food safety.

More than ten thousand species of plants are found on the territory of Kazakhstan, and most of them have not been completely studied for further application. Most plants of the Cabbage (Brassicaceae) family have a high economic value and are cultivated in various countries as fodder, technical, melliferous, food and decorative resources. There are studies on the value of Sverbiga as a source of bioactive substances and the use of young shoots and leaves in the national cuisine. In the course of the study, we found that the roots of Sverbiga have a fairly good nutritional and biological value.

The roots of Sverbiga contain a significant amount of carbohydrates and minerals, which makes this type of wild-growing raw material promising for further development of food products and bioactive food supplements. Studies show that in order to preserve its biological value it must be stored at the temperature of -18 °C for no more than 3 months.

Keywords: wild plant raw materials, biological and nutritional value, Sverbiga eastern.

References

1. Ulakov S.N. Prodovol'stvennaya bezopasnost' kak ekonomicheskaya kategoriya i eyo rol' v obespechenii nacional'noj bezopasnosti, Vestnik KarGU [Food security as an economic category and its role in ensuring national security, Bulletin of the KarSU], 1(27), 32-39 (2010). [in Russian]
2. Dulambaeva R., Temirbekova A. Aktual'nye aspekty gosudarstvennoj politiki obespecheniya prodovol'stvennoj bezopasnosti, Memleketik baskaru zhane memleketik kyzmet [Actual aspects of the state policy of ensuring food security, Public administration and civil service]. 2(73), 28-35 (2020). [in Russian]
3. Cena H., Calder P.C. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease, *Nutrients*, 12(2), 334 (2020). DOI: 10.3390/nu12020334.
4. Fung F., Wang H.S, Menon S., Food safety in the 21st century, *Biomedical Journal*, 2(41), 88-95 (2018). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.03.003>.
5. Niggli U. Sustainability of organic food production: challenges and innovations, Conference on 'Sustainable diet and food security' Symposium 2: Food production system Proceedings of the Nutrition Society, 74, 83-88 (2015).
6. Gubanenko G.A. Formirovanie kachestva muchnyh konditerskih izdelij na osnove kompleksnogo issledovaniya netradicionnyh vidov rastitel'nogo syr'ya Krasnoyarskogo kraja: dissertaciya na soiskanie stepeni d.t.n.: zashchishchena 16.10.2015 [Formation of the quality of flour confectionery products based on a complex study of non-traditional types of vegetable raw materials in the Krasnoyarsk Territory: dissertation on the competitive degree of PhD: defended on 16.10.2015] (Kemerovo, 2015, 458 s.). [in Russian]
7. Dzyubenko N.I. Vavilovskaya strategiya popolneniya, sohraneniya i racional'nogo ispol'zovaniya geneticheskikh resursov kul'turnykh rastenij i ih dikih rodichej, Trudy po prikladnoj botanike, genetike i selekcii [Vavilov's strategy of replenishment, conservation and rational use of genetic resources of cultivated plants and their wild relatives, Work on applied botany, genetics and selection], 169, 309 (2012). [in Russian]
8. Akimbekova G.U., Nikitina G.A. Prioritetnye napravleniya razvitiya agropromyshlennogo kompleksa Kazakhstana, Problemy agrorynka [Priority directions for the development of the agro-industrial complex of Kazakhstan, Problems of the agricultural market], 4, 13-23 (2020). [in Russian]
9. CHetvertyj nacional'nyj doklad Respubliki Kazahstan o biologicheskom raznoobrazii, Astana, 2009 [Fourth national report of the Republic of Kazakhstan on biological diversity, Astana, 2009]. [in Russian]
10. Gemedzhieva N.G., Tokenova A.M., Frizen N.V. Obzor sovremennogo sostoyaniya i perspektivy izucheniya kazahstanskih vidov roda Allium L., Problemy botaniki YUzhnoj Sibiri i Mongolii [Overview of the current state and prospects of the study of Kazakh species of the genus Allium L., Problems of botany in Southern Siberia and Mongolia], 20(1), 97-101 (2021). [in Russian]
11. Sulejmenov A.N., Aralbaev A.N. O vitaminno-saharonosnyh pishcheprihodnyh rasteniyah Vostochnogo Kazakhstana, Izvestiya VUZov Kyrgyzstana [On vitamin-sugar-bearing edible plants of Eastern Kazakhstan, Izvestia VUZov Kyrgyzstan], 3, 41-47 (2017). [in Russian]
12. Oliver B. W., Lars O. B., Espen G., Inger S. F. Sprouting Dynamics of Bunias Orientalis, *Journal of Plant Diseases and Protection*, 122(2), 141-49 (2015).

13. Birnbaum C. Invasive Alien Species Fact Sheet. [Electronic resource] – Available at: https://www.nobanis.org/globalassets/speciesinfo/b/bunias-orientalis/bunias_orientalis.pdf (Accessed: 20.04.2022).
14. Corli A., Walter J., Sheppard C.S. Invasion Success of *Bunias orientalis* (Warty Cabbage) in Grasslands: A Mesocosm Experiment on the Role of Hydrological Stress and Disturbance, *Front. Ecol. Evol.*, 9, 625587 (2021). DOI: 10.3389/fevo.2021.625587.
15. Mihovich ZH.E., Punegov V.V., Zajnullina K.S., Ruban G.A. Raspredelenie pula flavonolov v nadzemnoj masse sverbigi vostochnoj (*Bunias orientalis* L.) pri vyrashchivanii na Severe, Samarskij nauchnyj vestnik [Distribution of the pool of flavonols in the above-ground mass of eastern scurvy (*Bunias orientalis* L.) when grown in the North, Samara Scientific Bulletin], 7(2), 87-90 (2018). [in Russian]
16. Mihovich ZH.E., Ruban G.A., Zajnullina K.S. Posevnye kachestva i urozhajnost' semyan sverbigi vostochnoj pri vyrashchivanii v podzone srednej tajgi Respubliki Komi, Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka [Sowing qualities and yield of seeds of the eastern scurvy when growing in the subzone of the middle taiga of the Republic of Komi, Agrarian Science of the Euro-North-East], 1, 7-11 (2016). [in Russian]
17. Avetisyan A.T. Produktivnost' bobovyh mnogoletnih trav i sverbigi vostochnoj (*Bunias orientalis* L.) v Krasnoyarskoj lesostepi, Vestnik KrasGAU [Productivity of leguminous perennial grasses and eastern itch (*Bunias orientalis* L.) in the Krasnoyarsk forest-steppe, Vestnik KrasGAU], 7, 81-85 (2011). [in Russian]
18. Schürkens S., Chittka L. The significance of the invasive crucifer species *Bunias orientalis* (Brassicaceae) as a nectar source for central European insects, *Entomologia Generalis*, 25, 115-120 (2001).
19. Harvey J.A., Biere A., Fortuna T. et al. Ecological fits, mis-fits and lotteries involving insect herbivores on the invasive plant, *Bunias orientalis*, *Biol Invasions*, 12, 3045-3059 (2010). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10530-010-9696-9>.
20. Denisow B., Masierowska M., Antoń S. Floral nectar production and carbohydrate composition and the structure of receptacular nectaries in the invasive plant *Bunias orientalis* L. (Brassicaceae), *Protoplasma*, 253(6), 1489-1501 (2016). DOI: 10.1007/s00709-015-0902-6.
21. Binama B., Müller C., Differences in functional traits among distinct populations of the plant invader *Bunias orientalis*, *Journal of Plant Ecology*, 15(3), 524-537 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1093/jpe/rtac004>.
22. Toensmeier E. The Carbon Farming Solution. A Global Toolkit of Perennial Crops and Regenerative Agriculture Practices for Climate Change Mitigation and Food Security (Chelsea: Green Publishing Co., 2016, 521 p.).
23. Vergun O., Rakhmetov Dzh., Shymanska O., Rakhmetova S., Bondarchuk O., Fishchenko V. Morphometric and biochemical features of different *Bunias orientalis* L. genotypes in the M. M. Gryshko National Botanical Garden of the NAS of Ukraine, *Plant varieties studying and protection*, 17, 66-72 (2021). DOI: 10.21498/2518-1017.17.1.2021.228213.
24. Mihovich ZH.E., Punegov V.V., Gruzdev I.V., Ruban G.A., Zajnullina K.S. Biohimicheskaya harakteristika rastenij sverbigi vostochnoj (*Bunias orientalis* L.) pri kul'tivirovanii na severe, *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN* [Biochemical characteristics of plants of the eastern itch (*Bunias orientalis* L.) during cultivation in the north, *Izvestia of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*], 2-3, 478-481 (2017). [in Russian]
25. Vergun O., Kačániová M., Rakhmetov D., Shymanska O., Bondarchuk O., Brindza J., Ivanišová, E. Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Bunias orientalis* L. and *Scorzonera hispanica* L. Ethanol Extracts, *Agrobiodiversity for Improving Nutrition, Health and Life Quality*, 2, 29-38 (2018). DOI: <https://doi.org/10.15414/agrobiodiversity.2018.2585-8246.029-038>.
26. Blažević I., Đulović A., ČikešČulić V., Burčul F., Ljubenković I., Ruščić M., Generalić Mekinić I. *Bunias erucago* L.: Glucosinolate Profile and *In Vitro* Biological Potential, *Molecules*, 24(4), 741-752 (2019). DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24040741>.

27. Glazovaya N.V. *Vozdelyvanie sverbigi vostochnoj na korm v umerenno-zasushljivoj stepi Severnogo Kazahstana, Vestnik Kurganskoj GSKHA [Cultivation of eastern fodder in the moderately arid steppe of Northern Kazakhstan, Vestnik Kurganskoy GSHA], 3(15), 10-13 (2015). [in Russian]*
28. Malickaya N.V. *Vozdelyvanie i ispol'zovanie netradicionnyh kormovyh kul'tur v umerenno zasushljivoj stepi Severnogo Kazahstana, Vestnik KrasGAU [Cultivation and use of non-traditional fodder crops in the moderately arid steppe of Northern Kazakhstan, Vestnik KrasGAU], 7, 148-153 (2015). [in Russian]*
29. GOST 29033-91. *Zerno i produkty ego pererabotki. Metod opredeleniya zhira [GOST 29033-91. Grain and products of its processing. Method definition is clear] (Moskva: Izdatel'stvo standartov, 1992) [Moscow: Standards Publishing House, 1992]. [in Russian]*
30. GOST 10846-91. *Zerno i produkty ego pererabotki. Metod opredeleniya belka. (Izdanie s popravkoj). Vzamen GOST 10846-74; Vveden1993-06-01 [GOST 10846-91. Grain and products of its processing. Protein determination method. (Edited edition). Instead of GOST 10846-74; Introduced on 1993-06-01] (Moskva: Standartinform, 2009) [Moscow: Standartinform, 2009]. [in Russian]*
31. GOST 25555.4-91. *Produkty pererabotki plodov i ovoshchej. Metody opredeleniya zoly i shchelochnosti obshchej i vodorastvorimoy zoly. Ovoshchi sushenye. Tekhnicheskie usloviya. Metody analiza: Sbornik nacional'nyh standartov [GOST 25555.4-91. Processed fruits and vegetables. Methods for determination of ash and alkalinity of total and water-soluble ash. Dried vegetables. Specifications. Methods of analysis: Collection of national standards] (Moskva: Standartinform, 2011) [Moscow: Standartinform, 2011]. [in Russian]*
32. GOST 28561-90. *Produkty pererabotki plodov i ovoshchej. Metody opredeleniya suhiv veshchestv ili vlagi. Ovoshchi sushenye. Tekhnicheskie usloviya. Metody analiza: Sbornik nacional'nyh standartov [GOST 28561-90. Processed fruits and vegetables. Methods for determining dry matter or moisture. Dried vegetables. Specifications. Methods of analysis: Collection of national standards] (Moskva: Standartinform, 2011) [Moscow: Standartinform, 2011]. [in Russian]*
33. GOST R 51429-99. *Soki fruktovye i ovoshchnye. Metod opredeleniya sodержaniya natriya, kaliya, kal'ciya i magniya s pomoshch'yu atomno-absorbcionnoj spektrometrii. Soki. Tekhnicheskie usloviya. Metody analiza: Sb. GOSTov [GOST R 51429-99. Fruit and vegetable juices. Method for determining the content of sodium, potassium, calcium and magnesium using atomic absorption spectrometry. - Juices. Specifications. Methods of analysis: Sat. GOSTs] (Moskva: Standartinform, 2010) [Moscow: Standartinform, 2010]. [in Russian]*
34. GOST 30615-99. *Syr'e i produkty pishchevye. Metod opredeleniya fosfora. Mezhsosudarstvennyj sovet po standartizacii, metrologii i sertifikacii [GOST 30615-99. Raw materials and food products. Phosphorus determination method. Interstate Council for Standardization, Metrology and Certification] (Minsk: BelGISS, 2002) [in Russian]*
35. GOST 33824-2016. *Produkty pishchevye i prodovol'stvennoe syr'e. Inversionno-voltamperometricheskij metod opredeleniya sodержaniya toksichnyh elementov (kadmiya, svinca, medi i cinka) [GOST 33824-2016. Food products and food raw materials. Stripping voltammetric method for determining the content of toxic elements (cadmium, lead, copper and zinc)] (Moskva: Standartinform, 2016) [Moscow: Standartinform, 2016]. [in Russian]*
36. GOST 20996.1-2014. *SELEN TEKHNIЧЕСКИJ. Metody opredeleniya selena [GOST 20996.1-2014. SELENIUM TECHNICAL. Methods for the determination of selenium] (Moskva: Standartinform, 2015) [Moscow: Standartinform, 2015]. [in Russian]*
37. M-04-41-2005. *Metodika vypolneniya izmerenij massovoj doli svobodnyh form vodorastvorimyh vitaminov v probah premiksov, vitaminnyh dobavok, koncentratov i smesej metodom kapillyarnogo elektroforeza na pribore «Kapel'-105» [Method for performing measurements of the mass fraction of free forms of water-soluble vitamins in samples of premixes, vitamin supplements, concentrates and mixtures by capillary electrophoresis on the Kapel-105 device] (Sankt-*

Peterburg: Lyumeks, 2006, 31 s.) [St. Petersburg: Lumeks, 2006, 31 p.]. [in Russian]

38. Tipsina N.N., Grechishnikova N.A. Vliyaniye zamorozkov na fiziko-himicheskie pokazateli yagod kryzhovnika, Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta [Influence of frosts on the physicochemical parameters of gooseberries, Bulletin of the Krasnoyarsk State Agrarian University], 10, 121-125 (2015). [in Russian]

39. Kaplun E.A., SHestopalova A.V., Zolotuhina E.A., Afanas'eva T.V. Belkovyj sostav razlichnyh produktov pitaniya, Science Rise [Protein composition of various foods, Science Rise], 5, 1 (34), 6-10 (2017). [in Russian]

40. YAgodin B.A., ZHukov YU.P., Kobzarenko V.I. Agrohimiya [Agrochemistry] (Moskva: Kolos, 2002, 584 s.) [Moscow: Kolos, 2002, 584 p.]. [in Russian]

41. Kucakova V.E., Baranenko A.V., Burova T.E., Kremenevskaya M.I. Holodil'naya tekhnologiya pishchevyh produktov. CHast' III. Biohimicheskie i fiziko-himicheskie osnovy [Refrigeration technology of food products. Part III. Biochemical and physico-chemical bases] (Sankt-Peterburg: GIORД, 2011, 272 s.) [St. Petersburg: GIORД, 2011, 272 p.]. [in Russian]

42. Ivanova N.V. Sovremennyye sposoby obrabotki i hraneniya produktov: uchebno-metodicheskoe posobie [Modern methods of processing and storing products: a teaching aid] (Petropavlovsk: SKGU im. M. Kozybaeva, 2015, 120 s.). [in Russian]

43. Gamayurova V.S., Rzhetchickaya L.E. Pishchevaya himiya: uchebnik dlya studentov vuzov [Food chemistry: a textbook for university students] (Moskva: «KDU», «Dobrosvet», 2018, 496 s.) [Moscow: "KDU", "Dobrosvet", 2018. - 496 p.]. [in Russian]

44. Martinchik A.N., Keshabyanc E.E., Kambarov A.O., Peskova E.V., Bryanceva C.A., Bazarova L.B., Semenova YA.A. Kal'cij v racione detej doshkol'nogo i shkol'nogo vozrasta: osnovnye pishchevyye istochniki i faktory, vliyayushchie na potrebleniye, Voprosy pitaniya [Calcium in the Diet of Preschool and School Children: Main Dietary Sources and Factors Influencing Intake, Nutrition], 7(2), 24-33 (2018). [in Russian]

45. Garizan I.V., Bigaeva I.M. Opredeleniye kal'ciya v pishchevyh produktah, Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy Vestnik [Determination of Calcium in Foods, International Student Scientific Bulletin], 3-3, 448-449 (2016). [in Russian]

46. Zajceva YU.A. Fosfor. Ego rol' v zhizni cheloveka, himicheskij sostav i norma v krovi. Sbornik statej po materialam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Perspektivnyye nauchnyye issledovaniya: opyt, problemy i perspektivy razvitiya», Ufa [Phosphorus. Its role in human life, chemical composition and norm in the blood. Collection of articles based on the materials of the international scientific-practical conference "Perspective scientific research: experience, problems and development prospects", Ufa], 23-26 (2019). [in Russian]

47. Grigus YA.I., Mihajlova O.D., Gorbunov A.YU., Vahrushev YA.M. Znachenie magniya v fiziologii i patologii organov pishchevareniya, Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [The value of magnesium in the physiology and pathology of the digestive system, Experimental and clinical gastroenterology], 6, 89-94 (2015). [in Russian]

48. Sal'nikova E.V. Cink - esencial'nyj mikroelement (obzor), Vestnik OGU [Zinc - an essential microelement (review), Vestnik OSU], 10, 170-172 (2012). [in Russian]

49. Novikov V.S., Karkishchenko V.N., SHustov E.B. Funkcional'noe pitaniye cheloveka pri ekstremal'nyh vozdeystviyah [Functional human nutrition under extreme conditions] (Sankt-Peterburg: Politekhnik-a-print, 2017, 346 s.) [St. Petersburg: Polytechnic-print, 2017, 346 p.]. [in Russian]

Авторлар туралы мәлімет:

Аралбаев А.Н. – 2 курс докторанты, Алматы Технологиялық Университеті, Төле би, 100, Алматы, Қазақстан.

Сейдахметова З.Ж. – биология ғылымдарының докторы, «Тағам биотехнологисы» кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Алматы Технологиялық Университеті, Төле би, 100, Алматы, Қазақстан.

Аралбай Н.К. – биология ғылымдарының докторы, профессор, ҚазПҒА академигі, ҚР АШҒА академигі, «Экология» кафедрасының профессоры, С. Сейфуллин атындағы Қазақ Агротехникалық Университеті, Жеңіс даңғылы, 62, Астана, Қазақстан.

Aralbaev A.N. – 2nd-year PhD student, Almaty Technological University, 100 Tole Bi Street, Almaty, Kazakhstan.

Seydakhmetova Z.Zh. – Doctor of Biological Sciences, Ass. Professor of the Department of Food Biotechnology, Almaty Technological University, 100 Tole Bi Street, Almaty, Kazakhstan.

Aralbay N.K. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of KazAPN, Academician of the ACS RK, Professor of the Department of Ecology, S. Seifullin Kazakh Agro Technical University, 62 Zhenis Ave., Astana, Kazakhstan.

Examples of Clinical Use of Botulinum Toxin: A Literature Review

Abstract. Botulinum toxin (BoNT), being one of the most toxic substances known to mankind, due to its unique mechanism of action is used as an effective treatment for many diseases, including strabismus, blepharospasm, and hemifacial spasm. BoNT has received particular use as a long-acting analgesic due to its ability to inhibit the exocytosis of pain neuropeptides, including CGRP, Substance P, and modulate the expression of pain-related receptors as TRPV1, NMDA, AMPA, P2X3. Botulinum toxin injections are effective in the treatment of many pain conditions: diabetic neuropathy, chronic migraine, spinal cord injury. This article reviews the possibilities of clinical applications of botulinum toxin based on the analysis of articles in the PubMed database for specific search terms. The keywords "botulinum toxin", "treatment", "clinical use", "pain reduction" were used to obtain references. The possibilities for the clinical use of botulinum toxin are growing every year. Currently, at least 8 commercially available preparations of botulinum toxin types A and B are known, the most recognizable of which are Botox, Dysport, and MyoBloc/NeuroBloc. Future research should focus on improving the safety profile and increasing the efficacy of botulinum toxin-based drugs. New types of botulinum toxin obtained through molecular reengineering will significantly increase its therapeutic efficacy.

Keywords: botulinum toxin, clinical use, chronic pain, pain relief, analgesic, migraine, diabetic neuropathy.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-81-90

Introduction

Botulinum neurotoxins (BoNT) are a family of neurotoxins produced by strains of Clostridium bacteria that cause severe flaccid paralysis botulism. Human botulism can be contracted in three ways: by ingestion, inhalation, or through a wound. In severe cases, botulism leads to death from respiratory paralysis. There are at least 7 different serotypes, from BoNT/A to BoNT/G. They all act by cleaving SNARE proteins, a tetrahelical complex required for the exocytosis of neurotransmitters into the synapse [1].

Structure and mechanism of action of BoNT

All serotypes of botulinum neurotoxins have a similar domain structure (Figure 1A). The gene encoding the toxin is expressed as a single-chain polypeptide of about 150 kDa [2]. There are three distinct functional domains in native BoNT. The carboxy-terminal domain is responsible for neurospecific binding, the central domain is involved in membrane translocation, and the amino-terminal domain is endopeptidase cleaving proteins involved in the release of neurotransmitters and neuropeptides [3].

The similar structure provides a similar mechanism of action, which is conventionally divided into 4 stages: binding, internalization, membrane translocation and enzymatic cleavage of the target proteins. Studies indicate the involvement of polysialogangliosides and synaptic vesicle proteins in the binding of various BoNT serotypes [4]. Internalization of BoNT occurs by endocytosis of synaptic vesicles. Vesicles containing BoNT are oxidized to low pH values (4.40–4.60), which causes conformational changes in the toxin, incorporation of the translocation domain into the membrane in the form of an ion channel, and translocation of the amino-terminal endopeptidase into the cytosol [5],

which then target proteins depending on the BoNT serotype. BoNT serotypes cleave different intracellular proteins of the SNARE complex or cleave the same protein but in different locations. Botulinum toxins inhibit SNARE-mediated exocytosis by each cleaving specific target proteins: VAMP (vesicle-associated membrane protein), SNAP-25 (25 kDa synaptosome-associated protein), and syntaxin (Figure 1B) [6]. According to different molecular targets, botulinum toxin serotypes have different durations of action. In particular, botulinum neurotoxin A (BoNT/A) has the longest duration of action and is therefore the most commonly used in practice [7].

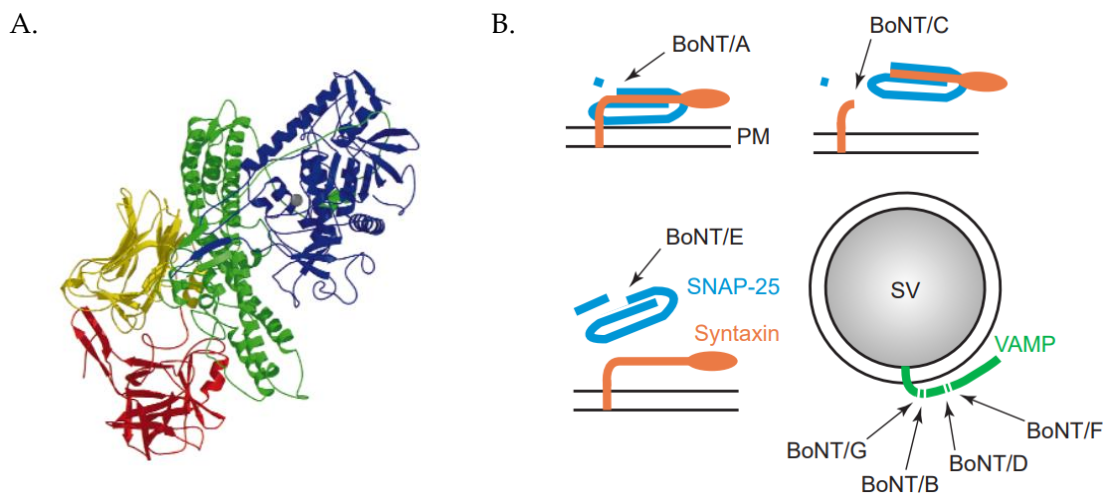


Figure 1. The 3D structure and molecular targets of action of Botulinum Neurotoxin A

(A) The catalytic domain is colored in blue, the translocation domain in green, the binding domain in yellow and red. The catalytic zinc is depicted as a ball in gray [8].

(B) Cleavage sites of BoNTs on the presynaptic membrane and synaptic vesicle (SV) [6].

Molecular explanation of clinical use

Native BoNTs are highly active in neuromuscular synapses due to the expression of specific receptors on the presynaptic surfaces, as well as the relatively large size of the presynaptic endings on muscle fibers. This allows the toxin to migrate in high doses by endocytosis specifically to the motor nerve endings [9]. Inhibition of the release of acetylcholine and inhibition of the neuromuscular junction, in turn, is the molecular explanation for the clinical use of botulinum toxins in treatments of muscle spasms and also the hyperfunction of certain excretory glands.

Importantly, botulinum neurotoxin can be considered as a tool to control chronic pain. SNARE-mediated (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptor) exocytosis influences the onset and development of chronic pain in various ways. First of all, the fusion of synaptic vesicles filled with pain neurotransmitters and pain neuropeptides with the presynaptic membrane occurs due to the formation of the SNARE complex [10, 11]. Moreover, surface expression of nociceptive receptors also depends on SNARE-mediated exocytosis [12, 13]. Therefore, it is believed that the analgesic effect occurs in the periphery by blocking the release of pronociceptive transmitters and receptors. BoNT reduces the amount of released glutamate, CGRP, substance P, as well as TRPV1, NMDA, AMPA, P2X3.

Methods

A review of the English-language literature was conducted using the PubMed database on October 28, 2022. The following terms were the keywords for the search: “botulinum toxin”, “treatment”, “clinical use”, “pain reduction”. Articles describing the use of botulinum toxin for pain control were selected, analyzed, and summarized, starting from the first mention of the clinical use of

this toxin, i.e. 1973.

Results and discussion

The idea of clinical use of botulinum toxin arose in 1822 from the discoverer of this toxic compound – Justinus Kerner [14]. He predicted the usefulness of injections of toxin in diseases resulting from hyperexcitation of the nervous system. The first attempt to use botulinum toxin clinically was made in the search for a non-surgical treatment for strabismus. Scientists at the Smith Kettlewell Eye Research Institute, led by Alan Scott, published the results of their study in 1973. They demonstrated that administration of low doses of BoNT/A to the oculomotor muscles of *Macaca mulatta* was effective both in the initial and repeated injections [15]. Further clinical studies confirmed the effectiveness of using botulinum toxin in strabismus [16, 17], blepharospasm [18], hemifacial spasm [19]. Treatment of such conditions with botulinum toxin not only effectively reduces the frequency and intensity of involuntary muscle contractions, but also reduces the pain associated with these disorders.

A preliminary pilot study conducted by a group of scientists led by Andrew Blitzer in 1993 proposed a new treatment option for patients with hyperfunctional facial wrinkles [20]. This assumption was verified a year later in a double-blind, placebo-controlled study in which 81% of patients noted a significant improvement, 19% - a moderate improvement in the severity of facial wrinkles after botulinum toxin injections [21].

As a result of observation of patients with hemifacial spasm treated with botulinum injections, the hypothesis of the use of BoNT/A as an agent to combat focal hyperhidrosis has arisen [22]. Since then, numerous studies have confirmed that topical botulinum toxin therapy for axillary, palmar and plantar hyperhidrosis is an effective, simple and fast procedure [23, 24, 25].

Hypersalivation is another autonomic disorder that can be treated with botulinum toxin. It is hypothesized that injections of BoNT/A into the parotid salivary glands may be suggested for patients whose salivation does not respond to medical treatment [26]. A few years later, an article by British scientists was published, according to which injections of botulinum toxin into the salivary glands can serve as an effective and simple method for treating excessive salivation, including in Parkinson's disease [27]. In 1999, positive results of the use of botulinum toxin to reduce abnormal secretion of tears were published, according to which the therapeutic effect lasts for about 6 months [28].

Botulinum toxin has found use in the treatment of disorders of the excretory and gastrointestinal systems. Thus, with detrusor-sphincter dyssynergy, a single injection significantly improved the condition of patients for 3 to 9 months [29]. Botulinum toxin injection results in effective long-term relief of symptoms in 75% of patients with achalasia [30], and complete healing of the anal fissure within 3 months in 82% of patients with sphincter spasm [31].

The first clinical evidence of the antinociceptive action of botulinum neurotoxin arose as a result of the following observations: pain was significantly reduced at small doses insufficient for paralysis, pain relief lasted longer than the period of paralysis, occurred before it, or was the only result of treatment. Thus, according to Stell et al., in some patients treated for spasmodic torticollis, pain relief was present even when there was no correction of the hemorrhage [32]. According to the results obtained by Relja and Klepac in 2002, the antinociceptive effect of BoNT/A on spasmodic torticollis pain appears 7 days earlier than the positive effect on motor function. Additionally, it was demonstrated that the dose sufficient to control pain was half the dose required for motor improvement [33]. In patients with temporomandibular disorders, a single injection of BoNT/A resulted in a decrease in bite force for a shorter period, compared with a beneficial effect on pain [34].

BoNT/A has shown efficacy in treating various pains such migraine, diabetic neuropathy, trigeminal neuralgia, post-herpetic neuralgia, poststroke pain, spinal cord injury, cancer pain, pelvic pain and more. Based on the results of a pooled analysis of 2 multicenter studies evaluating migraine prophylaxis, OnabotulinumtoxinA was approved by the FDA for the prophylaxis of chronic migraine in

2010 and is now widely used worldwide [35].

Four articles describing the efficacy of botulinum toxin in diabetic neuropathy were analyzed, all of which were double-blind randomized control studies.

In a study by Yuan et al. [36] 50 U BoNT/A was injected intradermally into both feet at 12 sites. Evaluation performed at 1, 4, 8 and 12 weeks showed a significant decrease in pain on the visual analogue scale, lasting throughout all 12 weeks and peaking at 4 weeks with a score of 2.22 ± 2.24 . A temporary improvement in sleep was also demonstrated at week 4 of treatment with scores of 1.72 ± 1.82 .

Later, a similar study was conducted by Ghasemi M. et al., the distinguishing features of which were a 2-fold increase in the dose of botulinum toxin and its injection into only one foot. Intradermal injection of BoNT/A reduced sensitivity for electric shocks, burning, pins and needles and brushing [37]. The duration of this study was only 3 weeks due to the problems regarding patients regular follow-up.

The results of the Salehi et al. [38] study showed that the sleep quality in diabetes patients improved significantly after the BoNT/A injection in weeks 4 and 8, as well as the individuals' level of physical capacity. In the latest study [39], published in 2020, the dose was increased to 150 U, and groups injected in one and both feet were compared. Interesting that all types of pain improved significantly in both groups. However hot sensation improvement was higher when one foot was injected.

Thus, the treatment of diabetic neuropathy with botulinum toxin A is an effective method but requires further study.

In recent years, the use of botulinum toxin for the treatment of sleep bruxism has been studied. In one of these studies, after the introduction of toxin injections into the masticatory muscles, a month later, as well as 3 months later, somography was performed in the laboratory. As a result, it was found that BoNT type A can protect masticatory structures from excessive stress and thus serve as an effective treatment method [40]. A study published a year later confirmed the efficacy of low doses of the toxin in treating patients not responding to more classical therapies [41].

The effectiveness of botulinum toxin for pain control in patients with myofascial temporomandibular disorders has been evaluated in comparison with other treatments, with only botulinum toxin injections improving pain threshold values. A significant disadvantage was the decrease in EMG activity in the injected muscles [42]. In 2022, this toxin was effectively used for the treatment of androgenetic alopecia. The authors suggested that the mechanism of action of botulinum toxin in alopecia is to relax the muscles of the head, increase blood flow and inhibit the activation of Dihydrotestosterone [43]. In 2021, data were published, according to which the reduction of post-stroke spasticity with a single injection of botulinum toxin reduces the rate of contracture formation and the need for concomitant treatment [44].

Practical aspects

Two botulinum neurotoxins, types A and B, are used in clinical practice. While there are at least seven commercially available type A preparations: Botox® (Allergan, Inc., Irvine, California), Dysport® (Ipsen, Ltd., Berkshire, United Kingdom), Xeomin® (Merz Pharmaceutical, Greensboro, NC), PurTox® (Mentor Worldwide LLC, Santa Barbara, California), Neuronox® (Medy-Tox Inc., South Korea), CBTX-A (Lanzhou Institute of Biological Products, China), and CNBTX-A (Nanfeng Medical Science and Technology Development Co. Ltd., China), there is only one commercially available botulinum toxin type B MyoBloc® (Solstice Neurosciences, Inc., Louisville, Kentucky) or NeuroBloc® (Eisai Co., Ltd, United Kingdom) [45].

Numerous studies have shown the same effectiveness of Botox®, Dysport®, Xeomin®, however, there are differences in recommended doses and cost-effectiveness. Botox®:Dysport®:Xeomin® conversion ratio even to 1:3:1. While all three products have similar efficacy when dosed correctly, Dysport® injections are more economical [46]. Other commercial formulations of botulinum toxin A are relatively new products and therefore the amount of clinical data on these products is very limited in the scientific literature. For example, the Chinese drug CBTX-A, also known under the trade name Prosigne®, matches Botox® in its efficacy, duration of action, frequency and severity of adverse side effects in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm [47]. Comparison of drugs based on two different types of botulinum toxin, A and B, led to the following conclusions. First, side effects extend farther from the site of Botox® injection compared to equivalent doses of Myobloc®/NeuroBloc®. Second, side effects are more common with Myobloc®/NeuroBloc® injections than with Botox®, but they are usually mild to moderate and often improve with repeated use [48].

Botulinum toxin is administered intramuscularly in doses depending on the individual characteristics of the patient, among which are sex, age, and weight. Special equipment to control the administration of the drug is usually not required. The validity period can vary greatly, usually lasting about three months. In this case, it is possible to conduct additional injections to achieve repeated relief over the years. Injection resistance may develop due to the production of neutralizing antibodies. Early studies have shown that patients who develop antibodies to botulinum toxin type A may benefit from repeated injections of botulinum toxin type B. Botulinum toxin injections can lead to some side effects related to its paralytic action. With the introduction of large doses, it is possible to spread the toxin to nearby muscles, further weakening them. May occur as weakness of distant muscles or general weakness, a flu-like condition. Contraindications for the use of botulinum toxin include pregnancy and breastfeeding [49].

Future therapeutic opportunities

New botulinum toxin molecules for medical use continue to be developed. One of the promising applications of non-paralyzing botulinum toxin preparations is the development of long-acting painkiller. Work on the evaluation of the possibility of using such analgesics will allow in the future to create an effective and safe way to control chronic pain. Reengineering BoNT is able to eliminate its paralytic effects. There are various approaches aimed at manipulating the structure of the toxin: not only can they improve its safety profile, but they can also increase its effectiveness as an analgesic. Examples of such molecular approaches are SNARE tagging and SpyCatcher-SpyTag.

Protein crosslinking technology uses the self-assembly properties of SNARE proteins to form a heteromeric tetrahelix between recombinant domains. This forms an irreversible and stable peptide bridge that binds proteins into one functional unit. The BoNT/A protease and translocation domains are produced with a SNAP25 linker at one end, and a receptor-binding domain is also produced that attaches to the synaptobrevin linker. When the crosslinking peptide syntaxin is added to the reaction, the SNARE proteins self-assemble and the protease, translocation, and receptor binding domains combine to form a single, functioning toxin that enters cells and cleaves the SNARE proteins. The SpyTag/SpyCatcher technology is a method of irreversible conjugation of recombinant proteins with the formation of an isopeptide bond. In this method the protease and translocation domains of BoNT/A are produced with a SpyCatcher protein at one end, and a receptor-binding domain is produced with SpyTag protein.

Conclusions

The burden of chronic pain is multifaceted. It is associated with a deterioration in the quality of life, a reduction in social relationships, an increase in disability, and a decrease in productivity. Most patients suffering from chronic pain are currently dissatisfied with the pain therapy they receive,

despite the existence of numerous pharmacological methods of pain control. This is due to the shortcomings of modern pharmacotherapy, namely, a short duration of action, regular use of drugs, and possible side effects. In addition, persistent pain leads to the formation of comorbid psychological disorders, the excessive use of pharmacological agents, the development of tolerance or drug dependence.

Numerous clinical reports on the use of botulinum toxin for pain control show a unique long-term reduction in pain after a single application lasting 3 to 6 months. Another advantage of using botulinum toxin is that there are no serious side effects other than those caused by its paralyzing nature. Scientific resources need to be directed towards improving the safety profile of botulinum toxin products aiming to remove muscle paralysis and thereby increasing their efficacy in reducing the duration and severity of chronic pain.

References

1. Poirier M., Xiao W., Macosko J.C., Chan C., Shin Y.K., Bennett M.K.. The synaptic SNARE complex is a parallel four-stranded helical bundle //Nature structural biology. – 1998. – Vol. 5. – P. 765-769.
2. Dekleva M.L., Dasgupta B.R. Purification and characterization of a protease from Clostridium botulinum type A that nicks single-chain type A botulinum neurotoxin into the di-chain form //Journal of bacteriology. – 1990. – Vol. 172. – P. 2498-2503.
3. Grumelli C., Verderio C., Pozzi D., Rossetto O., Montecucco C., Matteoli M. Internalization and mechanism of action of clostridial toxins in neurons //Neurotoxicology. – 2005. – Vol. 26. – P. 761-767.
4. Verderio C., Rossetto O., Grumelli C., Frassoni C., Montecucco C., Matteoli M. Entering neurons: botulinum toxins and synaptic vesicle recycling //EMBO reports. – 2006. – Vol. 7. – P. 995-999.
5. Puhar A., Johnson E.A., Rossetto O., Montecucco C. Comparison of the pH-induced conformational change of different clostridial neurotoxins //Biochemical and biophysical research communications. – 2004. – Vol. 319. – P. 66-71.
6. Davletov B., Bajohrs M., Binz T. Beyond BOTOX: advantages and limitations of individual botulinum neurotoxins //Trends in neurosciences. – 2005. – Vol. 28. – P. 446-452.
7. Foran P.G., Mohammed N., Lisk G.O., Nagwaney S., Lawrence G.W., Johnson E., Smith L., Aoki K.R., Dolly J.O. Evaluation of the therapeutic usefulness of botulinum neurotoxin B, C1, E, and F compared with the long lasting type A: basis for distinct durations of inhibition of exocytosis in central neurons //Journal of biological chemistry. – 2003. – Vol. 278. – P. 1363-1371.
8. Lacy D.B., Tepp W., Cohen A.C., DasGupta B.R., Stevens R.C. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity //Nature structural biology. – 1998. – Vol. 5. – P. 898-902.
9. Binz T., Rummel A. Cell entry strategy of clostridial neurotoxins. Journal of neurochemistry. – 2009. – Vol. 109(6). – P. 1584-1595.
10. Wang W., Kong M., Dou Y., Xue S., Liu Y., Zhang Y., Chen W., Li Y., Dai X., Meng J., Wang J. Selective expression of a SNARE-cleaving protease in peripheral sensory neurons attenuates pain-related gene transcription and neuropeptide release //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – P. 8826.
11. Lee S.H., Jun B.H. Silver nanoparticles: synthesis and application for nanomedicine //International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20. – P. 865.
12. Nugent M., Yusef Y.R., Meng J., Wang J., Dolly J.O. A SNAP-25 cleaving chimera of botulinum neurotoxin/A and/E prevents TNF α -induced elevation of the activities of native TRP channels on early postnatal rat dorsal root ganglion neurons //Neuropharmacology. – 2018. – Vol. 138. – P. 257-266.

13. Barreto R.R., Veras P.J., de Oliveira Leite G., Vieira-Neto A.E., Sessle B.J., Zogheib L.V., Campos A.R. Botulinum toxin promotes orofacial antinociception by modulating TRPV1 and NMDA receptors in adult zebrafish // *Toxicon*. – 2022. – Vol. 210. – P. 158-166.
14. Erbguth F.J. Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1996. – Vol. 60. – P. 151.
15. Scott A.B., Rosenbaum A., Collings C.C. Pharmacologic weakening of extraocular muscles // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 1973. – Vol. 12. – P. 924-927.
16. Scott A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery // *Ophthalmology*. – 1980. – Vol. 87. – P.1044-1049.
17. Scott A.B. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus // *Transactions of the American Ophthalmological Society*. – 1981. – Vol. 79. – P. 734.
18. Scott A.B., Kennedy R.A., Stubbs H.A. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm // *Archives of ophthalmology*. – 1985. – Vol. 103. – P. 347-350.
19. Jankovic J., Schwartz K., Donovan D.T. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1990. – Vol. 53. – P. 633-639.
20. Blitzer A., Brin M.F., Keen M.S., Aviv J.E. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 1993. – Vol. 119. – P. 1018-1022.
21. Keen M., Blitzer A., Aviv J., Binder W., Prystowsky J., Smith H., Brin M. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of a double-blind, placebo-controlled study // *Plastic and reconstructive surgery*. – 1994. – Vol. 94. – P. 94-99.
22. Bushara K.O., Park D.M. Botulinum toxin and sweating // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1994. – Vol. 57. – P. 1437.
23. Bushara K.O., Park D.M., Jones J.C., Schutta H.S. Botulinum toxin—a possible new treatment for axillary hyperhidrosis // *Clinical and experimental dermatology*. – 1996. – Vol. 21. – P. 276-278.
24. Shelley W.B., Talanin N.Y., Shelley E.D. Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1998. – Vol. 38. – P. 227-9.
25. Stolman L.P. Treatment of hyperhidrosis // *Dermatologic clinics*. – 1998. – Vol. 16. – P. 863-869.
26. Bushara K.O. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment-botulinum toxin A injections of the parotid glands // *Medical hypotheses*. – 1997. – Vol. 48. – P. 337-339.
27. Bhatia K.P., Münchau A., Brown P. Botulinum toxin is a useful treatment in excessive drooling of saliva // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1999. – Vol. 67. – P. 697.
28. Riemann R., Pfennigsdorf S., Riemann E., Naumann M. Successful treatment of crocodile tears by injection of botulinum toxin into the lacrimal gland: a case report // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106. – P. 2322-2324.
29. Schurch B., Hauri D., Rodic B., Curt A., Meyer M., Rossier A.B. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients // *The Journal of urology*. – 1996. – Vol. 155. – P. 1023-1029.
30. Pasricha P.J., Rai R.U., Ravich W.J., Hendrix T.R., Kalloo A.N. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110. – P. 1410-1415.
31. Jost W.H. One hundred cases of anal fissure treated with botulin toxin. Diseases of the colon & rectum. – 1997. – Vol. 40. – P. 1029-1032.
32. Stell R., Thompson P.D., Marsden C.D. Botulinum toxin in spasmodic torticollis // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1988. – Vol. 51. – P. 920-923.
33. Relya M.A., Klepac N. Different doses of botulinum toxin A and pain responsiveness in cervical dystonia // *In Neurology* – 2002. – Vol. 58. – P. A474-A474.

34. Freund B, Schwartz M. Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A //The Journal of Pain. – 2003. – Vol. 4. – P. 159-165.
35. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., Aurora S.K., Silberstein S.D., Lipton R.B., Diener H.C., Brin M.F. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program //Headache: The Journal of Head and Face Pain. – 2010. – Vol. 50. – P. 921-936.
36. Yuan R.Y., Sheu J.J., Yu J.M., Chen W.T., Tseng I.J., Chang H.H., Hu C.J. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial //Neurology. – 2009. – Vol. 72. – P. 1473-1478.
37. Ghasemi M., Ansari M., Basiri K., Shaigannejad V. The effects of intradermal botulinum toxin type a injections on pain symptoms of patients with diabetic neuropathy //Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences. – 2014. – Vol. 19. – P.106.
38. Salehi H., Moussaei M., Kamiab Z., Vakilian A. The effects of botulinum toxin type A injection on pain symptoms, quality of life, and sleep quality of patients with diabetic neuropathy: A randomized double-blind clinical trial //Iranian journal of neurology. – 2019. – Vol. 18. – P. 99.
39. Taheri M., Sedaghat M., Solhpour A., Rostami P., Lima B.S. The Effect of Intradermal Botulinum Toxin a injections on painful diabetic polyneuropathy //Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2020. – Vol. 14. – P. 1823-1828.
40. Shim Y.J., Lee H.J., Park K.J., Kim H.T., Hong I.H., Kim S.T. Botulinum toxin therapy for managing sleep bruxism: A randomized and placebo-controlled trial //Toxins. – 2020. – Vol. 12. – P.168.
41. Kaya D.I., Ataoğlu H. Botulinum toxin treatment of temporomandibular joint pain in patients with bruxism: A prospective and randomized clinical study //Nigerian Journal of Clinical Practice. – 2021. – Vol. 24. – P. 412-417.
42. De La Torre Canales G., Câmara-Souza M.B., Poluha R.L., Grillo C.M., Conti P.C., Sousa M.D., Rodrigues Garcia R.C., Rizzatti-Barbosa C.M. Botulinum toxin type A and acupuncture for masticatory myofascial pain: a randomized clinical trial //Journal of Applied Oral Science. – 2021. – Vol. 29. – P. e20201035.
43. Zhou Y., Yu S., Zhao J., Feng X., Zhang M., Zhao Z. Effectiveness and safety of botulinum toxin type A in the treatment of androgenetic alopecia //BioMed Research International. – 2020. – P. 1501893
44. Lindsay C., Ispoglou S., Helliwell B., Hicklin D., Sturman S., Pandyan A. Can the early use of botulinum toxin in post stroke spasticity reduce contracture development? A randomised controlled trial //Clinical rehabilitation. – 2021. – Vol. 35. – P. 399-409.
45. Walker T.J., Dayan S.H. Comparison and overview of currently available neurotoxins //The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. – 2014. – Vol. 7. – P. 31.
46. Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice //Toxins. – 2016. – Vol. 8. – P. 65.
47. Rieder C.R., Schestatsky P., Socal M.P., Monte T.L., Fricke D., Costa J., Picon P.D. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm //Clinical neuropharmacology. – 2007. – Vol. 30. – P. 39-42.
48. Arezzo J.C. Neurobloc®/Myobloc®: Unique features and findings //Toxicon. – 2009. – Vol. 54. – P. 690-696.
49. Münchau A., Bhatia K.P. Uses of botulinum toxin injection in medicine today //Bmj. – 2000. – Vol. 320. – P. 161-165.

А.К. Жантлеуова¹, А.С. Каримова¹, Б.А. Давлетов²

¹ал-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

²Шеффилд университеті, Шеффилд, Ұлыбритания

Ботулинум токсинінің клиникалық қолданылу мысалдары: әдебиетке шолу

Аңдатпа. Ботулинум токсині (BoNT), адамзатқа белгілі ең улы заттардың бірі, өзінің ерекше әсер ету механизмі арқылы көптеген ауруларды, соның ішінде страбизмді, блефароспазмды және гемифасиальды спазмды емдеудің тиімді құралы ретінде қолданылады. BoNT ауырсыну нейропептидтерінің экзоцитозын, соның ішінде CGRP, P субстанциясы тежеу және TRPV1, NMDA, AMPA, P2X3 сияқты ауырсынумен байланысты рецепторлардың экспрессиясын модуляциялау қабілетінің арқасында ұзақ әсер ететін анальгетик ретінде арнайы қолданылды. Ботулинум токсинінің инъекциясы көптеген ауырсыну жағдайларын емдеуде тиімді: диабеттік невропатия, созылмалы мигрень, жұлынның зақымдануы. Бұл мақалада PubMed дерекқорындағы нақты іздеу сұраулары бойынша мақалаларды талдау негізінде ботулинум токсинін клиникалық қолдану мүмкіндіктері қарастырылады. Сілтемелерді алу үшін "ботулинум токсині", "емдеу", "клиникалық қолдану", "ауырсынуды азайту" түйін сөздері қолданылды. Ботулинум токсинін клиникалық қолдану мүмкіндіктері жыл сайын кеңейіп келеді. Қазіргі уақытта А және В типті ботулинум токсинінің кем дегенде 8 коммерциялық қол жетімді препараттары белгілі, олардың ішіндегі ең танымалдары Botox, Dysport және Myobloc/NeuroBloc болып табылады. Болашақ зерттеулер қауіпсіздік профилін жақсартуға және ботулинум токсиніне негізделген препараттардың тиімділігін арттыруға бағытталуы керек. Молекулалық реинжиниринг арқылы алынған ботулинум токсинінің жаңа түрлері оның емдік тиімділігін айтарлықтай арттырады.

Түйін сөздер: ботулинум токсині, клиникалық қолданылуы, созылмалы ауырсыну, ауырсынуды жеңілдету, анальгетиктер, мигрень, диабеттік невропатия.

А.К. Жантлеуова¹, А.С. Каримова¹, Б.А. Давлетов²

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан

²Университет Шеффилда, Шеффилд, Великобритания

Примеры клинического использования ботулинического токсина: обзор литературы

Аннотация. Ботулинический токсин (BoNT), являясь одним из самых токсичных веществ, известных человечеству, благодаря своему уникальному механизму действия используется в качестве эффективного средства для лечения многих заболеваний, в том числе страбизма, блефароспазма и гемифасиального спазма. BoNT получил особое применение в качестве анальгетика длительного действия благодаря его способности ингибировать экзоцитоз нейропептидов боли, включая CGRP, субстанция P, и модулировать экспрессию таких рецепторов, связанных с болью, как TRPV1, NMDA, AMPA, P2X3. Инъекции ботулотоксина эффективны при лечении многих болевых состояний: диабетической невропатии, хронической мигрени, повреждениях спинного мозга. В данной статье рассматриваются возможности клинического применения ботулотоксина на основе анализа статей в базе данных PubMed по конкретным поисковым запросам. Для получения ссылок использовались ключевые слова «ботулотоксин», «лечение», «клиническое применение», «уменьшение боли». Возможности клинического применения ботулотоксина с каждым годом расширяются. В настоящее время известно не менее 8 коммерчески доступных препаратов ботулинического токсина типов А и В,

наиболее узнаваемыми из которых являются Botox, Dysport и MyoBloc/NeuroBloc. Будущие исследования должны быть направлены на улучшение профиля безопасности и повышение эффективности препаратов на основе ботулотоксина. Новые типы ботулинического токсина, полученные путем молекулярной реинжиниринга, значительно повысят его терапевтическую эффективность.

Ключевые слова: ботулотоксин, клиническое использование, хроническая боль, обезболивание, анальгетик, мигрень, диабетическая нейропатия.

Information about authors:

Zhantleuova A.K. – PhD student, Al-Farabi Kazakh National University, 71 Timiryazev Street, Almaty, Kazakhstan.

Karimova A.S. – Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor, Al-Farabi Kazakh National University, 71 Timiryazev Street, Almaty, Kazakhstan.

Davletov B.A. – Doctor of Biological Sciences, Professor, University of Sheffield, Sheffield, UK, Firth Court, West Bank.

Жантлеуова А.К. – докторант, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Тимирязева 71, Алматы, Қазақстан.

Каримова А.С. – медицина ғылымдарының кандидаты, доцент міндетін атқарушы, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Тимирязева 71, Алматы, Қазақстан.

Давлетов Б.А. – биология ғылымдарының докторы, профессор, Шеффилд университеті, Шеффилд, Ұлыбритания, Ферт Корт, Батыс жағалау.

A.M. Ganina^{1*}, M.M. Bakhtin¹, Y.T. Kashkinbayev¹, P.K. Kazymbet¹,
M.N. Aumalikova¹, Zh.S. Uvataeva²

¹Institute of Radiobiology and Radiation Protection, NC JSC Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

²JSC National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan

*Corresponding author: anastassiya_smelova@mail.ru

Micronucleus test and assessment of changes in peripheral blood erythrocytes of dominant animal species in the Turkestan region

Abstract. The article presents the results of a study of peripheral blood erythrocytes of dominant animal species in the Turkestan region. The relevance of this work is due to the construction of a nuclear power plant on the territory of Uzbekistan (Jizzakh region, Lake Tuzkan), since the areas of the Turkestan region fall under the potential influence of nuclear power plants and biota objects require monitoring at the 'zero stage' before the construction of a nuclear power plant. The data obtained are of great importance in assessing the impact of technogenic factors on biota. Given the location of uranium deposits in the Turkestan region, the uranium content was determined in samples (bones, soft tissues) of amphibians and fish. It has been established that the concentration of uranium in samples of biological objects is within the normal range. We have carried out work on the analysis of erythrocytes and micronuclei in the following biota representatives: desert lacerta (lat. *Eremias intermedia*), yellow ground squirrel (lat. *Spermophilus* or *Citellus*), lake frog (lat. *Pelophylax ridibundus*), rudd (lat. *Redd pisces*), snakehead (lat. *Channa argus*). According to the results of studies in the desert lacerta (lat. *Eremias intermedia*) and lake frog (lat. *Pelophylax ridibundus*), various pathological conditions of erythrocytes and micronuclei were observed in 11% of the total number of blood products studied.

Keywords: micronucleus test, erythrocytes, technogenic factors, monitoring, biota.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-91-101

Introduction

The micronucleus test (MNT) is used for toxicological screening of potential genotoxic compounds. Currently, MNT is recognized as one of the successful and reliable tests for genotoxic carcinogens, which is based on the formation of the number of micronuclei in cells [1].

Depending on the number of detected formations, one can speak about the degree of pollution of the organism's habitat [2]. The appearance of micronuclei has a direct correlation with chromosome damage. There is a direct relationship between an increase in the number of chromosome aberrations and the activity of the mitosis process. This is due to the fact that the violation of mitotic division when exposed to toxic substances [3-4].

In recent years, micronucleus analysis has been used for biomonitoring in nuclear power plant workers [5-6]. In one of the most extensive studies, Tierens and colleagues evaluated various groups of workers in Belgian nuclear power plants and found a slight increase in the frequency of micronuclei [7].

The micronucleus test is widely used to assess cytogenetic damage caused by chemical or physical agents. Although most of the work published so far has performed this analysis on mammalian species (especially rodents), the micronucleus test has proven to be a useful tool for samples taken from other members of the biota. In particular, it makes it possible to reveal the genotoxic properties of compounds present in the aquatic environment. Both laboratory studies (to assess the genotoxicity of xenobiotics) and in situ studies (to assess water quality) included several species of invertebrates, amphibians, and teleosts [8-9].

The need for this study is explained by the fact that micronuclei in cells often appear as a result of the mutagenic effects of technogenic factors (heavy metals, radionuclides, pesticides, etc.) on

organisms. At the nuclear power plant under construction in Uzbekistan, it is planned to install a water-cooled power reactor VVER-1200 and, accordingly, water from Lake Tuzkan, which is located at a short distance from the Shardara reservoir and the Syrdarya River, will be used to cool the nuclear power plant. It should also be noted that uranium deposits are located in the Turkestan region. After the commissioning of nuclear power plants to monitor the state of environmental objects, an important role is played by the assessment of the degree of change in erythrocytes and micronuclei of biological objects (fish, amphibians, reptiles, rodents) in the study areas. Therefore, at the "zero stage" it is relevant to assess the real state of blood erythrocytes of biological objects living near the territory of the NPP.

Lake Tuzkan (Aydar-Arnasai system of lakes) in the Jizzakh region, is located about 40 km from the Turkestan region, the most densely populated region of Kazakhstan. Near Lake Tuzkan is the Shardara Reservoir, a portable water source and a strategic reservoir located on the transboundary Syrdarya River (Fig. 1). The specifics of the Tuzkan reservoirs and the chain of Aydarkul lakes, formed as a result of recharge and lenses of groundwater, is such that contamination of reservoirs with radionuclides can lead to their spread into underground lenses downstream [10]. The above specifics of the location of water arteries can become one of the factors of contamination with radionuclides, and pathological changes in erythrocytes of biological objects.

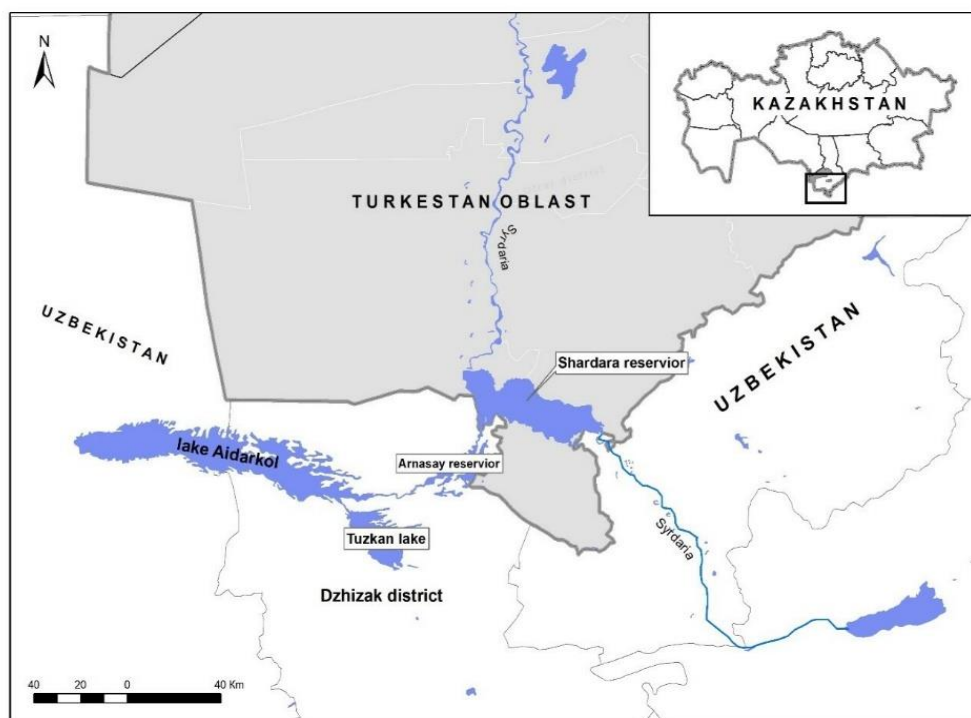


Figure 1. Characteristics of the location and correlation of Aidar - Arnasai system of lakes (Tuzkan Lake) in Uzbekistan and Shardara reservoir (Kazakhstan)

Since 2010, the Kazakhstan has become the world's largest supplier of uranium, topping the list of leading producers of natural uranium [11]. It is necessary to focus on the location of uranium ore deposits in relation to the studied territories - Sozak and Otyrar districts of Turkestan region (Zarechnoye uranium deposit).

Shu-Sarysu and Syrdarya uranium provinces are located in the sedimentary basins of the marginal part of Turan Plate [12]. The largest halos of fallow waters formed along these fronts; due to infiltration, they are unsuitable for drinking water supply due to anomalously high concentrations of natural radionuclides in them [13]. This fact also explains the need to control the uranium content in the

dominant biological objects of aquatic ecosystems in Turkestan region. This will allow assessing the impact of uranium mining on the biological objects of the aquatic ecosystems of Turkestan region (changes in erythrocytes, the appearance of micronuclei). And also to differentiate the causes of spontaneous changes in micronuclei at the 'zero stage'.

Methodology and materials of the study

The object of the study was blood preparations of the following biological objects: Desert lacertas (Lat. *Eremias intermedia*) – 21 slides, ground squirrel (Lat. *Spermophilus* или *Citellus*) – 27 slides. Peripheral blood preparations of the lake frog were taken for bioindication of aquatic ecosystems (Lat. *Pelophylax ridibundus*) – 20 slides, dominant fish species in water bodies of selected areas – Redeye (Lat. *Rudd pisces*) – 3 slides, Shakehead fish (Lat. *Channa argus*) – 18 slides.

Peripheral blood samples taken with a syringe from the tail vein of the dominant species of biological objects in the Turkestan region were fixed on a defatted glass slide. In fish, peripheral blood was taken from the caudal artery by cutting off the caudal peduncle. The resulting preparations in the amount of 65 pieces were dried in air and fixed with 96% ethyl alcohol. The work was carried out in the field.

At the laboratory stage, the slides were stained according to Romanovsky-Giemsa. Before staining the smears, the finished liquid dye is diluted at the rate of 1– 2 drops of the dye per 1 ml of distilled water. After rinsing with distilled water, it was dried on filter paper for 30 min. Anomalies of nuclei in blood erythrocytes and morphological analysis of changes in erythrocytes, micronuclei were evaluated on hematological preparations using an EX20-MSC-Company microscope (China) with an oil immersion objective - PLAN 100x/1.25 oil, $\infty/0.17$ (100-fold increase).

The content of uranium in the tissues of fish (*Sander lucioperca*, *Cyprinus carpi*), frogs (*Pelophylax ridibundus*) was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry on an Agilent-7800 instrument using regulated analysis methods in an accredited testing laboratory of radiochemistry and radio spectrometry of the Institute of Radiobiology and Radiation Protection NJSC "Astana Medical University". Samples of biological objects (bones and soft tissues) were preliminarily dried in the laboratory for two weeks.

Statistical data processing was carried out by generally accepted methods, using a package of documents, Microsoft Excel and Statistica 6.0 programs.

Results and discussions

As an indicator of changes in mitotic processes and the pathological state of erythrocytes, micronuclei were found - these are the remains of a nuclear (chromatin) substance formed as a result of degradation of erythrocyte nuclei. They were rounded chromatin-containing formations 1.5–2 μm in size, mostly in a single amount per cell.

Comparative micronucleus analysis of spontaneous chromosomal instability revealed no correlation differences in the frequencies of micronuclei between different habitats of animals from the same species group found in the territory of the Turkestan region. Statistical processing did not reveal statistically significant differences (α 0.05). In addition, analysis of variance between groups (species of dominant animal species) was used to evaluate the results, where $F=1.8$. $P=0.1$ (no statistically significant differences between species were found). The exception was 1 specimen of the lake frog (lat. *Pelophylax ridibundus*), and 2 specimens of the Desert lacertas (lat. *Eremias intermedia*), where single micronuclei were found. It has been established that in the peripheral blood of frogs and lizards, erythrocytes with attached and loose micronuclei were mainly found.

Guided by atlases of blood cells, pathomorphological changes in erythrocytes were determined [14,15,16]. For each individual, from 3 to 15 smears were made. On the preparation of each individual

type, blood cells were examined. A total of 62 preparations and 3053 cells were analyzed. Mature erythrocytes had an elongated shape, the nucleus was elongated. In the studied drugs, several types of pathological changes in erythrocytes were recorded:

1. Change in the shape of red blood cells (poikilocytosis).
2. Agglutination (clumping) of erythrocytes
3. Changes in the shape of nuclei
 - 3.1 Displacement of nuclei to the periphery
 - 3.2 Invagination of the nucleus
 - 3.3 Nuclear shadows
4. Hypochromasia
5. Scalloped border

Poikilocytosis may be the result of a violation of intracellular metabolism or occur as a result of external physicochemical and immunological influences. Examining preparations of peripheral blood of frogs in 2 studied smears (sample names: L1, L2), the following transformations in the shape of erythrocytes were noticed (Fig. 1a, 1b, Fig. 3)

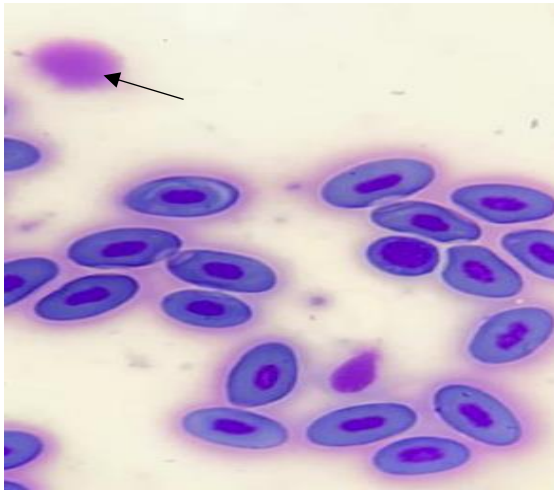


Figure 1a. Nuclear shadows in a smear of a lake frog (lat. *Pelophylax ridibundus*)

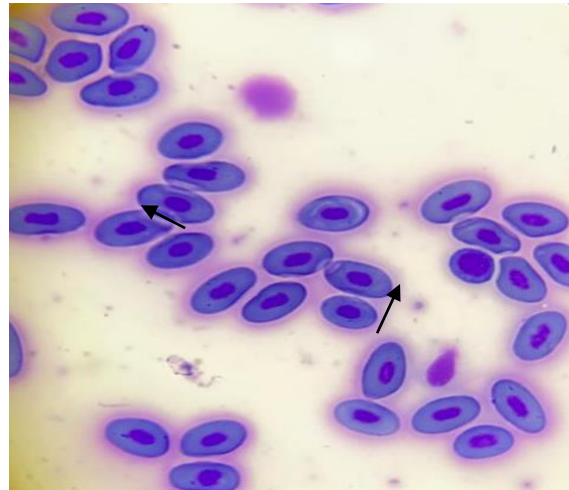


Figure 1b. Hypochromasia and agglutination of erythrocytes in a smear of a lake frog (lat. *Pelophylax ridibundus*)

All slides were coded prior to microscopic analysis. To exclude contaminating factors on peripheral blood preparations, a clear strategy for micronucleus differentiation was adopted. Micronuclei were taken into account only when the micronucleus was clearly separated from the main nucleus and had a rounded shape and color corresponding to the main nucleus. Erythrocytes with micronuclei were observed in the peripheral blood samples of Desert lacertas (Lat. *Eremias intermedia*) (Fig. 2a, 2b). The types of identified nuclear anomalies corresponded to the accepted morphological criteria of the micronucleus.

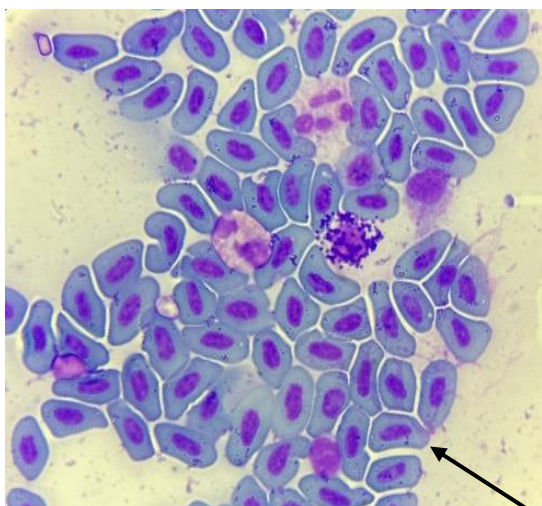


Figure 2a. Anomalous nucleus (micronucleus) in preparation № 2 of Desert lacertas (Lat. Eremias intermedia)



Figure 2b. Anomalous nucleus (micronucleus) in preparation № 1 of Desert lacertas (Lat. Eremias intermedia)

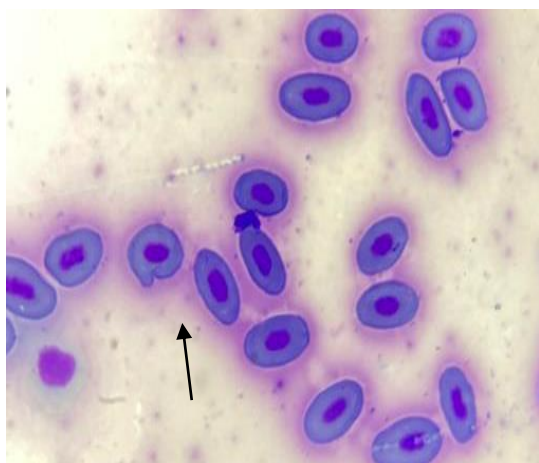


Figure 3. Scalloped edge of an erythrocyte of a lake frog (лат. Pelophylax ridibundus)

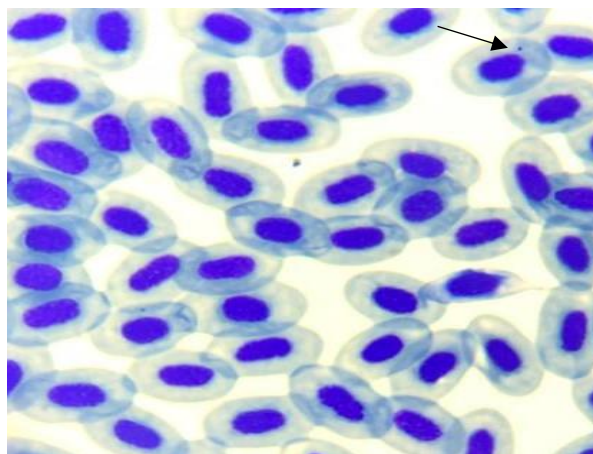


Figure 4. Anomalous nucleus (micronucleus) in preparation № 1 of lake frog (лат. Pelophylax ridibundus)

The study area includes the Shardara reservoir. This reservoir is an important economic and ecological object for the Turkestan region. The predominant fish species of the Shardara reservoir are carp and pike perch.

In the Shardara Reservoir, the dominant fish species are carp and zander (*Sanderluciperca, Cyprinus carpi*), whose bioassays were analyzed for uranium content. Judging by the reference source, uranium isotopes are unevenly distributed in fish organisms [17]. The highest concentration is observed in the body and head of fish, so tissue samples from the body of fish (*Sanderluciperca, Cyprinus carpi*) were analyzed for U content and the following results were obtained (Table 1).

Table 1

Uranium content in fish from Shardara reservoir

No.	Settlement	Product type	Uranium concentration (ng/l)	Uranium concentration (mkBq/kg)	Worldwide range* of U, μBq/kg
1	Shardara	fish-zander	bones-14.88	bones-183.76	100000
			meat-1.92	meat-23.71	
2	Shardara	fish- carp	bones-69	bones-852.15	
			meat-6.54	meat-80.769	

*UNSCEAR

According to *UNSCEAR 2000, the uranium content in fish samples (bones and soft tissues) from the Shardara reservoir corresponds to the background values.

Amphibians have thin skin that absorbs water well, thereby exposing them to radionuclides from the environment both internally and externally [18]. The obtained values are included in the calculated reference values of natural concentrations of uranium in the body of animals and humans (in terms of mg/l-0.00033 for bones and 0.0001 per 0.0002 mg/l of tissues) (Fig. 5).

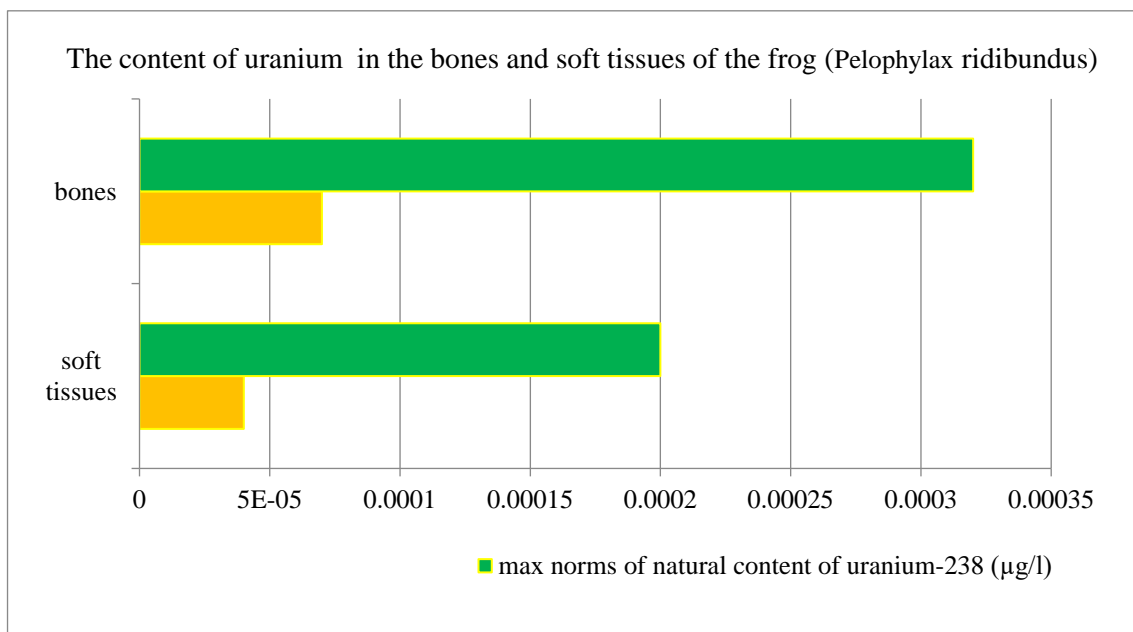


Figure 5. Uranium content in the bones and soft tissues of lake frog (Pelophylax ridibundus)

The lake frog (Pelophylax ridibundus) is one of the dominant amphibian species in the area of the Shardara Reservoir. This biological object is further proposed as a bioindicator for pollution control at various stages of NPP operation. Given the proximity of uranium mining facilities, it is advisable to take into account the laboratory-confirmed uranium content in the bones and soft tissues of the lake frog (Pelophylax ridibundus).

Conclusion

Our studies have shown that under the given environmental conditions of the Turkestan region (Zhetisay, Shardara and Maktaaral Districts), $5.88 \pm 2.8\%$ of the cells of the studied biota objects had pathologies associated with erythrocytes and micronuclei. Erythrocytes with any one type of pathology were found in $2.5 \pm 2.3\%$ of marsh frogs. In the blood of $11.82 \pm 2.7\%$ of animals (out of the total number) there are 2 different types of disorders in the morphology of erythrocytes. Three types of pathologies of red blood cells were noted in $7.94 \pm 5.4\%$ of Desert lacertas, and $4.76 \pm 3.9\%$ of amphibians had 4 different types of pathologies of erythrocytes.

Regarding the formation of micronuclei, the following distribution was observed: among lizards, 0.41 ‰ of abnormal erythrocytes with micronuclei were found, among frogs, 0.32 ‰ of cells with micronuclei were found.

The formation of micronuclei is a consequence of the pathology of mitotic cell division, during which some chromosomes lag behind in metaphase and anaphase. During apoptosis, micronuclei of various sizes can occur, which is associated with fragmentation of the nucleus of the cell subject to this process. At this stage of research, a number of disorders of the nucleus and erythrocytes have been identified, which may indicate a possible adverse effect of environmental factors in their habitat. The practical application of this study is the development of a program for monitoring the state of the environment and biota at various stages of the construction of a nuclear power plant in Uzbekistan for the nearest areas of the Turkestan region. In addition, this study can serve as a basis for including the studied biological objects in the territory monitoring program at the stage preceding the construction of a nuclear power facility. In a particular case, it is recommended to include a block of research of biological objects as indicator factors of environmental change in the general monitoring program at the "zero stage of construction of the Uzbek NPP, and to monitor biological objects annually at each stage of construction and operation of a nuclear power plant in Uzbekistan.

Taking into account the ability of amphibians to absorb radioactive elements through the surface of the skin, as well as the proximity of uranium deposits in controlled areas, this study recommended: to include in the monitoring program the control of uranium content in the soft tissues of the dominant species of fish and frogs. This will make it possible to establish or eliminate the correlation between the presence of micronuclei, changes in the shape of erythrocytes, and the level of uranium content in soft tissues and bones. This study should be carried out at the "zero stage" and annually during the operation of nuclear power plants in Uzbekistan.

A differentiated count of micronuclei shows the need for comprehensive studies using the cytogenetic features of living organisms to obtain information about the ecological and genetic state of populations of organisms and their habitat at the zero stage.

A pilot study of the uranium content in amphibian tissues shows the need for further study of this topic in order to establish a connection between a possible increased content of uranium and the presence of micronuclei or other changes in erythrocytes.

References

1. Ahmed Nabile Emam, Emad Girgis, Wagdy K.B., Khalil, Mona Bakr Mohamed. Toxicity of Plasmonic Nanomaterials and Their Hybrid Nanocomposites // *Advances in Molecular Toxicology*. – 2014. – Vol. 8. – P. 173-202.
2. Dockrell D.H., Marriott H.M., Prince L.R., Ridger V.C., Ince P.G., Hellewell P.G., Whyte M.K. Alveolar macrophage apoptosis contributes to pneumococcal clearance in a resolving model of pulmonary infection // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – No. 10. – P. 5380-5388.
3. Захидов С.Т., Гопко А.В., Семенова М.Л., Михалева Я.Ю., Макаров А.А., Кулибин А.Ю. Карнозин как фактор, модифицирующий частоту встречаемости генетически аномальных

половых клеток в семенниках ускоренно стареющих мышей SAM // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 134. – № 7. – С. 89.

4. Thierens H., Vral A., Barbé M., Ridder L. D. Micronucleus assay reveals no radiation effects among nuclear power plant workers// Health Physics. – 2002. – Vol. 83(2). – P. 178.

5. Heaven C.J., Wanstall H.C., Henthorn N.T., Warmenhoven J.W., Ingram S.P., Chadwick A.L., Honeychurch J., Schmidt C.K., Kirkby K.J., Kirkby N.F., Burnet N.G. The suitability of micronuclei as markers of relative biological effect // Merchant MJ. Mutagenesis. – 2022. – Vol. 2. No. 37 (1). – P. 3-12.

6. Sommer S., Buraczewska I., Kruszewski M. Micronucleus Assay. The State of Art, and Future Directions // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 4. – P. 1532-1534.

7. Thierens H. Micronucleus Frequency is Increased in Peripheral Blood Lymphocytes of Nuclear Power Plant Workers //Radiation Research. – 2003. –Vol. 160. – P. 684-690.

8. Rodriguez-Cea A., Ayllon F., Garcia-Vazquez E. Micronucleus test in freshwater fish species: An evaluation of its sensitivity for application in field surveys// Ecotoxicol Environ Saf. – 2003. – Vol. 56. – P. 442-448.

9. Arslan O.C., Parlak H. Micronucleus Test Good Biomarker for Determination of Genetic Changes in Aquatic Organism //J Aquat Pollut Toxicol. – 2017. – Vol. 1. – No. 3. – P. 18-19.

10. Vereshchagina N., Vidineeva E., Shchetinnikov A., Mukhametzhanova A. Main factors which make an impact on the ecological condition of the Aidar-Arnasay lake system and the area around it// Environmental Bulletin. – 2013. – Vol. 13. – No. 8. – P. 11-12.

11. Bakhtin M.M., Kashkinbaev E.T., Altaeva N.Z. Radiation Situation of Territory Uranium Mining Deposit of Kazakhstan// The Faseb Journal. – 2015. – Vol. 29. – No. 4. – P. 25-26.

12. Syromyatnikov S.G. Ecological significance of the content of natural radionuclides in groundwater on the sites of ore deposits and settlements of Kazakhstan// Geology of Kazakhstan. – 2001. – No. 1. – P. 73-79.

13. Berkinbayev G.D., Fedorov G.V., Bensman V.A. Radioecological situation in uranium regions of the south of Kazakhstan. Ecoservice S. [Electronic resource] – URL: https://ecoservice.kz/index.php?route=article/article&apath=3&article_id=30 (Accessed 01.06.2008).

14. Житенева Л.Д., Полтавцева Т.Г., Рудницкая О.А. Атлас нормальных и патологически изменённых клеток крови рыб. – Ростов-на-Дону: Ростовское книжное издательство, 1989. – 110 с.

15. Иванова Н.Т. Атлас клеток крови рыб. – Москва: Лёгкая и пищевая промышленность, 1983. – 184 с.

16. Изергина Е.Е., Изергин И.Л., Изергин Л.И. Атлас клеток крови лососевых рыб материкового побережья. – Магадан: Кордис, 2014. – 127 с.

17. Gudymenko V.A. Behaviour of Uranium Isotopes in Freshwater Mist Model System. Dissertation, Russian State Agrarian University. – 2014.

18. Baranovskaya N.V., Ignatova T.N., Ryhvanov L.P. Uranium and thorium in human organs and tissues// Newsletter of Tomsk State University. – 2010. – No. 339. – P. 182-188.

**А.М. Ганина¹, М.М. Бахтин¹, Е.Т. Капкинбаев¹, П.К. Қазымбет¹,
М.Н. Аумаликова¹, Ж.С. Уватаева²**

¹«Астана медицина университеті» ҚЕАК, Радиобиология және радиациялық қорғау институты, Астана, Қазақстан

²«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан

Түркістан облысындағы доминантты жануарлар түрлерінің перифериялық қанының эритроциттерінің өзгеруін микронуклеус сынағы және бағалау

Аңдатпа. Мақалада Түркістан облысындағы доминантты жануарлар түрлерінің шеткі қанындағы эритроциттерді зерттеу нәтижелері берілген. Бұл жұмыстың өзектілігі Өзбекстан аумағында (Жиззах облысы) атом электр станциясының салынуымен байланысты, сондықтан Түркістан облысының аймақтары АЭС потенциалды әсеріне ұшырайды және биоталас объектілері «нөлдік кезеңнен» бастап бақылауды талап етеді. Алынған мәліметтер биота үшін техногендік факторларды бағалауда үлкен маңызға ие. Біз биотаның келесі өкілдерінде эритроциттер мен микроядроларды талдау жұмыстарын жүргіздік: кесіртке ортасы (лат. *Eremias intermedia*), сары тиін (лат. *Spermophilus* немесе *Citellus*), көл бақасы (лат. *Pelophylax ridibundus*), руд. (лат. *Rudd Pices*), жыланбас балық (лат. *Channa argus*). Зерттеу нәтижелері бойынша микроядролар орта кесіртке (лат. *Eremias intermedia*) мен көл бақасында (лат. *Pelophylax ridibundus*) табылған. Зерттелетін қан препараттарының жалпы санының 11% -ында эритроциттер мен микронуклеустардың әртүрлі патологиялық жағдайлары байқалды. Қазақстанның оңтүстігіндегі уран аймақтарының біршама жақындығын ескере отырып, қосмекенділердің жұмсақ тіндерінде уран анықталды. Уран қосмекенділер мен балықтарда өздігінен микроядролардың түзілуіне және эритроциттердің өзгеруіне әсер етуі мүмкін.

Түйін сөздер: микроядро сынамасы, эритроциттер, техногендік факторлар, мониторинг, биота.

**А.М. Ганина¹, М.М. Бахтин¹, Е.Т. Капкинбаев¹, П.К. Қазымбет¹,
М.Н. Аумаликова¹, Ж.С. Уватаева²**

¹Институт радиобиологии и радиационной защиты, НАО «Медицинский Университет Астана, Астана, Казахстан

²АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан

Микроядерный тест и оценка изменений эритроцитов периферической крови доминантных видов животных Туркестанской области

Абстракт. В статье представлены результаты исследования эритроцитов периферической крови доминантных видов животных Туркестанской области. Актуальность данной работы обусловлена строительством атомной электростанции на территории Узбекистана (Джизакская область, озеро Тузкан), так как районы Туркестанской области попадают под потенциальное влияние АЭС и объекты биоты требуют мониторинга на «нулевая стадия» перед строительством АЭС. Полученные данные имеют большое значение при оценке воздействия техногенных факторов на биоту. Учитывая расположение урановых месторождений в Туркестанской области, в образцах (кости, мягкие ткани) амфибий и рыб определили содержание урана. Установлено, что концентрация урана в образцах биообъектов находится в пределах нормы. Нами проведены работы по анализу эритроцитов и микроядер у следующих представителей биоты: пустынная лацерта (лат. *Eremias intermedia*), желтый суслик (лат. *Spermophilus* или *Citellus*), озерная лягушка (лат. *Pelophylax ridibundus*), краснопёрка (лат. *Redd pices*), Змееголов (лат. *Channa*

argus). По результатам исследований у пустынной лацеры (лат. *Eremias intermedia*) и озерной лягушки (лат. *Pelophylax ridibundus*) различные патологические состояния эритроцитов и микроядер наблюдались в 11% от общего количества исследованных препаратов крови.

Ключевые слова: микроядерный тест, эритроциты, техногенные факторы, мониторинг, биота.

References

1. Ahmed Nabile Emam, Emad Girgis, Wagdy K.B., Khalil, Mona Bakr Mohamed. Toxicity of Plasmonic Nanomaterials and Their Hybrid Nanocomposites, *Advances in Molecular Toxicology*, 8, 173-202 (2014).
2. Dockrell D.H., Marriott H.M., Prince L.R., Ridger V.C., Ince P.G., Hellewell P.G., Whyte M.K. Alveolar macrophage apoptosis contributes to pneumococcal clearance in a resolving model of pulmonary infection, *J. Immunol.*, 171(10), 5380-5388 (2003).
3. Zahidov S.T., Gopko A.V., Semenova M.L., Mihaleva YA.YU., Makarov A.A., Kulibin A.YU. Karnozin kak faktor, modificiruyushchij chastotu vstrechaemosti geneticheski anomal'nyh polovyh kletok v semennikah uskorenno stareyushchih myshej SAM, *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny [Carnosine as a Factor Modifying the Frequency of Genetically Abnormal Germ Cells in the Testes of Accelerated Aging SAM Mice, Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*, 134 (7), 89 (2002). [in Russian]
4. Thierens H., Vral A., Barbé M., Ridder L. D. Micronucleus assay reveals no radiation effects among nuclear power plant workers, *Health Physics*, 83(2),178 (2002).
5. Heaven C.J., Wanstall H.C., Henthorn N.T., Warmenhoven J.W., Ingram S.P., Chadwick A.L., Honeychurch J., Schmidt C.K., Kirkby K.J., Kirkby N.F., Burnet N.G. The suitability of micronuclei as markers of relative biological effect, *Merchant MJ. Mutagenesis*, 2, 37(1), 3-12 (2022).
6. Sommer S., Buraczewska I., Kruszewski M. Micronucleus Assay. The State of Art, and Future Directions, *International Journal of Molecular Sciences*, 4, 1532-1534 (2020).
7. Thierens H. Micronucleus Frequency is Increased in Peripheral Blood Lymphocytes of Nuclear Power Plant Workers, *Radiation Research*, 160, 684-690 (2003).
8. Rodriguez-Cea A., Ayllon F., Garcia-Vazquez E. Micronucleus test in freshwater fish species: An evaluation of its sensitivity for application in field surveys, *Ecotoxicol Environ Saf.*, 56, 442-448 (2003).
9. Arslan O.C., Parlak H. Micronucleus Test Good Biomarker for Determination of Genetic Changes in Aquatic Organism, *J Aquat Pollut Toxicol.*, 1, (3), 18-19 (2017).
10. Vereshchagina N., Vidineeva E., Shchetinnikov A., Mukhametzyanova A. Main factors which make an impact on the ecological condition of the Aidar-Arnasay lake system and the area around it, *Environmental Bulletin*, 13(8),11-12 (2013).
11. Bakhtin M.M., Kashkinbaev E.T., Altaeva N.Z. Radiation Situation of Territory Uranium Mining Deposit of Kazakhstan, *The Faseb Journal*, 29(4), 25-26 (2015).
12. Syromyatnikov S.G. Ecological significance of the content of natural radionuclides in groundwater on the sites of ore deposits and settlements of Kazakhstan, *Geology of Kazakhstan*, 1, 73-79 (2001).
13. Berkinbayev G.D., Fedorov G.V., Bensman V.A. Radioecological situation in uranium regions of the south of Kazakhstan. *Ecoservice S. [Electronic resource]* – Available at: https://ecoservice.kz/index.php?route=article/article&apath=3&article_id=30 (Accessed 01.06.2008).
14. ZHiteneva L.D., Poltavceva T.G., Rudnickaya O.A. Atlas normal'nyh i patologicheskii izmenyonnyh kletok krovi ryb [Atlas of normal and pathologically altered blood cells in fish] (Rostov-na-Donu: Rostovskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1989, 110 s.) [Rostov-on-Don: Rostov book publishing

house, 1989, 110 p.]. [in Russian]

15. Ivanova N.T. Atlas kletok krovi ryb [Atlas of fish blood cells] (Moskva: Lyogkaya i pishchevaya promyshlennost', 1983, 184 s.) [Moscow: Light and food industry, 1983, 184 p.]. [in Russian]

16. Izergina E.E., Izergin I.L., Izergin L.I. Atlas kletok krovi lososevyh ryb materikovogo poberezh'ya [Atlas of blood cells in salmon fish of the mainland coast] (Magadan: Kordis, 2014, 127 s.). [in Russian]

17. Gudymenko V.A. Behaviour of Uranium Isotopes in Freshwater Mist Model System. Dissertation, Russian State Agrarian University, 2014.

18. Baranovskaya N.V., Ignatova T.N., Ryhvanov L.P. Uranium and thorium in human organs and tissues, Newsletter of Tomsk State University, 339, 182-188 (2010).

Information about authors:

Ganina A.M. – 3rd year Phd student in the specialty "Biology", Institute of Radiobiology and Radiation Protection, NC JSC Astana Medical University, 49/A Beibitshilik Street, Astana, Kazakhstan.

Bakhtin M.M. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of the Institute of Radiobiology and Radiation Protection, NC JSC Astana Medical University, 49/A Beibitshilik Street, Astana, Kazakhstan.

Kashkinbaev E.T. – PhD, Deputy Director of the Institute of Radiobiology and Radiation Protection, NC JSC Astana Medical University, 49/A Beibitshilik Street, Astana, Kazakhstan.

Kazymbet P.K. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honorable Director of the Institute of Radiobiology and Radiation Protection, NC JSC Astana Medical University, 49/A Beibitshilik Street, Astana, Kazakhstan.

Aumalikova M.N. – PhD, Head of the Laboratory of the Institute of Radiobiology and Radiation Protection, NC JSC Astana Medical University, 49/A Beibitshilik Street, Astana, Kazakhstan.

Uvatayeva Zh.S. – Senior Specialist of the Molecular Genetic Laboratory, JSC National Scientific Medical Center, 42 Abylai Khan street, Astana, Kazakhstan.

Ганина А.М. – «Биология» мамандығы бойынша 3 курс докторанты, Радиобиология және радиациялық қорғау институты, «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Бейбітшілік 49/А., Астана, Қазақстан.

Бахтин М.М. – биология ғылымдарының докторы, профессор, Радиобиология және радиациялық қорғау институты директоры, «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Бейбітшілік 49/А., Астана, Қазақстан.

Кашкинбаев Е.Т. – PhD, Радиобиология және радиациялық қорғау институты директорының орынбасары, «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Бейбітшілік 49/А., Астана, Қазақстан.

Қазымбет П.Қ. – медицина ғылымдарының докторы, профессор, Радиобиология және радиациялық қорғау институтының құрметті директоры, «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Бейбітшілік 49/А., Астана, Қазақстан.

Аумаликова М.Н. – PhD, Радиобиология және радиациядан қорғау институтының зертхана меңгерушісі, «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Бейбітшілік 49/А., Астана, Қазақстан.

Уватаева Ж.С. – молекулярлық-генетикалық зертханасының бас маманы, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Абылай хан 42, Астана, Қазақстан.

G.O. Kantureyeva^{1*}, A.A. Saparbekova¹, D.E. Kudassova¹,
G.G. Rakhmonova², K.A. Urazbayeva¹

¹NC JSC M. Auezov South Kazakhstan University, Shymkent, Kazakhstan

²Academician A.S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry of Uzbekistan Academy of Science, Tashkent, Uzbekistan

*Corresponding author: gulzhan.kantureeva01@aeuzov.edu.kz

Study of acute toxicity and cumulative activity of polyphenolic powders derived from pomegranate peel and grape seed waste

Abstract. This article presents studies to determine the acute toxicity and cumulative activity of polyphenolic powders derived from pomegranate peel and grape seed. When administered intragastrically to mice in doses from 500 to 2000 mg/kg, no acute toxicity was detected, no animal death was observed, and no deviations from the norm in other external parameters were observed. The study of acute toxicity of the preparations of polyphenolic powders from (PPPP) and polyphenolic powders derived from grape seed (PPGS) showed that they belong to the V class of chemical compounds (practically non-toxic) according to the OEC classification, the LD50 on mice was >2000 mg/kg. The preparations belong to the group with average and weak cumulative properties. These polyphenolic powders with high biological activity were obtained from food waste in Turkestan region, such as pomegranate peel and grape seeds. In recent years, there has been an active search for plant sources for bioactive compounds, and among the widely consumed fruits, which are considered an excellent source of polyphenols, and in relation to the use of industrial waste, pomegranate and grape fruits, are the leaders. The appropriateness of their use for human consumption was confirmed by the low level of risks in terms of the absence of toxicity and pronounced cumulative actions in these preparations.

Keywords: biowaste, pomegranate peel, grape seed, polyphenolic powders, acute toxicity, cumulative activity.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-102-111

Introduction

Pollution created by biowaste and byproducts from the agri-food chain is a growing concern in terms of animal and plant health and environmental sustainability [1]. In addition, the processing of by-products is a promising area that requires interdisciplinary research by food technologists, chemists, nutritionists and toxicologists, as well as biotechnologists [2].

However, only a small proportion of food waste is separated, recycled or used for animal feed. Especially since, for example, in Kazakhstan in 2021 the amount of food waste amounted to 35.9 thousand tons [3].

In recent years, there has been an active search for plant sources for bioactive compounds, and among the widely consumed fruits, which are considered an excellent source of polyphenols, and in relation to the use of industrial waste, pomegranate and grape fruits, are the leaders. All parts of the above mentioned fruits contain polyphenols, but, for example, 60-70% of extractable polyphenols are concentrated in grape seeds as flavonols, phenolic acids, catechins, proanthocyanidins and anthocyanins. Among them, catechins and proanthocyanidins are the main compounds, accounting for 77.6% of the total amount of certain phenolic compounds [4].

For example, pomegranate peel, which makes up 49 to 55% of the weight of the fruit, depending on its variety [5], is rich in phenolic compounds, including punicalagin (28,000-104,000 g/g), ellagic acid (1580-4514 g/g), catechin (115-613 g/g), gallic acid (10-73 g/g) and several other compounds [6] that are responsible for its biological activity [7].

However, knowing that the total production of pomegranate worldwide is three million tons, and its peel and seeds make up about 54% of the fruit, this leads to approximately 1.62 million tons of waste [8].

Grapes are considered the most common plant species worldwide, and *Vitis vinifera L.* is the main species used as a raw material for wine production. This industry is a sector with great potential worldwide. Global wine production in 2021 was 260 million tons. Wine production produces approximately 1.3-1.5 kg of residues per liter of wine produced [9].

Thus, a huge quantity of residues is being generated that is essential to find suitable methods to revalue it by optimizing the extraction of bioactive compounds from pomegranate and grape fruit residues and then converting them into value-added products.

At the same time, although the scientific community supports research on reuse of biological waste, the question of biological waste safety must necessarily remain open. Two aspects of biowaste call into question the safety of the products derived from them and their use for human consumption. The first is related to the chemical complexity of biological waste. The technology used to process this material can lead to the release of chemical compounds such as toxins, genotoxic compounds, and heavy metals into the final product, which are potentially dangerous to human health [10]. The second problem associated with the reuse of biological waste is the possible change in the absorption, distribution, metabolism, and excretion profile of the final product. Unexpected molecules can synergistically affect the biologically active fraction of the plant and change the overall pharmacokinetic parameters of the final product (bioavailability, bioavailability, bioactivity) as well as its overall toxicity [11]. Considering the requirements for drug safety in toxicological studies, it is also necessary to calculate the cumulation coefficient in order to determine whether the drug cumulates or it is addictive. The aim of our work was to define the acute toxicity and cumulative activity of polyphenolic powders obtained from waste products: pomegranate peel and grape seed.

Materials and methods

The object of the study was polyphenolic powders obtained from pomegranate peels and grape seeds according to the further described methodology. Aqueous-alcoholic extracts were obtained from dried samples by maceration with periodic stirring; in brief, 1000 g of pomegranate peel were mixed with 40% ethanol (1:4 by mass), stirred for 10 min, left to infuse for 24 hours at room temperature and finally filtered to extract aqueous-alcoholic extract. Then the extract was evaporated for efficient and gentle removal of solvents at a rotary evaporator, and a finely dispersed loose polyphenol powder (PP) from pomegranate peels was obtained by spray drying. When obtaining PP from grape seeds, the difference was the use of 70% ethanol during extraction.

Standardization of the preparation was carried out using chromatographic (thin layer chromatography, high performance liquid chromatography), spectroscopic and spectrophotometric methods. The high content of various polyphenolic compounds was revealed in both samples including flavonoids (rutin and catechin) 11.777 and 6.13 mg/100g respectively in PP from pomegranate peel; 26.766 and 44.878, mg/100g respectively in PP from grape seed; phenolic acids (gallic acid) 118.217 mg/100g in PP from pomegranate peel (PPPP); 106.518, mg/100g, in PP from grape seed (PPGS).

Common methods were used to determine acute toxicity parameters. The investigation of acute toxicity of the preparations was performed on white male mice weighing 20 ± 2.0 g, 5 animals in each group, 45 mice in total were used. All manipulations with them were performed in accordance with International Agreement for Humane Treatment of Animals (The European Communities Council Directives of November 24, 1986- 806/609/EEC). The animals were obtained from the cattery of Tashkent Zoo. All pharmacological studies were performed on healthy mature animals (mice) quarantined for at least 10-14 days in specialized vivarium (at the Academician Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry - IBCh Uzbekistan AS). Preparations of PPPP and PPGS were administered to mice once intragastrically

in doses of 500, 1000, 1600 and 2000 mg/kg, control distilled water in the same volume.

The animals were observed every hour during the first 24 hours of the laboratory test, with survival during the analysis, overall status, potential breakdown and passing like indexes of the animals' functional condition. Then every day, during 2 weeks in the vivarium conditions, the animals of all groups were observed for their general state and activity, behavior features, number and deepness of breathing, condition of hair and epidermis, urination, body mass altering and other indicators. All tested mice were stayed under the equal circumstances and on the general ration with obtaining water and food for free [12]. When experiment was finished, the average lethal dose (LD₅₀) was calculated and the toxicity class was determined [13].

Study of cumulative properties of PPPP and PPGS preparations was implemented according to strategy proposed by R.R. Lim et al [14] on each group of 10 white male mice weighing 20±2 g. Scheme of the experiment included daily intragastric injection of PPPP and PPGS preparations, once through the probe. The first 4 days the dose was 200 mg/kg (0.1 LD₅₀), then every next 4 days the dose was increased and the injected dose was 300, 440, 680, 1000, 1500, and 2240 mg/kg. The injected doses were calculated based on the established LD₅₀=2000 mg/kg dose, when injected once to the animals. The maximum duration of the experiment was 28 days.

The cumulation coefficient (Cc), calculated as the ratio of the total dose received by the body during repeated (fractional) injection of the substance in an amount equal to the average lethal dose of LD₅₀, to the same value, but at a single injection, was calculated by the follow formula (1):

$$C_c = LD_{50;n} / LD_{50;1}, \quad (1)$$

where LD_{50;n} is the cumulative mean lethal dose at n-fold injection,
LD_{50;1} – average lethal dose at a single injection.

The qualitative estimation of Cc value was calculated by the L.I. Medvedja et al. scale modified by B.I. Lyublina [15], where Cc <1 corresponds to Supercumulation; Cc = 1-2.2 - Distinct cumulation; Cc = 2.2-5 - Average cumulation; Cc >5 - Weak cumulation.

Results

The total impact and acute toxicity of PP from pomegranate peel and PP from grape seed drugs were analyzed on mice by single inoculations into gastric. Every single dose of the preparation was analyzed on five mice. During fourteen days the experimental animals were monitored. PP from pomegranate peel and PP from grape seed preparations were administrated into the gastric at doses of 500, 1000, 1600, and 2000 mg/kg per mouse.

The results obtained are in the Table 1.

Table 1

Results of acute toxicity indicators during intragastric injection of PPPP and PPGS preparations into mice (n=5)

Groups	Animal species, The way of injection	Doses, mg/kg	Number of deaths /number of animals in groups	LD ₁₀ mg/kg	LD ₁₆ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	LD ₈₄ mg/kg
PPPP	Mice, i/g	500	0/5			>2000	
		1000	0/5				
		1600	0/5				
		2000	0/5				
PPGS	Mice, i/g	500	0/5			>2000	
		1000	0/5				
		1600	0/5				
		2000	0/5				
control	Mice, i/g	0,2 ml/mouse	0/5			-	

As shown in Table 1, acute toxicity was determined by assessing the survival rate of mice and the calculated average lethal dose. The results showed that no lethal effects were observed when the drugs were administered intragastrically (i/g), i.e., the doses causing possible lethal effects when administered i/g are higher than 2000 mg/kg.

The subchronic toxicity study of cumulation assessment criteria were as follows: animal condition before and after drug administration, behavioral reactions, condition of hair and visible mucous membranes, respiratory rate, heart rate, number of fallen and survived animals in groups. At the end of the experiment the cumulation coefficient was determined as the ratio of LD₅₀ at multiple injections to LD₅₀ at single injections. The observation period for animals in acute experiments in the presence of single death should be at least 14 days. The later the deaths occur, the more likely the substance under test has cumulative properties. It is believed that the greater the value of the cumulation coefficient, the more pronounced are the cumulative properties of the tested biologically active substances. The results of determining the cumulative activity of PPPP and PPGS preparations are shown in Tables 2 and 3.

Table 2

Subchronic toxicity study of cumulation by the PPPP preparation

Days of injection	Number of deaths/ number of animals in the group	Fraction of LD ₅₀ at a single injection	LD ₅₀ =2000 mg/kg
1-4	0/10	0.1	200
5-8	0/10	0.15	300
9-12	0/10	0.22	440
13-16	0/10	0.34	680
17-20	2/10	0.50	1000
21-24	4/10	0.75	1500
25-28	6/10	1.12	2240

Table 3

Subchronic toxicity study of cumulation by PPGS preparation

Days of injection	Number of deaths/ number of animals in the group	Fraction of LD ₅₀ at a single injection	LD ₅₀ =2000 mg/kg
1-4	0/10	0.1	200
5-8	0/10	0.15	300
9-12	0/10	0.22	440
13-16	0/10	0.34	680
17-20	2/10	0.50	1000
21-24	3/10	0.75	1500
25-28	4/10	1.12	2240

Discussion

Measuring the toxicity of plant extracts is important for determining biological indicators for *in vitro* studies because many chemicals and plants have different levels of toxicity. When injecting animals PP from pomegranate peel in doses of 500 and 1000 mg/kg, washing, narrowing of the eyes, and crowding were noticed, and behavior of the animals normalized in 1 to 3 hours. In the situation with the same preparation but in amount of 1600 and 2000 mg/kg, washing, lethargy, bunching, and eye narrowing were noticed. Animal behavior normalized in 3-4 hours. No mortality was observed in all doses (0/5).

To determine the acute toxicity of the second preparation, PP from grape seeds, intragastric administration was performed at doses of 500, 1000, 1600, and 2000 mg/kg per mouse. In the first hour after injection of the drug in all studied doses, animals showed washing, immobility, bunching, and some animals showed lethargy, especially with increasing dose of the drug. When injecting the PPGS drug in all doses used, no 0/5 death was recorded.

For other studied parameters throughout the study period (14 days): condition of hair and epidermis, tail state, quantity and texture of fecaloma, altering of body mass when injected with the drug in all doses used, no deviation from the norm was observed.

So, the investigation of the acute toxicity of PPPP and PPGS drugs showed that these drugs, when injected intragastrically, correspond to an LD₅₀ of more than - 2000 mg/kg. According to the modified classification of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), this drug belongs to the V class of toxicity of substances (Practically non-toxic).

Further, throughout the duration of the study (14 days), the surviving animals were observed after administration of PPPP and PPGS preparations. Observation of experimental animals according to the studied indices did not reveal any deviations in the state of hair and skin, tail position, fecal mass consistency, diuresis, and change in body weight from the control group animals. Analyses of the acute toxicity of PPPP and PPGS preparations obtained from food waste of Turkestan region, were similar to those reported by other researches [16,17].

To identify the possibility of chronic poisoning of animals, the cumulative properties of experimental samples of the PPPP and PPGS preparations were studied in a subacute experiment on mice. According to table 2, the resulting total dose to the animal for 28 days is =12.72 LD_{50,1}. LD_{50,n} - the total dose at which the beginning of a large number of deaths was recorded, was LD_{50,n} = 25440 mg/kg, and this dose is higher than LD_{50,n}. On this basis we calculate coefficient Cc: Cc=6480 / 2000 = 3.24. According to the generally accepted hygienic classification (GOST 12.1.007-76), the drug belongs to hazard class 3 when administered into the stomach. The cumulation coefficient was 3.24, i.e. the drug

PPPP has average cumulative properties.

According to table 3, the cumulative dose received by the animal for 28 days is =12.72 LD_{50;1}. LD_{50;n} - the cumulative dose at which the beginning of the deaths is fixed, was LD_{50;n} = 2540 mg/kg, and this dose is higher than LD_{50;n}. On this basis we calculate Cc coefficient: $Cc=9480 / 2000 = 4.74$. The cumulation coefficient is - 4.74, which corresponds to the evaluation of the action of the substance PPGS as a drug with weak cumulative properties.

Conclusion

Thus, the study of acute toxicity of PPPP and PPGS preparations showed that they belong to the V class of chemical compounds (practically non-toxic) according to the OECD classification. Acute toxicity test showed that LD₅₀ was on the level >2000 mg/kg and no significant impact on mice. The cumulation coefficient of PPPP is -3.24, which corresponds to the drug with average cumulative properties (according to the scale of L.I. Medvedya et al. modified by B.I. Lyublina). The cumulation coefficient of PPGS is 4.74, which corresponds to the drug with weak cumulative properties (according to the scale of L.I. Medvedja et al. in modification of B.I. Lyublina).

The results obtained justify the expediency of using the obtained polyphenolic powders from the residues of processed pomegranate and grape fruits with high content of bioactive compounds in the construction of value-added products.

Acknowledgments. The authors are grateful to the vivarium of Academician Sadykov IBCh of Uzbekistan AS for the opportunity to conduct the research. A cooperation agreement is available.

References

1. Castrica M., Rebucci R., Giromini C., Tretola M., Cattaneo D. & Baldi A. Total phenolic content and antioxidant capacity of agri-food waste and by-products // Italian Journal of Animal Science. – 2019. – Vol. 18(1). – P. 336-341. DOI: 10.1080/1828051X.2018.1529544.
2. Otlis S., Despoudi S., Bucatari, C., Kartal C. Chapter 1- Food Waste Management, Valorization, and Sustainability in the Food Industry. In Food Waste Recovery. – San Diego, CA, USA: Academic Press, 2015. – P. 3-23.
3. Как эффективно работать с отходами и развить отрасль переработки пищевых отходов в Казахстане. [Electronic resource] – URL: <https://the-steppe.com/lyudi/kak-effektivno-rabotat-s-othodami-i-razvit-otrasl-pererabotki-pishchevyhothodov-v-kazahstane> (Accessed: 30.10.2022).
4. Silvan J.M., Mingo E., Hidalgo M., Pascual-Teresa S. de, Carrascosa A.V. and Martinez-Rodriguez A.J. Antibacterial Activity of a Grape Seed Extract and Its Fractions against *Campylobacter spp* // Food Control. – 2013. – Vol. 29. – P. 25-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.05.063>.
5. Mo Y., Ma J., Gao W., Zhang L., Li J., Zang J. Pomegranate Peel as a Source of Bioactive Compounds: A Mini Review on Their Physiological Functions // Frontiers in Nutrition. – 2022. – Vol. 9. – P. 887113. DOI: 10.3389/fnut.2022.887113.
6. Man G., Xu L., Wang Y., Liao X. and Xu Z. Profiling Phenolic Composition in Pomegranate Peel From Nine Selected Cultivars Using UHPLC-QTOF-MS and UPLC-QQQ-MS // Frontiers in Nutrition. – 2022. – Vol. 8. – P. 807447. DOI: 10.3389/fnut.2021.807447.
7. Magangana T.P., Makunga N.P., Fawole O.A., Opara U.L. Processing factors affecting the phytochemical and nutritional properties of pomegranate (*Punica granatum L.*) peel waste: A review // Molecules. – 2020. – Vol. 25(20). – P. 4690. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25204690>.

8. Cano-Lamadrid M., Martínez-Zamora L., Castillejo N., Artés-Hernández F. From Pomegranate Byproducts Waste to Worth: A Review of Extraction Techniques and Potential Applications for Their Revalorization // Foods. – 2022. – Vol. 11. – P. 2596. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11172596>.
9. State of the world. Vine and wine sector 2021. [Electronic resource] – URL: [eng-state-of-the-world-vine-and-wine-sector-april-2022-v6.pdf](https://www.oiv.int/publications/view/fulltext/1387) (Accessed: 25.10.2022).
10. Kirkland D., Kasper P., Martus H.-J., Müller L., van Benthem J., Madia F., Corvi R. Updated Recommended Lists of Genotoxic and Non-Genotoxic Chemicals for Assessment of the Performance of New or Improved Genotoxicity Tests // Mutation Research -Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 2016. – Vol. 795. – P. 7-30.
11. Musto G., Laurenzi V., Annunziata G., Novellino E., Stornaiuolo M. Genotoxic Assessment of Nutraceuticals Obtained from Agricultural Biowaste: Where Do We “AMES”? // Antioxidants. – 2022. – Vol. 11. – P. 1197. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11061197>.
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Изучение острой токсичности. – Москва: Гриф и К, 2012. – С. 15-17.
13. OECD, Test No. 420:2001 «Острая токсичность при внутрижелудочном поступлении. Метод фиксированной дозы» («Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure», IDT).
14. Lim R.R. et al. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses // Arch. Intern.Pharm. Ther. – 1961. – Vol. 130. – P. 336-352.
15. Основы общей промышленной токсикологии (руководство). – Ленинград: Медицина, 1976. – 304 с.
16. Vale E.P., Rego L.R. do, Pureza D.D.N, Silva P.G. Cytogenetic and toxicological effects of Punica granatum Linnaeus fruit peel hydroethanolic extract in mice // South Afr. J. Bot. – 2020. – Vol. 130. – P. 465-470. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.01.041>.
17. Chedea V.S., Macovei S.O.,Bocsan I.C. Grape Pomace Polyphenols as a Source of Compounds for Management of Oxidative Stress and Inflammation-A Possible Alternative for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – P. 6826. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27206826>.

Г.О. Кантуреева¹, А.А. Сапарбекова¹, Д.Е. Кудасова¹, Г.Г. Рахмонова², К.А. Уразбаева¹

¹НАО М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан университеті, Шымкент, Қазақстан

²Академик А.С. Садықов атындағы Биоорганикалық химия институты, Өзбекстан Республикасы Ғылым академиясы, Ташкент, Өзбекстан

Өндіріс қалдықтарынан алынған полифенол ұнтақтарының жедел уыттылығын және жинақтаушы белсенділігін зерттеу: анар қабығы мен жүзім тұқымы

Андатпа. Бұл мақалада анар қабығы мен жүзім тұқымдарынан алынған полифенол ұнтақтарының өткір уыттылығы мен кумулятивтік белсенділігін анықтау бойынша зерттеулер ұсынылған. Тышқандарға 500-ден 2000 мг/кг дейінгі дозада асқазанішілік енгізу кезінде өткір уыттылық анықталған жоқ, жануарлардың өлімі болған жоқ, басқа сыртқы көрсеткіштер бойынша нормадан ауытқулар байқалмады. Анар қабығының полифенолды ұнтақтары (ППКГ) және жүзім тұқымының полифенолды ұнтақтары (ППВК) препараттарының өткір уыттылығын зерттеу OECD, LD₅₀ жіктемесі бойынша тышқандардағы химиялық қосылыстардың V класына (іс жүзінде уытты емес) жататынын көрсетті -2000 мг/кг құрады. Препараттар орташа және әлсіз

кумулятивті қасиеттері бар топқа жатады. Бұл биологиялық белсенділігі жоғары полифенолды ұнтақтар Түркістан облысының тамақ өндірісінің қалдықтарынан алынды. Соңғы жылдары биоактивті қосылыстардың өсімдік көздерін іздеу белсенді түрде жүргізілуде және полифенолдардың тамаша көзі болып саналатын кеңінен тұтынылатын жемістердің ішінде, сондай-ақ өндірістік қалдықтарды пайдалану тұрғысынан анар мен жүзім жемістері жетекші орында. Оларды адам тұтынуы үшін қолданудың орындылығы уыттылықтың болмауы және осы препараттарда айқын кумулятивті әрекеттер тұрғысынан қауіптің төмен деңгейімен расталды.

Түйін сөздер: биоқалдықтар, анар қабығы, жүзім тұқымы, полифенол ұнтақтары, өткір уыттылық, кумулятивтік белсенділік.

Г.О. Кантуреева¹, А.А. Сапарбекова¹, Д.Е. Кудасова¹, Г.Г. Рахмонова², К.А. Уразбаева¹

¹НАО «Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова», Шымкент, Казахстан

²Институт биоорганической химии им. академика А.С. Садыкова АН РУз., Ташкент, Узбекистан

Изучение острой токсичности и кумулятивной активности полифенольных порошков, полученных из отходов производства: кожуры граната и виноградных косточек

Аннотация. Данная статья представляет исследования по определению острой токсичности и кумулятивной активности полифенольных порошков, полученных из кожуры граната и виноградных косточек. При внутрижелудочном введении мышам в дозах от 500 до 2000 мг/кг острой токсичности не выявлено, гибель животных отсутствовала, не было отклонений от нормативов по другим внешним показателям. Изучение острой токсичности препаратов полифенольных порошков из кожуры граната (ППКГ) и полифенольных порошков из виноградных косточек (ППВК) показало, что они относятся к V классу химических соединений (практически нетоксично) по классификации OECD, LD₅₀ на мышах составила →2000 мг/кг. Препараты относятся к группе со средними и слабыми кумулятивными свойствами. Данные полифенольные порошки с высокой биологической активностью были получены из отходов пищевых производств Туркестанской области. В последние годы ведется активный поиск растительных источников биоактивных соединений, и среди широко потребляемых фруктов, которые считаются отличным источником полифенолов, а также с точки зрения использования промышленных отходов, лидируют гранат и плоды винограда. Целесообразность их использования для потребления человеком была подтверждена низким уровнем рисков с точки зрения отсутствия токсичности и выраженных кумулятивных действий в данных препаратах.

Ключевые слова: биоотходы, кожура граната, виноградные косточки, полифенольные порошки, острая токсичность, кумулятивная активность.

References

1. Castrica M., Rebucci R., Giromini C., Tretola M., Cattaneo D. & Baldi A. Total phenolic content and antioxidant capacity of agri-food waste and by-products, Italian Journal of Animal Science, 18(1), 336-341 (2019). DOI: 10.1080/1828051X.2018.1529544.
2. Otles S., Despoudi S., Bucatari, C., Kartal C. Chapter 1- Food Waste Management, Valorization, and Sustainability in the Food Industry. In Food Waste Recovery, San Diego, CA, USA: Academic Press, 3-23 (2015).
3. Kak effektivno rabotat' s othodami i razvit' otrasl' pererabotki pishchevyh othodov v Kazahstane [How to effectively manage waste and develop the food waste processing industry in

Kazakhstan]. [Electronic resource] – Available at: <https://the-steppe.com/lyudi/kak-effektivno-rabotat-s-othodami-i-razvit-otrasl-pererabotki-pishchevyhothodov-v-kazahstane> (Accessed: 30.10.2022). [in Russian]

4. Silvan J.M., Mingo E., Hidalgo M., Pascual-Teresa S. de, Carrascosa A.V. and Martinez-Rodriguez A.J. Antibacterial Activity of a Grape Seed Extract and Its Fractions against *Campylobacter spp.*, *Food Control*, 29, 25-31 (2013). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.05.063>.

5. Mo Y., Ma J., Gao W., Zhang L., Li J., Zang J. Pomegranate Peel as a Source of Bioactive Compounds: A Mini Review on Their Physiological Functions, *Frontiers in Nutrition*, 9, 887113 (2022). DOI: 10.3389/fnut.2022.887113.

6. Man G., Xu L., Wang Y., Liao X. and Xu Z. Profiling Phenolic Composition in Pomegranate Peel From Nine Selected Cultivars Using UHPLC-QTOF-MS and UPLC-QQQ-MS, *Frontiers in Nutrition*, 8, 807447 (2022). DOI: 10.3389/fnut.2021.807447.

7. Magangana T.P., Makunga N.P., Fawole O.A., Opara U.L. Processing factors affecting the phytochemical and nutritional properties of pomegranate (*Punica granatum L.*) peel waste: A review, *Molecules*, 25(20), 4690 (2020). DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25204690>.

8. Cano-Lamadrid M., Martínez-Zamora L., Castillejo N., Artés-Hernández F. From Pomegranate Byproducts Waste to Worth: A Review of Extraction Techniques and Potential Applications for Their Revalorization, *Foods*, 11, 2596 (2022). DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11172596>.

9. State of the world. Vine and wine sector 2021. [Electronic resource] – Available at: <eng-state-of-the-world-vine-and-wine-sector-april-2022-v6.pdf> (Accessed: 25.10.2022).

10. Kirkland D., Kasper P., Martus H.-J., Müller L., van Benthem J., Madia F., Corvi R. Updated Recommended Lists of Genotoxic and Non-Genotoxic Chemicals for Assessment of the Performance of New or Improved Genotoxicity Tests, *Mutation Research -Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 795, 7-30 (2016).

11. Musto G., Laurenzi V., Annunziata G., Novellino E., Stornaiuolo M. Genotoxic Assessment of Nutraceuticals Obtained from Agricultural Biowaste: Where Do We “AMES”? *Antioxidants*, 11, 1197 (2022). DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11061197>.

12. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. CH. 1. Metodicheskie rekomendacii po izucheniyu obshchetoksicheskogo dejstviya lekarstvennykh sredstv. Izuchenie ostroj toksichnosti, Moskva: Grif i K [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. Guidelines for the study of the general toxic effect of drugs. Acute toxicity study, Moscow: Grif and K] 15-17 (2012). [in Russian]

13. OECD, Test No. 420:2001 «Ostraya toksichnost' pri vnutrizheludochiom postuplenii. Metod fiksirovannoj dozy» («Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure», IDT) [OECD Test No. 420:2001 "Acute intragastric toxicity. Fixed Dose Method" ("Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure", IDT)]. [in Russian]

14. Lim R.R. et al. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses, *Arch. Intern.Pharm. Ther.*, 130, 336-352 (1961).

15. Osnovy obshchej promyshlennoj toksikologii (rukovodstvo) [Fundamentals of general industrial toxicology (manual)] (Leningrad: Medicina, 1976, 304 s.) [Leningrad: Medicine, 1976, 304 p.]. [in Russian]

16. Vale E.P., Rego L.R. do, Pureza D.D.N, Silva P.G. Cytogenetic and toxicological effects of *Punica granatum* Linnaeus fruit peel hydroethanolic extract in mice, *South Afr. J. Bot.*, 130, 465-470 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.01.041>.

17. Chedea V.S., Macovei S.O., Bocsan I.C. Grape Pomace Polyphenols as a Source of Compounds for Management of Oxidative Stress and Inflammation-A Possible Alternative for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? *Molecules*, 27, 6826 (2022). DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27206826>.

Information about authors:

Kantureyeva G.O. – doctoral student of the Department of Biotechnology, M. Auezov SKU, 5 Tauke-Khan Ave., Shymkent, Kazakhstan.

Saparbekova A.A. – Professor of the Department of Biotechnology, M. Auezov SKU, 5 Tauke-Khan Ave., Shymkent, Kazakhstan.

Kudassova D.E. – teacher of the Department of Biotechnology, M. Auezov SKU, 5 Tauke-Khan Ave., Shymkent, Kazakhstan.

Rakhmonova G.G. – Junior Research Fellow, Institute of Bioorganic Chemistry named after Academician A.S. Sadykov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Urazbayeva K.A. – Professor of the Department of Food Engineering, M. Auezov SKU, 5 Tauke-Khan Ave., Shymkent, Kazakhstan.

Кантуреева Г.О. – «Биотехнология» кафедрасының докторанты, М. Әуезов атындағы ОҚМУ, Тәуке-хан даңғылы, 5, Шымкент, Қазақстан.

Сапарбекова А.А. – «Биотехнология» кафедрасының профессоры, М. Әуезов атындағы ОҚМУ, Тәуке-хан даңғылы, 5, Шымкент, Қазақстан.

Кудасова Д.Е. – «Биотехнология» кафедрасының оқытушысы, М. Әуезов атындағы ОҚУ, Тәуке-хан даңғылы, 5, Шымкент, Қазақстан.

Рахмонова Г.Г. – кіші ғылыми қызметкер, академик А.С. Садықов атындағы Өзбекстан Республикасы ҒА Биоорганикалық химия институты, Ташкент, Өзбекстан.

Уразбаева Қ.А. – Тамақ инженерия кафедрасының профессоры, М. Әуезов атындағы ОҚУ, Тәуке-хан даңғылы, 5, Шымкент, Қазақстан.

**А.М. Оразбаева^{1*}, А.К. Сибатаев², К.М. Аубакирова¹,
А.М. Ныгыметова³, Б.Б. Торсыкбаева⁴**

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

²Томск мемлекеттік университеті, Томск, Ресей

³AgroShield ЖШС, Алматы, Қазақстан

⁴Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

*Байланыс үшін автор: aygul.orazbaeva@list.ru

Павлодар аймағындағы *Anopheles maculipennis* кешені безгек масаларын (*Diptera*, *Culicidae*: *Anopheles*) PCR-RFLP негізінде түрге дейін анықтау

Аңдатпа. Бұл мақалада *Anopheles maculipennis* кешенінің безгек масаларының генетикалық полиморфизмін анықтау әдістері қарастырылған. ITS2 рибосомалық гендер кластерінің екінші ішкі транскрипцияланатын спейсерін қолдана отырып, PCR-RFLP әдісімен *An. maculipennis* кешенінің ұқсас түрлерін анықтау жүргізілді. ITS2 rDNA тізбегін талдау негізінде осы жинақта жаңа палеарктикалық түрлер ашылды: *An. persiensis* (Sedaghat et al., 2003), *An. daciae* (Nicolescu және т.б., 2004) және *An. artemievi* (Гордеев және т.б., 2004). Бұрын Қазақстан аумағында цитогенетикалық әдісті қолданып, хромосомалық полиморфизмді *An. messeae* осы түрдің ареалының оңтүстігінде (Стегний, 1991; Гордеев және Сибатаев, 1996). Безгек масаларының популяцияларында *An. messeae* of *Kazakhstan*, осы аймаққа тән емес жаңа хромосомалық инверсиялар анықталды (Абылқасымова және т.б., 2019).

Сондай-ақ, *Anopheles messeae* масаларының биоэкологиясы және зиянды мәні туралы кейбір мәліметтер келтірілген. *Anopheles maculipennis* кешенінің қосқанатты қансорғыш масалары үлкен ғылыми және практикалық қызығушылық тудырады, өйткені олар белсенді қансорғыштар және адамдар мен жануарлардың бірқатар қауіпті ауруларының қоздырғыштарын тасымалдаушылары ретінде белгілі. Өзіндік зерттеулер мен әдеби деректері негізінде Ертіс өзені бассейнінің *Anopheles messeae* масаларының биологиясы мен экологиясы туралы материалдар жинақталды. *Maculipennis* кешені масаларының таралуы мен ландшафтық орналасуы, санының маусымдық динамикасы мен тәуліктік ырғағы, зиянды мәні туралы мәліметтер келтірілген.

Түйін сөздер: генетикалық полиморфизм, PCR-RFLP, ішкі транскрипцияланатын спейсер (ITS2), биоэкология, *maculipennis* кешені.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-112-122

Кіріспе

Ертіс өзенінің бассейнінде қос қанатты қансорғыш жәндіктер кешенінде масалар көптігі мен зияндылығы бойынша жетекші орын алады (Исимбеков Ж.М., Мутушева А.Т.) [1, 2]. Қансорғыш масалардың адам мен жануарлар ауруларының қоздырғышын тасымалдаушылар ретіндегі рөлі бүкіл әлемге белгілі. Безгек масалары арбовирустық инфекциялардың, соның ішінде безгек плазмодиясы қоздырғыштарын тасымалдайтыны белгілі. ЖИТС-ке, безгекке және туберкулезге қарсы күрес жөніндегі Жаһандық қордың деректері бойынша жыл сайын безгектен 2,6 миллионға жуық адам қайтыс болады, олардың 75%-ы - 5 жасқа дейінгі балалар. Сондай-ақ туляремия бактериясының циркуляциясында да маңызы бар: масамен табиғи зақымдану анықталған. Чехословакияда *Anopheles maculipennis* масаларынан чалово вирусы оқшауланған (Заречная С.Н., Горностаева Р.М., Gratz N.) [3, 4, 5].

Павлодар аймағындағы экологиялық серпімді, жаппай таралған масалардан келетін басты қауіп-олардың арбовирустар, туляремия, күйдіргі және листериозды тасымалдауы. Қара Ертіс атырабында *Anopheles maculipennis* масаларынан арбовирустар бөлінген (Синельщиков В.А.) [6].

Масалардың суда дамиды сатылары инфекция қоздырғыштарының табиғи ошақтарында айналымына ықпал етуі мүмкін (Деньгуб В.М.) [7]. Сонымен қатар, қансорғыш масалардың көптеген түрлері вирустық, бактериялық және протозойлық сипаттағы қауіпті аурулардың, соның ішінде табиғи ошақты аурулардың қоздырғыштарының тасымалдаушысы болып табылады.

Anopheles туысының безгек масалары эпидемиологиялық маңызына байланысты көп зерттелген жәндіктердің қатарына жатады. Бұл туыстың көптеген өкілдері әртүрлі трансмиссивті аурулар қоздырғыштарының тасымалдаушылары болып табылады, олардың ішіндегі ең қауіптісі – безгек. *Anopheles* туысының безгек масалары медициналық маңызынан басқа, популяциялық-генетикалық талдау үшін оңтайлы модельдік нысандар болып табылады (Стегний В.Н.) [8]. Жиырма екі түрден тұратын *Anopheles maculipennis* кешенінің масалары идентификациялау үшін күрделі болып табылады. Қазақстан аумағында аталған кешен үш түрмен берілген – *An. messeae* Fall., 1926, *An. artemievi* Gordeev et al., 2004, *An. martinus* Shingarev, 1926. Бұл деректер молекулалық цитогенетикалық талдау негізінде растауды талап етеді, өйткені *An. maculipennis*, *An. atroparous* және *An. messeae* - туысқан ұқсас түрлер болып келеді.

Қазақстандағы безгек масалары негізінен морфологиялық және цитогенетикалық әдістер арқылы зерттелді (Дубицкий, 1970; Стегний, 1991; Гордеев және Сибатаев, 1996). Соңғы жылдары молекулярлық әдістерді қолдану жаңа түрлерді анықтауға және «*maculipennis*» кешеніндегі филогенезді нақтылауға мүмкіндік берді.

Соңғы жылдары молекулалық әдістерді қолдану жаңа түрлерді анықтауға және «*maculipennis*» кешеніндегі филогенияны нақтылауға мүмкіндік берді.

ITS2 rDNA тізбегін талдау негізінде осы жинақта жаңа палеарктикалық түрлер ашылды: *An. persiensis* (Sedaghat et al., 2003), *An. daciae* (Nicolescu және т.б., 2004) және *An. artemievi* (Гордеев және т.б., 2004). Бұрын Қазақстан аумағында цитогенетикалық әдісті қолданып, хромосомалық полиморфизмді *An. messeae* осы түрдің ареалының оңтүстігінде (Стегний, 1991; Гордеев және Сибатаев, 1996). Безгек масаларының популяцияларында *An. messeae*, осы аймаққа тән емес жаңа хромосомалық инверсиялар анықталды (Абылқасымова және т.б., 2019) [14].

«*Maculipennis*» кешенінің безгек масаларының палеарктикалық тармағы түрлерінің географиялық таралуы тұрақты түрде өзгереді. Дегенмен, соңғы жылдары климаттың өзгеруіне және популяцияның қозғалысына, сондай-ақ инвазивті түрлердің пайда болуына байланысты жәндіктер таралу шекараларының өзгеруі байқалды. «*Maculipennis*» кешеніндегі жаңа түрлерді анықтау Қазақстанның әртүрлі ландшафттық-климаттық белдеулерінде осы кешен масаларының өкілдерінің таралуы туралы қолда бар мәліметтерді қайта қарауды қажет етті.

Бұл жұмыстың мақсаты – Павлодар қаласының маңындағы безгекті масалардың түрлік құрамын молекулалық әдіспен нақтылау.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Бұл жұмыстың материалы Қазақстан Республикасы, Павлодар маңындағы Павлодар облысындағы *Mosquito Trap MT* тұзағы (Оңтүстік Корея) арқылы жиналған 45 ересек безгек масаларының үлгілері болды: Набережка (06.03.2020), Ертіс өзені (06.06.2020), Черноречк ауылы (06.07.2020). Безгек масаларының ауланған ересектері морфологиясы бойынша анықталды (Гуцевич және т.б., 1970; Сибатаев және Андреева, 2007) [15, 16].

Түрлердің диагностикасы рибосомалық ДНК-ның *ITS2* құрылымына сәйкес жүргізілді [16 Гордеев М.И., Москаев А.В., Брусенцов]. Безгек масалары мен олардың будандарын әрі қарай анықтау үшін түр диагностикасының *RFLP* әдісі қолданылды (Артемов және т.б., 2021). *RFLP* молекулалық әдісі үшін *rDNA*-дан алынған *ITS2* ПТР өнімдері пайдаланылды (Artemov G.N., Fedorova V.S., Karagodin D.A., Brusentsov I.I., Baricheva E.M., Sharakhov I.V., Gordeev M.I., Sharakhova M.V.) [17].

Зерттеу нәтижелері және оларды талдау

Қазақстанның солтүстік-шығыс бөлігінде *Anopheles maculipennis* номиналды түріне өте жақын *An. messeae*-ның таралуы белгілі. Бұл Ертіс жайылмасының интразональды жағдайындағы аспектілі түрі. Көбею орындары ретінде Ертістің және оның салаларының жайылмасы, шалғын, таяз сулы және батпақты учаскелер қарастырылады. Көктемде дернәсілдердің дамуы ашық таяз суларда жүреді, ал ашық су объектілері құрғаған сайын дернәсілдердің көпшілігі сілтілігі мен минералдану дәрежесі жоғары (рН - 7,6 - 8,0 және 183-366 мг/л шегінде) тұрақты су объектілерінде кездеседі.

Қазақстанның оңтүстігінде қыстан кейін ұшып шығу және адамға шабуыл жасау наурыздың аяғында және сәуірдің басында 10-19°C [9] кезінде, ал солтүстік аудандарда - сәуірдің үшінші он күндігінде және мамырдың басында байқалады (Исимбеков Ж.М., Мутушева А.Т.) [1, 2].

Ертіс жайылмасында қыстан кейін ұшып шығу сәуірдің бірінші онкүндігінің соңында немесе екінші онкүндігінің басында орташа тәуліктік ауа температурасы кемінде 6°C болғанда басталады (1-кесте). Қыстан кейін ұшудың басталу уақыты көктемнің метеорологиялық жағдайларына байланысты. Қолайсыз экологиялық факторлар (орташа тәуліктік температура 5°C-тан төмен, жауын-шашын және т.б.) әдетте масалардың қыстан кейін ұшуын бір-екі он күндікке кешіктіреді.

Кесте 1

Ертіс жайылмасындағы *An.messeae* фенологиясы (1970-2009 жж)

Тіршілік құбылыстары	Мерзімі	Орташа тәуліктік температура
Қыстан кейінгі алғашқы ұшулар	27.IV - 16.V	5,9 - 6,5°
Жаппай ұшу	21.IV - 7.V	9,8 - 18,4°
Алғашқы жұмыртқа салу	27.IV - 5.V	10,9 - 18,4°
I сатыдағы дернәсілдер	4.V - 12.V	9,8 - 19,4°
IV сатыдағы дернәсілдер	15.V - 28.V	11,8 - 20,6°
Алғашқы қуыршақ	24.V - 4.VI	15,6 - 22,4°
Алғашқы аталық масалар	27.V - 13.VI	16,6 - 22,8°
Алғашқы аналық масалар	18.VII - 25.VII	19,8 - 22,2°
Майлы денесі бар аналықтардың жаппай пайда болуы	30.VII - 14.VIII	17,4 - 21,2°
Соңғы аталықтар	17.IX - 29.IX	7,9 - 14,2°
I сатыдағы соңғы дернәсілдер	21.VIII - 4.IX	9,8 - 20,0°
IV кезеңнің соңғы дернәсілдер	11.IX - 23.IX	8,6 - 18°
Қыстауда аналықтар пайда болуы	19.VII - 30.VIII	17 - 22,8°
Аналықтарының қыстауға ұшуының соңы	23.IX - 18.X	6 - 16°

Жаппай ұшу және адамға шабуыл сәуір айының соңында - мамырдың басында 9,8-18,4°C температурада болады және 20-30 күнге созылады.

А.М. Дубицкий (1970) атап өткендей, гонотрофиялық циклдің ұзақтығы тұрақты жағдайларда өзгереді, бұл маса сорған қанның көлеміне және аналық бездердің даму сатысына байланысты. Ол зертханалық жағдайда 23-29°C температурада қанның қорытылуы және

жұмыртқаның жетілу кезеңі 3-тен 5 күнге дейін созылатындығын атап өтті. Бұл заңдылық табиғи жағдайда абиотикалық экологиялық факторлардың физиологиялық жағдайға және гонотрофиялық циклдің ағымына айтарлықтай әсер етуіне байланысты айқын көрінеді. Сондықтан қан сорғаннан бастап алғашқы жұмыртқа салуға дейін кем дегенде 20-25 күн өтеді (Дубицкий А.М.) [9].

Ертіс жайылмасының аймақ аралық жағдайында және Павлодар облысының құрғақ даласында бұл масалар 3-4 генерация жасайды. Бұл аймақта олар адамға қатысты жоғары агрессивтілік көрсетеді. Бұл жерлерде анықталған айқын антропофильділік қорек көздерінің сандық және сапалық арақатынасының күрт өзгеруімен байланысты болуы мүмкін. Павлодар, Екібастұз және Ақсу қалаларының қарқынды өсуі және ірі өнеркәсіптік объектілердің құрылысы тұрғын үй алабының шекарасын кеңейтуге ғана емес, сондай-ақ олардың маңындағы батпақты жерлердің үлкен алаңын құрғатуға алып келді. Бұл өз кезегінде тұрақты су қоймаларының - масалардың өндірушілерінің жалпы ауданын едәуір қысқартты. Сонымен бірге, олардың мекендейтін жерлеріне жақын жерде (демалыс үйлері, спорттық-сауықтыру және демалыс орындары, құрылыс нысандары) масалардың олжасын іздеуде айтарлықтай қашықтыққа қоныс аудару қажеттілігінен босатады және, мүмкін, зоофильділіктен антропофильділікке көшу процесін тездетеді. Масалардың мұндай антропофильділігі және табиғи жағдайлардың ерекшелігі олардың күндіз мекендейтін және қыстайтын жерлерінде із қалдырады.

Ертістің жайылмасында жүргізілген кейінгі зерттеулер (1998-2003 жж.) *An. messeae* санының маусымдық динамикасында фенологияда елеулі өзгерістер көрсеткен жоқ.

Маусым айынан тамыз айына дейін масалар ымырт және түнде ұшады. Осы айларда масалардың шабуылының күнделікті ырғағын төрт кезеңге бөлуге болады: күндізгі – шабуылдың болмауы, кешкі белсенділік шыңы, түнгі құлдырау және жазда таңертеңгі уақытта шабуыл белсенділігінің аздап жоғарылауы.

Ертіс жайылмасында белсенділіктің тәуліктік ырғағы айқын таңғы және кешкі максимумдармен екі шыңмен сипатталады. Облыстың шөлейтті-шөлейтті қуаң далалы аудандарында маса санының тәуліктік ырғағы алдыңғыдан ерекшеленеді. Маусым-шілде айларында шабуыл ымырттың басталуымен байқалады.

RFLP молекулалық әдісі негізінде безгек масаларының түрлері анықталды. *An. messeae* үш үлгіде басым. Қырық бес ересек *An. messeae*, *An. daciae* тиісінше және олардың будандары (2-кесте). Үш үлгідегі масалардың түрлік құрамын талдау үш үлгідегі екі түр түрінің әртүрлі қатынасын көрсетті. Чернорецк ауылынан алынған үлгіде қалған екі үлгіден айырмашылығы тек *An. messeae*. Ертіс үлгісінде безгек масалары *An. messeae* (85,7±13,2%) *An. daciae* (14,3±13,2%).

Кесте 2

Павлодар қаласының маңындағы «*maculipennis*» кешені безгек масаларының түрлік арақатынасы (%)

Зерттеу аумақтары	<i>An. messeae</i>	<i>An. daciae</i>	будандар
Ертіс жағалауы	97,2±2,8	2,8±2,8	0
Ертіс өзенінің жайылмасы	85,7±13,2	0	14,3±13,2
Чернорецк ауылы	100	0	0

An. messeae - Британ аралдарынан Зея-Бурея ойпатына және Солтүстік поляр шеңберінен Иран мен Солтүстік Қытайға дейін таралатын Қазақстанда көптеп таралған түрлердің бірі (Беклемишев пен Желоховцев, 1945) [19]. Безгек масаларының табиғи популяцияларындағы хромосомалық полиморфизмді зерттеу *An. messeae* ең полиморфты түр екенін көрсетті, оның бейімделушілік маңызы да анықталды (Stegniy, 1991) [8].

Молекулярлық зерттеулерге негізделген кейінгі зерттеулер *An. messeae* түрі ареалының еуропалық бөлігінде *An. daciae* симпатриялық түрі бөлініп алынған, олар бір-бірінен рДНҚ-ның *ITS2*-де бес нуклеотидті алмастыруларының болуымен ерекшеленді (Николеску және т.б., 2004) [11].

Жұмыртқа сатысындағы түрлер арасындағы кейбір морфологиялық айырмашылықтар да анықталды. «*Maculipennis*» кешенінің безгек масалары жұмыртқалардың түсімен, қалтқылардың болуымен және болмауымен жақсы ерекшеленеді, бірақ *ITS2*-де жұмыртқалардың бір ілінісінде де экзохорийде морфологиялық өзгеріштік бар) [12].

Дегенмен, соңғы зерттеулер көрсеткендей, алғашқы алмастырулардың үшеуі *An. daciae*-де гетерогенді және тек соңғы екі алмастыру *An. daciae* -ді анықтау үшін диагностикалық болып табылады (Науменко және т.б., 2020; Артемов және т.б., 2021) [17,20]. Осы гетерогенділіктің нәтижесінде кейбір зерттеулер *An. daciae* -ның жеке түр ретінде дұрыстығына күмән келтірілді (Bezzhonova et al., 2008) [21].

Бұл және басқа да зерттеулерде *ITS2*-дегі вариациялар көрсетілді, бұл *An. daciae* -ны *ITS2*-дегі бес нуклеотидті алмастыруға негізделген жаңа түр ретінде қарастыруға ашуға қайшы келеді (Bezzhonova және басқалар, 2008; Danabalan және т.б., 2014 (Bezzhonova O.V., Vaulin O.V., Danabalan R.)) [21,22,23].

Молекулалық әдістер екі түр *An. messeae* және *An. daciae* будандарының болуын көрсетті. Дәл осындай нәтижелер басқа жұмыстарда да алынды (Гордеев М.И. және т.б авторлар) [24]. Политенді хромосомаларды талдау арқылы *Diptera*-да түр аралық будандарды (зертханалық және табиғи текті) оңай және сенімді диагностикалау мүмкін екендігі атап өтілді [8].

Павлодар маңындағы үш үлгідегі екі түрдің түрлік құрамының арақатынасының нәтижелері олардың белгілі бір ландшафттық-климаттық белдеулермен шектелуіне байланысты болуы мүмкін. Безгек масаларының популяцияларында климаттық өзгерістердің безгек масаларының географиялық таралуы мен хромосомалық құрамына әсері көрсетілген (Стегний В.Н., Науменко А., Гордеев М.И.) [8, 20,25].

Өртүрлі популяциялардағы молекулалық әдіспен параллельді жүргізілген политенді хромосомалардың цитогенетикалық талдауы *An. messeae* және *An. daciae* -ның ұқсас инверсияларын анықтады, бірақ түр аралық табиғи будандарда гомологтық хромосомалар арасындағы конъюгацияны анықтаған жоқ (Гордеев М.И. және т.б) [24]. *An. messeae* және *An. daciae* толық емес репродуктивті оқшаулануы бар жақын түрлер екені байқалған (Науменко А.Н. және т.б) [20], осыдан *An. daciae* -ны жеке түр ретінде санау қаншалықты дұрыс екендігі туралы мәселе ашық күйінде қалуда.

Зерттеулер нәтижесі Чернорецк ауылынан алынған үлгіде қалған екі үлгіден айырмашылығы, толығымен тек *An. messeae* безгек масалары анықталса, Ертіс өзені жайылмасы үлгісінде *An. messeae* масалары (85,7%±13,2) және будандары (14,3%±13,2) құрады, алайды *An. daciae* кездеспеді. Осы өзеннің жағалауында *An. messeae* (97,2%±2.8) түрі де, *An. daciae* (2,8%±2.8) түрі де кездесті, бірақ будандар анықталмады. Бұл нәтиже зерттелген үлгілердің шағын өлшеміне байланысты болуы да мүмкін. Алайда, үлкен көлемді үлгілерде ұқсас нәтижелер бұрын Семей қаласының популяцияларынан безгек масаларының дернәсілдерін талдау кезінде анықталған (Тлеубаева А.В.) [18].

Қорытынды

Осылайша, Қазақстанның солтүстігінде *An. messeae* түрінің таралу аймағында толық емес репродуктивті оқшаулануымен *An. daciae* симпатриялық түрі анықталды. Павлодар маңындағы негізгі доминантты түр - *An. messeae*, бірақ бұл жерде *An. daciae* -ның алғаш қашан пайда болғаны және олардың арақатынасы жыл ішінде қалай өзгертіндігі әлі анық емес.

Әдебиеттер тізімі

1. Исимбеков Ж.М. Биологические основы и система мероприятий против гнуса в животноводстве Восточного Казахстана: докт. дисс. – Алматы, 1994. – 388 с.
2. Мутушева А.Т., Шаймарданов Ж.К. Повидовой эколого- фаунистический обзор кровососущих комаров г. Павлодара и его окрестностей // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию образования Кокшетауского государственного университета им. Ш. Уалиханова «Уалихановские чтения - 7». – Кокшетау, 2002. – С. 160-163.
3. Заречная С.Н. Избранные лекции по медицинской энтомологии. – Москва: Национальная организация дезинфекционистов, 2010. – 168 с.
4. Горностаева Р.М. Анализ современных данных о фауне и ареалах малярийных комаров (Diptera: Culicidae: Anopheles) на территории России // Паразитология. – 2003. – Вып. 37, №4. – С. 298-305.
5. Гратц Н. Трансмиссивные инфекционные заболевания в Европе, их распространение и влияние на общественное здравоохранение: доклад ВОЗ. – Женева, 2005. – 168 с.
6. Синельников В.А. Эколого-паразитологическая характеристика природного очага туляремии в пойме среднего течения реки Иртыш // Зоологический журнал. – 1965. – Т. 34, №8. – С. 1139-1150.
7. Деньгуб В.М. Экологические обоснования мер борьбы с кровососущими комарами в Северо-Восточном Казахстане: автореф... канд.биол. наук. – Алма-Ата, 1969. – 20 с.
8. Стегний В.Н. Популяционная генетика и эволюция малярийных комаров: монография. – Томск: Изд-во Томского университета, 1991. – 136 с.
9. Дубицкий А.М. Кровососущие комары (Diptera, Culicidae) Казахстана: монография. – Алма-Ата: «Наука», 1970. – 222 с.
10. Sedaghat M.M., Linton Y.M., Oshaghi M.A., Vatandoost H., Harbach R.E. The *Anopheles maculipennis* complex (Diptera: Culicidae) in Iran: Molecular characterization and recognition of a new species // Bull. Entomol. Res. – 2003. – Vol. 93. – P. 527-535.
11. Nicolescu G., Linton Y.M., Vladimirescu A., Howard T.M., Harbach R.E. Mosquitoes of the *Anopheles maculipennis* group (Diptera: Culicidae) in Romania, with the discovery and formal recognition of a new species based on molecular and morphological evidence // Bull. Entomol. Res. – 2004. – Vol. 94. – P. 525-535.
12. Гордеев М.И., Званцов А.Б., Горячева И.И., Шайкевич Е.В., Ежов М.Н. Описание нового вида *Anopheles artemievi* sp.n. (Diptera, Culicidae) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 2. – С. 4-5.
13. Гордеев М.И. Сибатаев А.К. Цитогенетическая и фенотипическая изменчивость в центральных и периферийных популяциях малярийного комара *Anopheles messeae* Fall. (Diptera, Culicidae) // Генетика. – 1996. – Т. 32, № 9. – С. 1199-1205.
14. Abylkassymova G.M., Wasserlauf I.E., Sibataev A.K., Stegnyy V.N., Andreeva Yu.V., Sibataeva A.M., Pervilyeva A.V. Comparative analysis of the variability of the genetic structure of *Anopheles messeae* (Diptera: Culicidae) populations from Western Siberia and Eastern Kazakhstan // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. – 2019. – Vol. 400. – P. 1-6.
15. Гуцевич А.В., Мончадский А.С., Штакельберг А.А. Фауна СССР. Том 100. Насекомые двукрылые. Комары. – Ленинград: «Наука», 1970. – 384 с.
16. Сибатаев А.К. Андреева Ю.В. Морфология малярийных комаров комплекса *Anopheles maculipennis* на территории России // Научно-практическое руководство по малярии (эпидемиология, систематика, генетика). – Томск, 2007. – С. 146-185.
17. Artemov G.N., Fedorova V.S., Karagodin D.A., Brusentsov I.I., Baricheva E.M., Sharakhov I.V., Gordeev M., Sharakhova M.V. New cytogenetic photomap and molecular diagnostics for the cryptic species of the malaria mosquitoes *Anopheles messeae* and *Anopheles daciae* from Eurasia // Insects.

– 2021. – Vol. 12(9). – P. 835.

18. Тлеубаева А.В. Кровососущие комары (Diptera, Culicidae) зоны бывшего Семипалатинского испытательного полигона: фауна, экология и меры борьбы: диссертация ... кандидата биологических наук. – Тюмень, 2002. – 124 с.

19. Беклемишев В.Н., Желуховцев А.Н. Ареалы некоторых видов *Anopheles* в СССР и причины, их обуславливающие // Бюл. МОИП. – 1945. – Т. 50, № 1-2. – С. 56-73.

20. Naumenko A.N., Karagodin D.A., Yurchenko A.A., Moskaev A.V., Martin O.I., Baricheva E.M., Sharakhov I.V., Gordeev M.I., Sharakhova M.V. Chromosome and Genome Divergence between the Cryptic Eurasian Malaria Vector-Species *Anopheles messeae* and *Anopheles daciae* // Genes (Basel). – 2020. – Vol. 11(2). – P. 165.

21. Bezzhonova O.V., Goryacheva I.I. Intragenomic Heterogeneity of rDNA Internal Transcribed Spacer 2 in *Anopheles messeae* (Diptera: Culicidae) // J. Med. Entomol. – 2008. – Vol. 45(3). – P. 337-341.

22. Vaulin O.V., Karagodin D.A., Zakharov I.K., Baricheva E.M. The dynamics of the species composition of malaria mosquitoes in Siberian populations, detected using restriction analysis // Genetika. – 2018. – Vol. 54. – P. 832-842.

23. Danabalan R., Ponsonby D.J., Linton Y.-M. A Critical assessment of available molecular identification tools for determining the status of *Culex pipiens* S.L. in the United Kingdom // J. American Mosquito Control Association. – 2012. – Vol. 28(4s). – P. 6874.

24. Гордеев М.И., Москаев А.В., Брусенцов И.И., Карагодин Д.А., Бурлак В.А., Артемов Г.Н., Шарахов И.В., Шарахова М.В. Хромосомный полиморфизм малярийных комаров *Anopheles daciae* и *An. messeae* // Актуальные проблемы биологической и химической экологии. Материалы VII международной научно-практической конференции. – Москва, 2021. – С. 153-158.

25. Kitzmiller J.B. Mosquito cytogenetics. In: Genetics of insect vectors of disease. – 1967. – P. 133-150.

А.М. Оразбаева¹, А.К. Сибатаев², К.М. Аубакирова¹, А.М. Ныгыметова³, Б.Б. Торсыкбаева⁴

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

²Томский государственный университет, Томск, Россия

³ТОО AgroShield, Алматы, Казахстан

⁴Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

Видовая идентификация малярийных комаров комплекса *Anopheles maculipennis* (Diptera, Culicidae: Anopheles) на основе PCR-RFLP в Павлодарской области

Аннотация. В данной статье рассмотрены методы определения генетического полиморфизма малярийных комаров комплекса *Anopheles maculipennis*. AN методом PCR-RFLP с использованием второго внутреннего транскрибируемого спейсера кластера рибосомных генов ITS2 проведено выявление сходных видов комплекса *maculipennis*. На основе анализа последовательности ITS2 рДНК в этом сборнике были открыты новые палеарктические виды: *An. persiensis* (Sedaghat et al., 2003), *An. daciae* (Nicolescu и др., 2004) и *An. artemievi* (Гордеев и др., 2004). Ранее на территории Казахстана применяли цитогенетический метод, который включал хромосомный полиморфизм *messeae* на юге ареала этого вида (Стегний, 1991; Гордеев и Сибатаев, 1996). В популяциях малярийных комаров *An. messeae of Kazakhstan*, выявлены новые хромосомные инверсии, не характерные для данного региона (Абылкасымова и др., 2019).

Также приведены некоторые сведения о биоэкологии и вредной сущности комаров *Anopheles messeae*. Большой научный и практический интерес представляют кровососущие комары комплекса *Anopheles maculipennis*, так как они известны как активные кровососы и носители

возбудителей ряда опасных болезней человека и животных. На основе собственных исследований и литературных данных были собраны материалы по биологии и экологии комаров *Anopheles messeae* бассейна р. Иртыш. Приведены данные о распространенности и ландшафтном расположении комаров комплекса *Maculipennis*, сезонной динамике и суточном ритме численности, вредном значении.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, *PCR-RFLP*, внутренний транскрипционный спейсер (*ITS2*), биоэкология, комплекс *maculipennis*.

А.М. Orazbayeva¹, А.К. Sibataev², К.М. Aubakirova¹, А.М. Nygymetova³, В.В. Torsykbaeva⁴

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

²*Tomsk State University, Tomsk, Russia*

³*AgroShield LLP, Алматы, Kazakhstan*

⁴*Astana Medical University, Astana, Kazakhstan*

Species identification of malaria mosquitoes of the *Anopheles maculipennis* complex (*Diptera*, *Culicidae*: *Anopheles*) based on *PCR-RFLP* in Pavlodar region

Abstract. This article discusses methods for determining the genetic polymorphism of malaria mosquitoes of the *Anopheles maculipennis* complex. AN identification of similar species of the *maculipennis* complex was carried out by the *PCR-RFLP* method using the second internal transcribed spacer of the *ITS2* ribosomal gene cluster. Based on the analysis of the *ITS2 rDNA* sequence, new Palearctic species were discovered in this collection: *An. persiensis* (Sedaghatetal., 2003), *An. daciae* (Nicolescu et al., 2004) and *An. artemievi* (Gordeev et al., 2004). Previously, a cytogenetic method was used on the territory of Kazakhstan, which included chromosomal polymorphism. It is found in the south of the range of this species (Stegny, 1991; Gordeev and Sibataev, 1996). In populations of malarial mosquitoes of *An. messeae* of *Kazakhstan*, new chromosomal inversions have been identified that are not characteristic of this region (Abylkasymova et al., 2019).

There is also provided some information about the bioecology and harmful nature of *Anopheles messeae* mosquitoes. Bloodsucking mosquitoes of the *Anopheles maculipennis* complex are of great scientific and practical interest since they are known as active bloodsuckers and carriers of pathogens of a number of dangerous human and animal diseases. Based on their own research and literature data, were collected materials on the biology and ecology of *Anopheles messeae* mosquitoes of the Irtysh River basin. Data on the prevalence and landscape location of mosquitoes in the *Maculipennis* complex, there are presented seasonal dynamics and daily rhythm of abundance, and harmful value.

Keywords: genetic polymorphism, *PCR-RFLP*, internal transcribed spacer (*ITS2*), bioecology, *maculipennis* complex.

References

1. Isimbekov ZH.M. Biologicheskie osnovy i sistema meropriyatij protiv gnusa v zhivotnovodstve Vostochnogo Kazakhstana: dokt. diss. [Biological bases and a system of measures against midges in animal husbandry in East Kazakhstan: Dr. diss.] (Almaty, 1994, 388 s.). [in Russian]
2. Mutusheva A.T., SHajmardanov ZH.K. Povidovoj ekologo- faunisticheskij obzor krovososushchih komarov g. Pavlodara i ego okrestnostej. Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakt. konferencii, posvyashchennoj 40-letiyu obrazovaniya Kokshetauskogo gosudarstvennogo universiteta im. SH. Ualihanova «Valihanovskie chteniya - 7», Kokshetau [Species-specific eco-faunistic review of blood-sucking mosquitoes in Pavlodar and its environs // Proceedings of the international scientific-practical. conference dedicated to the 40th anniversary of the formation of the Kokshetau State

University. Sh. Ualikhanov "Valikhanov Readings - 7", Kokshetau], 160-163 (2002). [in Russian]

3. Zarechnaya S.N. Izbrannye lekciï po medicinskoj entomologii [Selected lectures on medical entomology] (Moskva: Nacional'naya organizaciya dezinfekcionistov, 2010, 168 s.) [Moscow: National Organization of Disinfectionists, 2010, 168 p.]. [in Russian]

4. Gornostaeva R.M. Analiz sovremennyh dannyh o faune i arealah malyarijnyh komarov (Diptera: Culicidae: Anopheles) na territorii Rossii, Parazitologiya [Analysis of modern data on the fauna and ranges of malarial mosquitoes (Diptera: Culicidae: Anopheles) in Russia, Parasitology], 37(4), 298-305 (2003). [in Russian]

5. Gratz N. Transmissivnye infekcionnye zabolevaniya v Evrope, ih rasprostranenie i vliyanie na obshchestvennoe zdravoohranenie: doklad VOZ [Vector-borne infectious diseases in Europe, their spread and impact on public health: WHO report] (ZHeneva, 2005, 168 s.) [Geneva, 2005, 168 p.]. [in Russian]

6. Sinelycikov V.A. Ekologo-parazitologicheskaya karakteristika prirodno go ochaga tulyaremii v pojme srednego techeniya reki Irtysh, Zoologicheskij zhurnal [Ecological and parasitological characteristics of the natural focus of tularemia in the floodplain of the middle reaches of the Irtysh River, Zoological Journal], 34(8), 1139-1150 (1965). [in Russian]

7. Den'gub V.M. Ekologicheskie obosnovaniya mer bor'by s krovososushchimi komarami v Severo-Vostochnom Kazahstane: avtoref... .kand.biol. nauk [Ecological substantiation of measures to combat blood-sucking mosquitoes in North-East Kazakhstan: author's abstractcand.biol. Sciences.] (Alma-Ata, 1969, 20 s.). [in Russian]

8. Stegnij V.N. Populyacionnaya genetika i evolyuciya malyarijnyh komarov: monografiya [Population genetics and evolution of malarial mosquitoes: monograph] (Tomsk: Izd-vo Tomskogo universiteta, 1991, 136 s.) [Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 1991, 136 p.]. [in Russian]

9. Dubickij A.M. Krovososushchie komary (Diptera, Culicidae) Kazahstana: monografiya [Blood-sucking mosquitoes (Diptera, Culicidae) of Kazakhstan: monograph] (Alma-Ata: «Nauka», 1970, 222 s.) [Alma-Ata: "Science", 1970, 222 p.]. [in Russian]

10. Sedaghat M.M., Linton Y.M., Oshaghi M.A., Vatandoost H., Harbach R.E. The *Anopheles maculipennis* complex (Diptera: Culicidae) in Iran: Molecular characterization and recognition of a new species, Bull. Entomol. Res., 93, 527-535 (2003).

11. Nicolescu G., Linton Y.M., Vladimirescu A., Howard T.M., Harbach R.E. Mosquitoes of the *Anopheles maculipennis* group (Diptera: Culicidae) in Romania, with the discovery and formal recognition of a new species based on molecular and morphological evidence, Bull. Entomol. Res., 94, 525-535 (2004).

12. Gordeev M.I., Zvancov A.B., Goryacheva I.I., SHajkevich E.V., Ezhov M.N. Opisaniye novogo vida *Anopheles artemievi* sp.n. (Diptera, Culicidae), Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni [Description of the new species *Anopheles artemievi* sp.n. (Diptera, Culicidae), Medical parasitology and parasitic diseases], 2, 4-5 (2005). [in Russian]

13. Gordeev M.I. Sibataev A.K. Citogeneticheskaya i fenotipicheskaya izmenchivost' v central'nyh i periferijnyh populyacijah malyarijnogo komara *Anopheles messeae* Fall. (Diptera, Culicidae), Genetika [Cytogenetic and phenotypic variability in central and peripheral populations of the malarial mosquito *Anopheles messeae* Fall. (Diptera, Culicidae), Genetics], 32(9), 1199-1205 (1996). [in Russian]

14. Abylkassymova G.M., Wasserlauf I.E., Sibataev A.K., Stegnij V.N., Andreeva Yu.V., Sibataeva A.M., Pervilyeva A.V. Comparative analysis of the variability of the genetic structure of *Anopheles messeae* (Diptera: Culicidae) populations from Western Siberia and Eastern Kazakhstan, IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 400, 1-6 (2019).

15. Gucevich A.V., Monchadskij A.S., SHtaket'berg A.A. Fauna SSSR. Tom 100. Nasekomye dvukrylye. Komary [Fauna of the USSR. Volume 100. Diptera insects. Mosquitoes] (Leningrad: «Nauka», 1970, 384 s.) [Leningrad: "Nauka", 1970, 384 p.]. [in Russian]

16. Sibataev A.K., Andreeva YU.V. Morfologiya malyarijnyh komarov kompleksa *Anopheles maculipennis* na territorii Rossii. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo po malyarii (epidemiologiya, sistematika, genetika), Tomsk [Morphology of malarial mosquitoes of the *Anopheles maculipennis* complex in Russia. Scientific and practical guide to malaria (epidemiology, systematics, genetics), Tomsk] 146-185 (2007). [in Russian]
17. Artemov G.N., Fedorova V.S., Karagodin D.A., Brusentsov I.I., Baricheva E.M., Sharakhov I.V., Gordeev M., Sharakhova M.V. New cytogenetic photomap and molecular diagnostics for the cryptic species of the malaria mosquitoes *Anopheles messeae* and *Anopheles daciae* from Eurasia // *Insects*. – 2021. – Vol. 12(9). – P. 835.
18. Тлеубаева А.В. Кровососущие комары (*Diptera, Culicidae*) зоны бывшего Семипалатинского испытательного полигона: фауна, экология и меры борьбы: диссертация ... кандидата биологических наук. – Тюмень, 2002. – 124 с.
19. Беклемишев В.Н., Желуховцев А.Н. Ареалы некоторых видов *Anopheles* в СССР и причины, их обуславливающие // *Бюл. МОИП*. – 1945. – Т. 50, № 1-2. – С. 56-73.
20. Naumenko A.N., Karagodin D.A., Yurchenko A.A., Moskaev A.V., Martin O.I., Baricheva E.M., Sharakhov I.V., Gordeev M.I., Sharakhova M.V. Chromosome and Genome Divergence between the Cryptic Eurasian Malaria Vector-Species *Anopheles messeae* and *Anopheles daciae*, *Genes* (Basel), 11(2), 165 (2020).
21. Bezzhonova O.V., Goryacheva I.I. Intragenomic Heterogeneity of rDNA Internal Transcribed Spacer 2 in *Anopheles messeae* (*Diptera: Culicidae*), *J. Med. Entomol.*, 45(3), 337-341 (2008).
22. Vaulin O.V., Karagodin D.A., Zakharov I.K., Baricheva E.M. The dynamics of the species composition of malaria mosquitoes in Siberian populations, detected using restriction analysis, *Genetics*, 54, 832-842 (2018).
23. Danabalan R., Ponsonby D.J., Linton Y.-M. A Critical assessment of available molecular identification tools for determining the status of *Culex pipiens* S.L. in the United Kingdom, *J. American Mosquito Control Association*, 28(4s), 6874 (2012).
24. Gordeev M.I., Moskaev A.V., Brusencov I.I., Karagodin D.A., Burlak V.A., Artemov G.N., SHarakhov I.V., SHarakhova M.V. Hromosomnyj polimorfizm malyarijnyh komarov *Anopheles daciae* i *An. Messeae*. Aktual'nye problemy biologicheskoy i himicheskoy ekologii. Materialy VII mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Moskva [Chromosomal polymorphism of malarial mosquitoes *Anopheles daciae* and *An. messeae*. Actual problems of biological and chemical ecology. Materials of the VII International Scientific and Practical Conference, Moscow], 153-158 (2021). [in Russian]
25. Kitzmiller J.B. Mosquito cytogenetics. In: *Genetics of insect vectors of disease*, 1967, 133-150 p.

Авторлар туралы мәлімет:

Оразбаева А.М. – биология білім беру бағдарламасының докторанты, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтпаев көшесі, 2, Астана, Қазақстан.

Сибатаев А.К. – биология ғылымдарының докторы, профессор, Томск мемлекеттік университеті, Ленин даңғылы, 36, Томск, Ресей.

Аубакирова К.М. – биология ғылымдарының кандидаты, доцент, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтпаев көшесі, 2, Астана, Қазақстан.

Нығыметова А.М. – магистр, директор, ЖШС AgroShield, Алматы, Қазақстан.

Торсыкбаева Б.Б. – педагогика ғылымдарының кандидаты, доцент, Астана медицина университеті, Сарыарқа даңғылы, 33, Астана, Қазақстан.

Orazbayeva A.M. – Doctoral student of the educational program "Biology", L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., 2, Astana, Kazakhstan.

Sibataev A.K. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Tomsk State University, Lenin Avenue, 36, Tomsk, Russia.

Aubakirova K.M. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Nygymetova A.M. – Master, Director, Argoshield LLP, Almaty, Kazakhstan.

Torsykbaeva B.B. – Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Astana Medical University, 33 Saryarka Ave., Astana, Kazakhstan.

Г.С. Айнагулова^{1*}, Ф.Г. Рзаев², Э.К. Гасымов², Р.И. Берсимбай¹¹Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан²Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан*Автор для корреспонденции: galiya211083@yandex.ru**Морфометрическая характеристика ультраструктуры митохондрий легких крыс после введения животным хризотил асбеста**

Аннотация. Метод морфометрического анализа использован для изучения ультраструктурных изменений митохондрий легких крыс после однократного интратрахеального введения животным хризотил-асбестовой пыли в дозах 25 мг и 50 мг. По морфометрическим показателям более серьезные изменения были выявлены в митохондриях, при влиянии асбеста в дозе 50 мг, которые характеризовались достоверным увеличением площади, периметра и среднего диаметра внешней и внутренней мембран. Значение площади внешней мембраны митохондрий у интактных животных составило $0,38 \pm 0,02$ мкм², периметра – $2,52 \pm 0,11$ мкм, среднего диаметра – $0,75 \pm 0,03$ мкм, для опытных крыс (асбест 50 мг) данные показатели оказались значительно увеличенными и составили $0,59 \pm 0,04$ мкм² (площадь внешней мембраны), периметр – $3,67 \pm 0,19$ мкм, средний диаметр – $1,06 \pm 0,05$ мкм. Для внутренней мембраны эти показатели в контроле были следующими: площадь внутренней мембраны – $0,33 \pm 0,02$ мкм², периметр – $2,40 \pm 0,12$ мкм, средний диаметр – $0,71 \pm 0,032$ мкм, а для асбеста в дозе 50 мг: $0,56 \pm 0,05$ мкм² (площадь внутренней мембраны), периметр – $3,68 \pm 0,21$ мкм, средний диаметр – $1,06 \pm 0,06$ мкм.

Под действием асбеста в клетках легких выявлено значительное снижение длины крист митохондрий: $9,11 \pm 0,41$ мкм (контроль, интактные животные), асбест в дозе 25 мг: $4,07 \pm 0,33$ мкм и асбест в дозе 50 мг: $2,34 \pm 0,20$ мкм. Наблюдается набухание и разрушение крист, и это прослеживается по морфометрическим показателям диаметра крист, который соответственно увеличился под действием 50 мг асбеста на 90,9% ($p < 0,001$).

Полученные значения площади внутренней и внешней мембран, диаметра и длины крист митохондрий позволили оценить степень ультраструктурных нарушений митохондрий, что может свидетельствовать о дисфункции митохондрий под действием асбеста.

Ключевые слова: митохондрия, мембрана, хризотилловый асбест, морфометрический анализ, морфометрические показатели.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-123-140

Введение

Митохондрии представляют собой органеллы с двойной мембраной, которые существуют во всех клетках эукариотических организмов. Структурно митохондрии отличаются от других органелл тем, что их внутренний компартмент (матрикс) отделен от цитоплазмы клетки внутренней и внешней мембранами, разделенными межмембранным пространством, и все эти компоненты играют важную роль в их биохимических реакциях [1, 2]. Форма митохондрий, их размеры, число и локализация в клетках различного типа варьируют в довольно широких пределах и зависят в первую очередь от их функционального состояния [3, 4]. Чаще всего митохондрии имеют вид гранул или нитей. При определенных функциональных состояниях клеток нити могут приобретать булавовидные расширения на концах, а гранулы увеличиваться в размере. Усиление функциональной нагрузки на клетку приводит к увеличению числа митохондрий и их размеров [5].

Внешняя мембрана является своеобразным осмотическим барьером, регулирующим поступление веществ внутрь митохондрий и за их пределы. Ультраструктура внутренней

мембраны митохондрий содержит кристы, где расположены ферменты окислительного фосфорилирования. Кристы могут располагаться в митохондриях в поперечном и продольном направлениях. Биохимические данные показывают, что около 30% всего белка внутренней мембраны митохондрий представлено функциональными белками-ферментами, участвующими в системе переноса электронов в дыхательной цепи и в образовании АТФ [6, 7].

Митохондриальная дисфункция играет решающую роль в патогенезе многих заболеваний легких [4, 8]. Повреждение альвеолярных эпителиальных клеток является одним из важных событий, вовлеченных в патогенез легочной токсичности от различных агентов, включая различные виды асбеста [9, 10]. Вдыхание асбестовых волокон приводит к прогрессирующему интерстициальному фиброзу легких у человека и экспериментальных животных [11]. Асбестовые волокна усваиваются альвеолярными эпителиальными клетками вскоре после воздействия, что приводит к повреждению клеток, повышению проницаемости и пролиферации. Все основные гистологические типы рака легкого и почти все мезотелиомы могут быть вызваны воздействием асбеста [12, 13]. Волокна асбеста могут вызывать генетические, эпигенетические и клеточные повреждения, вызывая злокачественное новообразование клеток легких [13, 14].

Митохондрии являются основным источником активной формы кислорода (АФК), генерируемого во время потока электронной транспортной цепи [15, 16]. АФК митохондриального происхождения участвуют в опосредовании индуцированного асбестом апоптоза альвеолярных эпителиальных клеток. Было показано, что хризотил и крокидолитовый типы асбеста вызывают окислительный стресс и индуцируют местные медиаторы воспаления, что приводит к возникновению реактивной микросреды воспаления и пролиферации клеток [9, 12, 13]. Все эти процессы, происходящие в клетках, осуществляются с участием АФК. Асбест индуцирует выработку АФК с помощью множества механизмов, которые частично включают активацию воспалительных клеток, ионное состояние железа в асбестовых волокнах, митохондриях и других внутриклеточных источниках [14, 17]. Асбестовые волокна влияют на митохондриальную ДНК [18] и функциональный перенос электронов, что приводит к выработке АФК митохондриального происхождения [19].

Хорошо известна связь функционального состояния митохондрий с изменениями их ультраструктуры [20]. Поэтому исследования морфологических изменений митохондрий, обусловленных асбестом, актуальны и перспективны, поскольку нарушения ультраструктуры митохондрий возникают значительно раньше, нежели появление выявляемых клинических симптомов заболеваний. В то же время характерная ультраструктура митохондрий указывает на изменения функционального состояния ткани и, как следствие, на начало развития патологических процессов.

В последние годы разработаны достаточно эффективные методы морфометрического анализа ультраструктуры митохондрий, которые позволяют оценить степень ультраструктурных нарушений митохондрий, свидетельствующих о функциональном состоянии этих клеточных органелл и ткани в целом [21, 22, 23]. В данной работе мы провели анализ ультраструктурных изменений митохондрий легких крыс после однократного интратрахеального введения животным хризотил-асбестовой пыли. Использование компьютерных программ для анализа данных электронной микроскопии позволило оценить морфометрические параметры митохондрий. Было проведено измерение площади, периметра, среднего диаметра внешней и внутренней мембран в контроле (интактная группа животных) и сравнивали эти показатели с показателями животных опытных групп (крысы после интратрахеального введения асбеста). Также проводили измерение длины и диаметра крист, диаметра между внешней и внутренней мембранами у контрольных и опытных групп животных.

Материалы и методы

Животные. Для исследования влияния различных доз (25 мг и 50 мг) асбестовой пыли на морфометрические показатели митохондрии в тканях легких были использованы 18 половозрелых белых крыс-самцов линии Вистар массой 200-250 грамм.

Животные были распределены на 3 группы: 1 группа – контрольная, куда вошли интактные животные (n=6), 2 группа: животные (n=6), подвергшиеся воздействию асбеста в дозе 25 мг, 3 группа: животные (n=6), которым вводили асбест в дозе 50 мг. Животные находились на стандартном пищевом рационе, согласно требованиям по содержанию экспериментальных животных, соответственно санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник.

Все манипуляции были выполнены в соответствии с Женевской конвенцией (1990 г.) и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным и требованиям норм этики. Для воспроизведения экспериментального асбестога подопытным крысам в легкие интратрахеально вводилась хризотил-асбестная пыль [24]. Животным под поверхностным лекарственным наркозом вводили 1 мл суспензии хризотил-асбестной пыли (25 мг, 50 мг в зависимости от серии эксперимента). Для контрольных крыс вводили 1 мл физиологического раствора.

В эксперименте был использован хризотил-асбест Джетыгаринского месторождения (Республика Казахстан), его измельчали на вибрационном измельчителе 75Т-Др. Для окончательной доводки до величин, близких к дисперсности аэрозолей, измельчение было выполнено вручную в агатовой ступке. Перед введением крысам пылевые навески стерилизовались при 105°C, затем их обрабатывали на ультразвуковом диспергаторе УЗДН-2Т (частота 44 кГц).

Крыс выводили из эксперимента путем эвтаназии через 60 дней от начала эксперимента под легким наркозом и забивали путем декапитации. Результаты морфометрических показателей митохондрий тканей легких во 2-ой и 3-ей группах сравнивали с контрольной группой. Легкие подопытных крыс были изъяты путем рассечения стерильным скальпелем брюшной, а затем грудной полости.

Электронная микроскопия. Ткани легких фиксировали в 3% растворе глутарового альдегида в фосфатном буфере (рН 7,4) в течение 2 ч при 4°C и дофиксировали 1% раствором тетраоксида осмия в буфере в течение 1,5 ч, затем обезвоживали в растворах спиртов с возрастающей концентрацией спирта (70% спирт был насыщен уранилацетатом). Блоки аральдит-эпон были изготовлены из материалов с использованием общепринятых методов в электронной микроскопии [25]. Полутонкие (1-2 мкм) срезы делали на ультрамикротоме EM UC7 (Leica, Германия) и окрашивали метиленовым синим, азуром II и толуидиновым синим. Образцы наблюдали под световым микроскопом (Модель – Primo Star; Zeiss, Германия), изображения необходимых участков были сделаны цифровой камерой (Модель - EOS D650; Canon, Китай). Полученные из тех же блоков ультратонкие неокрашенные препараты толщиной 50-70 нм просматривали и фотографировали с помощью электронного микроскопа (JEOL JEM-1400, Япония) с цифровой камерой VELETA.

Морфометрический анализ. Для морфометрического исследования было отобрано по 50 электроннограмм митохондрий легких на каждую группу животных. В каждом снимке выделялись отдельные митохондрии и в дальнейшем проводили морфометрический анализ в формате TIF с помощью компьютерной программы (TEM Imaging Platform-ITEM), разработанной Olympus Soft Imaging Solutions GmbH (Германия). Стандартным подходом является измерение площади, периметра, среднего диаметра внешней и внутренней мембран в контроле (интактная группа животных) и сравнение этих показателей с показателями животных опытных групп (крысы после интратрахеального введения асбеста в дозах 25 мг и 50 мг) [26, 27].

Были вычислены различные морфометрические параметры митохондрий, такие, как площадь, периметр, средний диаметр внешней и внутренней мембраны, длина и диаметр крист, диаметр между внешней и внутренней мембраной в контроле.

Статистический анализ. Для статистической обработки морфометрических данных использовался пакет STATISTICA 8. Степень достоверности определялась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Ультраструктурные изменения, которые происходят при влиянии асбеста обычно варьируют, в зависимости от дозы воздействия. Чтобы описать эти изменения в легочных митохондриях, мы проанализировали их морфометрическую структуру. Мы обнаружили, что митохондрии в контрольной группе имели нормальную структуру, которая характерна для эукариотических клеток: внутренняя митохондриальная мембрана образует множественные кристы, отходящие внутрь органеллы ровными параллельными рядами, и они заполняют все пространство митохондрий. Матрикс митохондрий у них хорошо выраженный, имеется межмембранное пространство между наружной и внутренней мембранами, и хорошо прослеживаются узкие просветы внутри крист (рис. 1 А, Б).

В ультраструктуре митохондрий легких крыс, затравленных асбестной пылью в дозах 25 мг и 50 мг, появляются изменения: число крист сильно редуцированы, и они теряют параллельное расположение (рис.1 В, Г). Кристы не заполняют полностью внутреннее пространство митохондрий, внешние и внутренние мембраны расширены и не видно их параллельного расположения (рис. 1 В, Г). Эти изменения усиливаются при интоксикации крыс асбестом в дозе 50 мг, где наблюдается присутствие множественных набуханий в матриксе, крист практически не видно, внешняя и внутренняя мембрана редуцирована разрывами и явной разрушенной структурой (рис. 1 Г). Прослеживается вакуолизация (рис. 1 В - стрелки) и формирование миэлиноподобных образований (рис. 1 Г - стрелки), показывающих нарушения целостности мембранных структур. Выявлено резкое расширение межмембранного пространства в обеих дозах эксперимента.

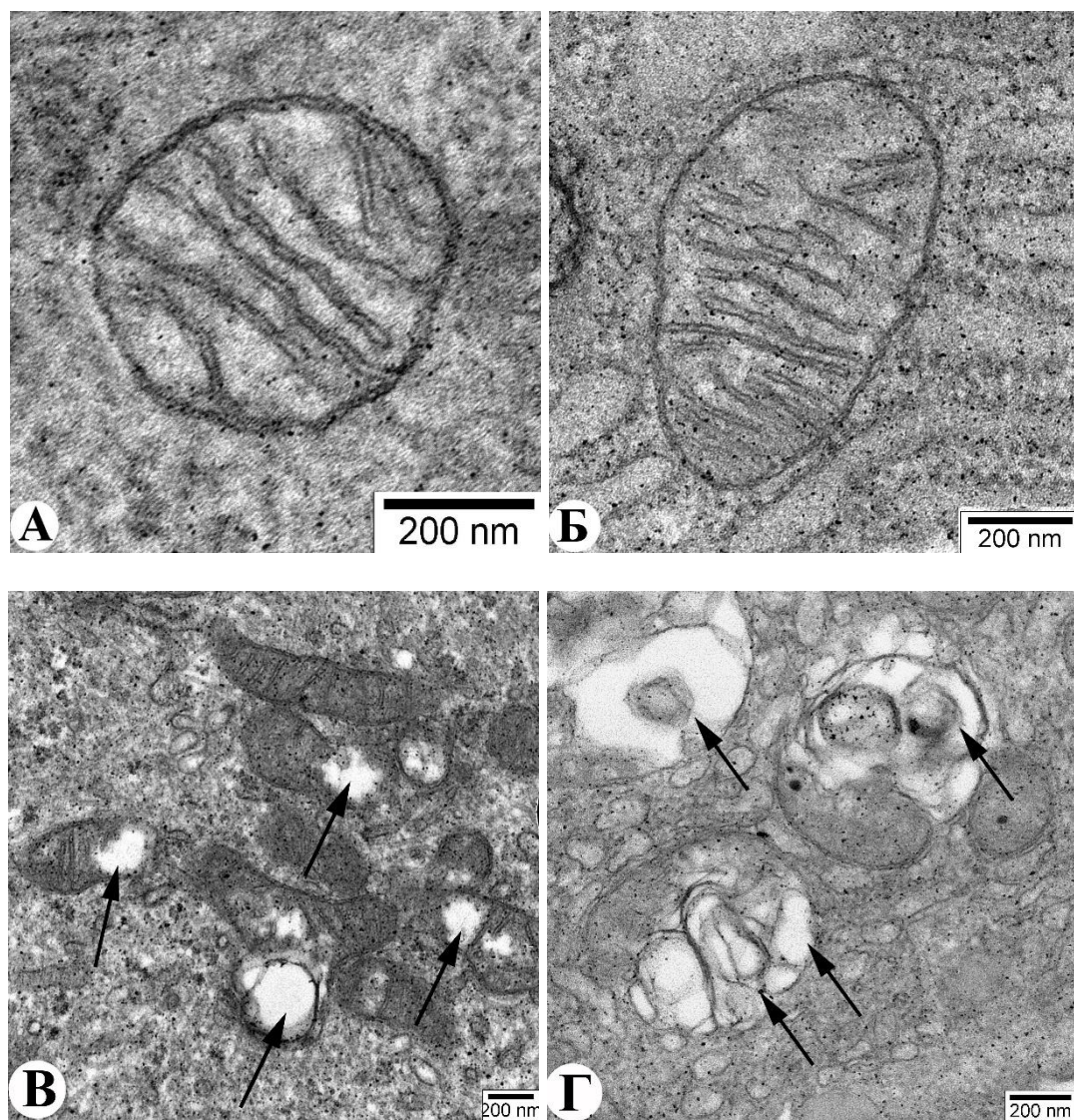


Рисунок 1. ТЭМ - изображения, демонстрирующие нормальную ультраструктуру митохондрий легких крыс в контрольной группе (А, Б) и ультраструктурные изменения митохондрий легких крыс при воздействии дозой асбеста 25 мг (В) и 50 мг (Г). После воздействия асбеста показаны измененные митохондрии с набуханиями и вакуолизацией (стрелки).

Морфометрические измерения показали, что митохондрии у контрольных животных выглядели эллипсоидальными и площадь внешней мембраны митохондрий была в пределах $0,38 \pm 0,02$ мкм², периметр $2,52 \pm 0,11$ мкм, средний диаметр $0,75 \pm 0,03$ мкм. А у затравленных животных в дозе 25 мг было показано увеличение площади внешней мембраны: $0,48 \pm 0,04$ мкм², периметра $2,62 \pm 0,11$ мкм, среднего диаметра $0,78 \pm 0,03$ мкм, и у затравленных крыс дозой асбеста 50 мг отмечено значительное увеличение в размере: площади $0,59 \pm 0,04$ мкм² ($p < 0,01$), периметра $3,67 \pm 0,19$ мкм ($p < 0,001$), среднего диаметра $1,06 \pm 0,05$ мкм ($p < 0,001$) внешней мембраны по сравнению с контролем (Табл.1 и рис.2).

Таблица 1

Показатели измерений внешней мембраны митохондрий после 60 дней инкубации с различными дозами асбеста

Структура митохондрий	Показатели	1 группа Интактная группа	2 группа Затравленные асбестовой пылью (25 мг/мл)	3 группа Затравленные асбестовой пылью (50 мг/мл)
Внешняя мембрана	Площадь	0,38±0,02 мкм ²	0,48±0,04 мкм ²	0,59±0,04 мкм ^{2**}
	Периметр	2,52±0,11 мкм	2,62±0,11 мкм	3,67±0,19 мкм ^{***}
	Средний диаметр	0,75±0,03 мкм	0,78±0,03 мкм	1,06±0,05 мкм ^{***}

* статистически значимые различия по сравнению с 1 группой (интактной) ** - p<0,01, ***- p<0,001.

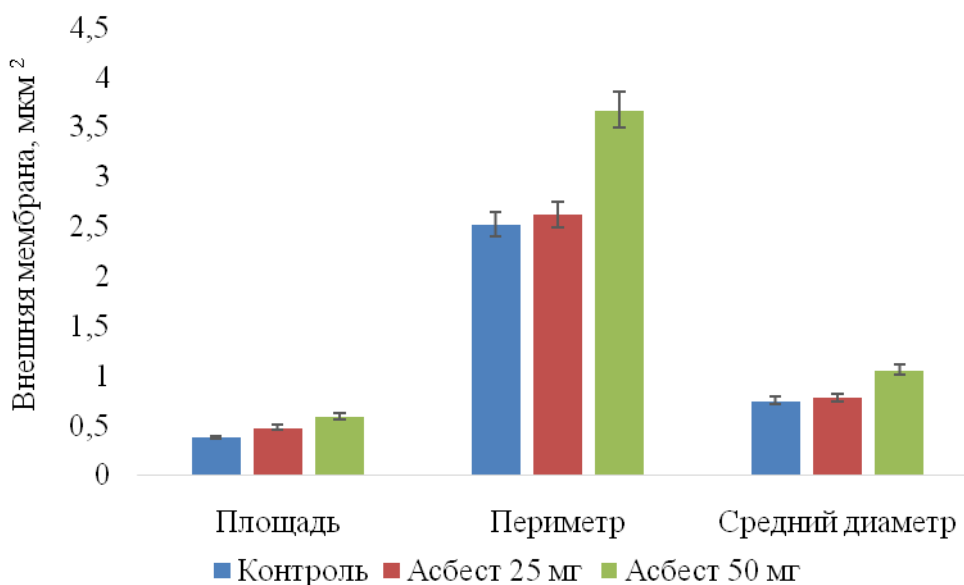


Рисунок 2. Морфометрические измерения внешней мембраны митохондрий легких крыс

Согласно полученным данным, площадь внутренней мембраны, не подвергшейся воздействию асбестной пыли, составила 0,33±0,02 мкм², периметр 2,40±0,12 мкм, средний диаметр 0,71±0,03 мкм, у животных с затравкой в дозе 25 мг параметры показали: площадь 0,46±0,04 мкм² (p<0,01), периметр 2,54 мкм, средний диаметр 0,76 мкм, и у крыс, затравленных асбестом 50 мг, параметры митохондрий показали достоверное увеличение 0,56±0,05 мкм² (p<0,01), периметр 3,68±0,21 мкм (p<0,001), средний диаметр 1,06±0,06 мкм (p<0,001), что указывает на увеличение всех параметров в сравнении с контрольной группой (Табл.2 и рис.3).

Таблица 2

Показатели измерений внутренней мембраны митохондрий после 60 дней инкубации с различными дозами асбеста

Структура митохондрий	Показатели	1 группа Интактная группа	2 группа Затравленные асбестовой пылью (25 мг/мл)	3 группа Затравленные асбестовой пылью (50 мг/мл)
Внутренняя мембрана	Площадь	0,33±0,02 мкм ²	0,46±0,04 мкм ² **	0,56±0,05 мкм ² **
	Периметр	2,40±0,12 мкм	2,54±0,11 мкм	3,68±0,21 мкм***
	Средний диаметр	0,71±0,03 мкм	0,76±0,03 мкм	1,06±0,06 мкм***

* статистически значимые различия по сравнению с 1 группой (интактной) * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

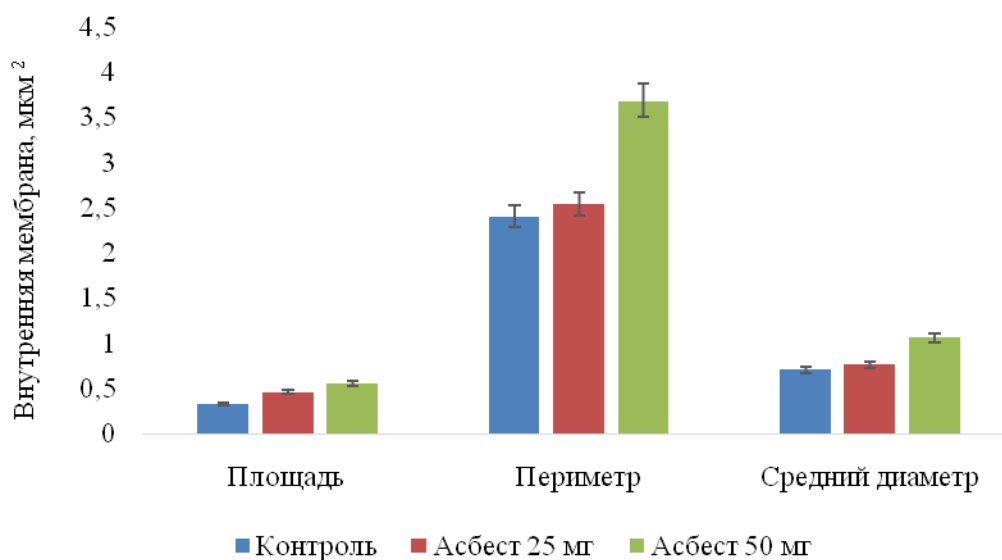


Рисунок 3. Морфометрические измерения внутренней мембраны митохондрий легких крыс

По данным исследования длина крист митохондрий в контрольной группе составила $9,11 \pm 0,41$ мкм, тогда как при интоксикации асбестом дозой 25 мг данный параметр показал длину $4,07 \pm 0,33$ мкм ($p < 0,001$) и с затравкой дозой 50 мг длину $2,34 \pm 0,20$ мкм ($p < 0,001$) соответственно, и эти данные достоверно указывают на уменьшение длины крист митохондрий по сравнению с контрольной группой (Табл.3 и рис.4).

Таблица 3

Показатели измерений крист митохондрий после 60 дней инкубации с различными дозами асбеста

Структура митохондрий	Показатели	1 группа Интактная группа	2 группа Затравленные асбестовой пылью (25 мг/мл)	3 группа Затравленные асбестовой пылью (50 мг/мл)
Длина крист (мкм)		9,11±0,41 мкм	4,07±0,33 мкм***	2,34±0,20 мкм***
Диаметр крист (мкм)		0,01±0,02 мкм	0,06±0,004 мкм*	0,11±0,009 мкм***

* статистически значимые различия по сравнению с 1 группой (интактной) * - p<0,05, ** - p<0,01, ***- p<0,001.

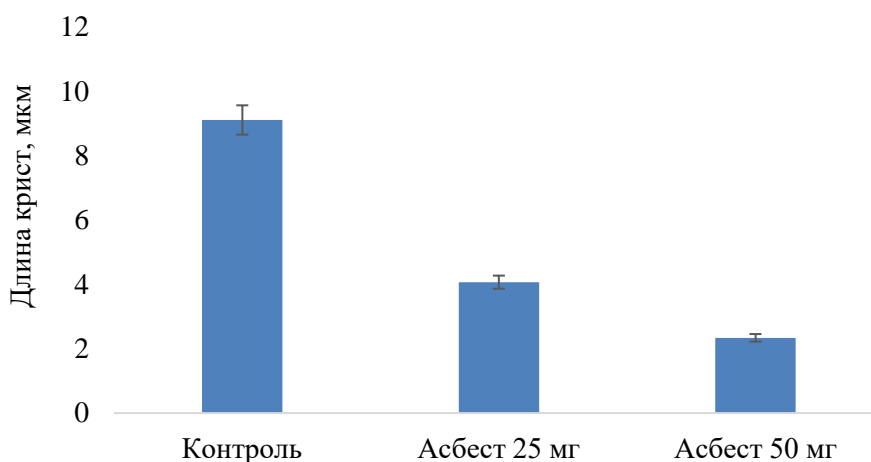


Рисунок 4. Морфометрические измерения длины крист митохондрий легких крыс

В контрольной группе диаметр крист составил 0,01±0,02 мкм, у животных с затравкой в дозе 25 мг данный показатель составил 0,06±0,004 мкм (p<0,05) соответственно, у животных с затравкой асбеста в дозе 50 мг данный показатель составил 0,11±0,009 мкм (p<0,001), что имеет тенденцию к увеличению диаметра крист по отношению к контрольной группе (Табл.3 и рис.5).

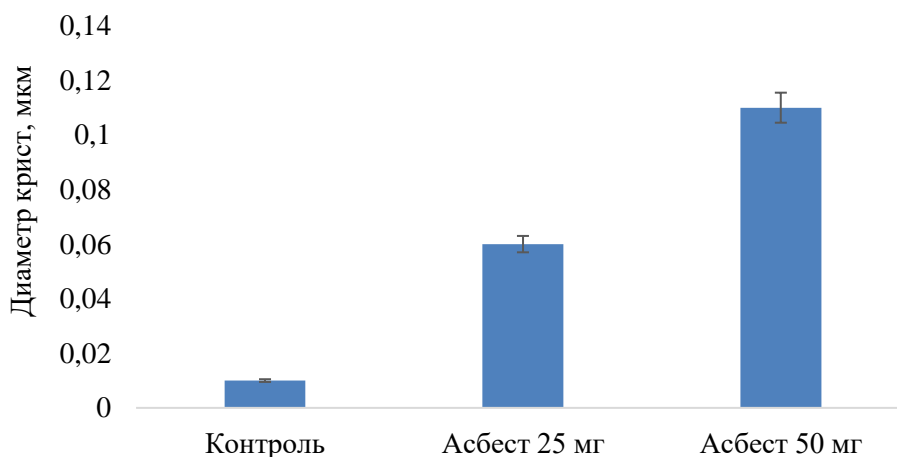


Рисунок 5. Морфометрические измерения диаметра крист митохондрий легких крыс

Как показали исследования, диаметр между внешней и внутренней мембраной контрольной группы были $0,01 \pm 0,02$ мкм, а у крыс с затравкой 25 мг данный параметр показал $0,04 \pm 0,002$ мкм ($p < 0,001$) и у крыс, затравленных асбестом 50 мг, данный параметр показал $0,05 \pm 0,002$ мкм ($p < 0,05$) (Табл.4 и рис.6).

Таблица 4
Показатели измерений диаметра между внешней и внутренней мембраной митохондрий после 60 дней инкубации с различными дозами асбеста

Структура митохондрий	Показатели	1 группа Интактная группа	2 группа Затравленные асбестовой пылью (25 мг/мл)	3 группа Затравленные асбестовой пылью (50 мг/мл)
Диаметр между внешней и внутренней мембраной (мкм)		$0,01 \pm 0,02$ мкм	$0,04 \pm 0,002$ мкм	$0,05 \pm 0,002$ мкм*

* статистически значимые различия по сравнению с 1 группой (интактной) * - $p < 0,05$.

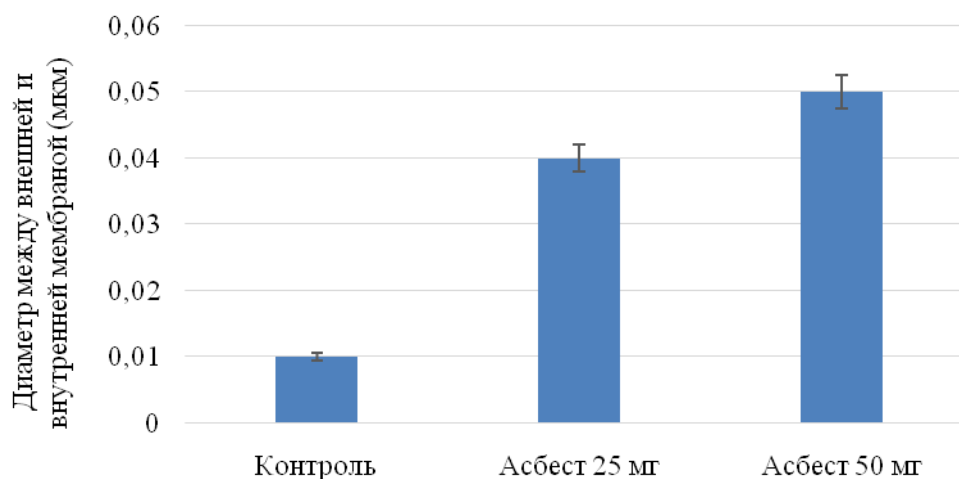


Рисунок 6. Морфометрические измерения диаметра между внешней и внутренней мембраной легких крыс

Обсуждение результатов

Асбест является установленным генотоксическим агентом, который может вызывать повреждение ДНК, транскрипцию генов и экспрессию белков, важных для процессов клеточной пролиферации, апоптоза и воспаления. Обширные исследования последних десятилетий выявили некоторые патогенетические механизмы легочных заболеваний, вызванных асбестом. Асбест может вызывать клеточную токсичность, повреждая ДНК. Было показано, что воздействие асбеста вызывает повреждение как на клеточном, так и на геномном уровнях [14]. Вдыхание асбестовых волокон приводит к прогрессирующему интерстициальному фиброзу легких у человека и экспериментальных животных. Вскоре после воздействия асбестовые волокна усваиваются альвеолярными эпителиальными клетками, тем самым приводят к повреждению клеток, повышению проницаемости и пролиферации.

В основе молекулярных аспектов патогенеза бронхолегочных заболеваний, вызванных асбестом, лежат процессы окислительного стресса, хронического воспаления и гипоксии [14, 16]. При обструктивных заболеваниях легких на фоне воспаления происходит образование активных

форм кислорода и запускается каскад реакций свободно-радикального окисления, в результате которых формируется окислительный стресс [17]. Индукция перечисленных патологических процессов на клеточном и молекулярном уровнях может быть детерминирована нарушением функционального состояния митохондрий. Митохондрии обеспечивают важнейшие функции клетки как энергообеспечение, апоптоз и играют ключевую роль и в других важнейших регуляторных физиологических процессах, в том числе, в формировании приспособительных реакций организма [28]. Количество митохондрий и их внутриклеточная организация различается в зависимости от энергетической потребности различных типов клеток дыхательных путей [29].

Электронно-микроскопические исследования митохондрий показали, что эти органоиды, казавшиеся гомогенными, плотными тельцами в световом микроскопе, имеют сложную внутреннюю организацию [30]. Внешняя мембрана митохондрий гладкая, непрерывная, довольно легко разрушается, образуя пустые, сморщенные прозрачные оболочки. Через внешнюю мембрану легко проходят большинство низкомолекулярных соединений. Она является осмотическим барьером, регулирующим поступление веществ внутрь митохондрий и за их пределы [1,2].

В морфометрических исследованиях мы наблюдали значительные изменения в митохондриях при затравлении крыс асбестом, включая наличие увеличенных в размере митохондрий, в структуре которых внешние и внутренние мембраны по площади, периметру и среднему диаметру показали достоверные увеличения, мембраны были повреждены, наблюдались их разрывы, пространство между мембранами увеличилось, а также в матриксе появились различные набухания. При набухании митохондрии увеличиваются в размерах, они раздуваются. Внутренняя мембрана распрямляется, почти полностью теряет кристы. Матрикс светлый, обводненный, практически лишенный структур. Наши исследования показали, что общая длина крист митохондрий сократилась, так как они редуцировались и их стало меньше в количестве, а также в некоторых митохондриях их практически не видно, при этом диаметр крист увеличился и на местах крист в матриксе образовались набухания.

Увеличение площади и диаметра митохондрий, разрыв внутренней и внешней мембраны, разрушение крист митохондрий под действием метамфетамина наблюдали Lenzi и др. [21]. Ранее в исследованиях митохондрий надпочечников крыс, индуцированных пчелиным ядом и его производными, Florea и др. показали морфологические изменения митохондрий, при которых были видны: большие везикулярные кристы, многие митохондрии имели две или три мембраны, диаметр крист уменьшился, главным образом за счет распада крист [22]. Изменения в числе крист и их форме определяют энергетическое состояние клетки и жизнеспособность клетки в целом [31].

Митохондриальная дисфункция быстро прогрессирует и может являться ключевым патологическим признаком, который проявляется на ранних этапах развития хронических заболеваний легких. Известно, что аномальное митохондриальное функционирование, включая метаболическое переключение, изменение митохондриального биогенеза и митофагии, нарушения митохондриальной передачи сигналов играют существенную роль в ряде заболеваний легких [28]. Поврежденные митохондрии выделяют митохондриальные активные формы кислорода (мтАФК) и митохондриальную ДНК (мтДНК), которые впоследствии высвобождаются из клеток в окружающую легочную ткань. мтДНК принимает непосредственное участие в патофизиологии фиброза. Показано, что повреждение мтДНК и последующие мутации могут приводить к митохондриальной дисфункции, которые стимулируют формирование заболеваний, старение и онкогенез [32]. Изменения мтДНК может привести к дефектам в системе окислительного фосфорилирования митохондрий, что приводит к снижению продукции АТФ и увеличению выхода мтАФК [33]. Кроме регуляторной роли мтАФК выполняют проапоптотические функции, а также участвуют в других, повреждающих клетку, активностях,

которые индуцируются нарушением функционирования митохондрий и могут возникать при различных патологических состояниях [34]. Повышение уровня мтАФК может инициировать процессы, влияющие на функцию и целостность митохондрий.

Состав и форма внутренней и наружной мембран митохондрий существенно различаются. Несмотря на то, что и внутренняя, и наружная мембраны состоят преимущественно из белков и фосфолипидов, могут наблюдаться существенные отличия в составе данных компонентов – особенно в составе жирных кислот фосфолипидов [2]. Жирные кислоты мембран митохондрий являются главным источником АТФ для митохондрий. Изменение жирнокислотного состава митохондриальных мембран может являться тонким критерием оценки изменения проницаемости внутренней мембраны митохондрий. При модификации состава жирных кислот происходит реорганизация липидного состава мембран, что может приводить к нарушению функционирования митохондрий и апоптозу клеток. Так, при хронической обструктивной болезни легких в митохондриях клеток альвеолярного эпителия II типа происходят морфологические изменения, такие, как потеря крист, набухание, фрагментация, а также повышение уровня мтАФК [35, 36]. Морфологические изменения в митохондриях при бронхиальной астме, приводят к потере крист, набуханию и повышению уровня мтАФК [37, 38]. Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что окислительное повреждение мтДНК является ключевым триггером апоптоза, который может способствовать раку, связанного с воспалением [39].

Как отмечалось выше, асбест вызывает различные изменения в функциональной активности митохондрий. Следует отметить, что большинство исследований сосредоточено на изучении биохимических процессов в митохондриальной активности, тогда как митохондриальная морфология остается малоизученной. Нами были впервые описаны ультраструктурные изменения площади, периметра, среднего диаметра внутренней и внешней мембран, диаметра и длины крист, диаметра между внешней и внутренней мембранами митохондрий легких крыс, получивших токсически высокую дозу хризотилового асбеста.

Результаты наших ультраструктурных морфометрических исследований показали, что под действием асбеста происходит увеличение в митохондриях площади, периметра, среднего диаметра внешних и внутренних мембран, диаметра крист и межмембранного пространства, а также уменьшение длины крист митохондрий. Апоптоз альвеолярных эпителиальных клеток, который опосредуется митохондриями, является важным ранним событием при асбестозе [40]. Показанный нами разрыв внешней мембраны, образование пузырей на внутренней мембране митохондрий с очаговым набуханием матрикса с потерей крист в зоне повреждения внешней мембраны под действием асбеста возможно указывает на наличие апоптоза в митохондриях, процесса, который исследуется нами в настоящее время.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РК (грант №AP09259700).

Список литературы

1. Scheffler I.E. *Mitochondria*. 2nd ed. – New-York: A John Wiley & Sons Inc., 2008. – 480 p.
2. Berdanier C.D. *Mitochondria in Health and Disease*. 1 st ed. – Boca Raton: Taylor and Francis CRC Press, 2005. – 640 p.
3. Caldeira D.A.F., Weiss D.J., Rocco P.R.M., Silva P.L., Cruz F.F. *Mitochondria in Focus: From Function to Therapeutic Strategies in Chronic Lung Diseases*. *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 782074. DOI: 10.3389/fimmu.2021.782074.

4. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2021. – Vol. 27. – P. 5188306. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>.
5. Marcovina S.M., Sirtori C., Peracino A., Gheorghiane M., Borum P., Remuzzi G., Ardehali H. Translating the Basic Knowledge of Mitochondrial Functions to Metabolic Therapy: Role of L-Carnitine. *Transl. Res.* – 2013. – Vol. 161. – P. 73-84. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.10.006.
6. Harner M. Isolation of contact sites between inner and outer mitochondrial membranes. *Methods Mol Biol.* – 2017. – Vol. 1567. – P. 43-51. DOI: 10.1007/978-1-4939-6824-4_4.
7. Schorr S., Laan M. Integrative functions of the mitochondrial contact site and cristae organizing system. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* – 2018. – Vol. 76. – P. 191-200. DOI: doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.021.
8. Aghapour M., Remels A.H.V., Pouwels S.D., Bruder D., Hiemstra P.S., Cloonan S.M., Heijink I.H. Mitochondria: at the crossroads of regulating lung epithelial cell function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2020. – Vol. 318 (1). – P. 149-164. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00329.2019>.
9. Takahashi K., Landrigan P.J. The Global health dimensions of asbestos and asbestos-related diseases. *Ann. Glob. Health.* – 2016. – Vol. 82. – P. 209-213. DOI: 10.1016/j.aogh.2016.01.019.
10. Norbet C., Joseph A., Rossi S.S. Asbestos-related lung disease: A pictorial review. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* – 2015. – Vol. 44. – P. 371-382. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2014.10.002.
11. Kim S.J., Cheres P., Jablonski R.P., Rachek L. Mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase mitigates alveolar epithelial cell PINK1 deficiency, mitochondrial DNA damage, apoptosis, and lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2020. – Vol. 318(5). – P. L1084-L1096. DOI: 10.1152/ajplung.00069.2019.
12. Huang S.X., Jaurand M.C., Kamp D.W., Whysner J., Hei T.K. Role of mutagenicity in asbestos fiber induced carcinogenicity and other diseases. *J. Toxicol. Environ. Health Part B Crit. Rev.* – 2011. – Vol. 14. – P. 179-245. DOI: 10.1080/10937404.2011.556051.
13. The Mesothelioma Center Asbestos-Related Lung Cancer. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.asbestos.com/cancer/lung-cancer/> (дата обращения: 11.10.2019).
14. Ospina D., Villegas V.E., Rodriguez-Leguizamon G., Rondon-Lagos M. Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos. *Cancer Manag Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 4997-5012. DOI: 10.2147/CMAR.S205723.
15. Zhang B., Pan C., Feng Ch., Yan Ch., et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation. *Redox Rep.* – 2022. – Vol. 27(1). – P. 45-52. DOI: 10.1080/13510002.2022.2046423.
16. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.* – 2014. – Vol. 94(3). – P. 909-950. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>.
17. Liu G., Cheres P., Kamp D.W. Molecular basis of asbestos-induced lung disease. *Annu. Rev. Pathol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 161-187. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163942.
18. Ainagulova G., Bulgakova O., Ilderbayev O., Manekenova K., Tatayeva R., Bersimbaev R. Molecular and immunological changes in blood of rats exposed to various doses of asbestos dust. *Cytokine.* – 2022. – Vol. 159. – P. 156016. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156016.
19. Liu X., Chen Zh. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J Transl Med.* – 2017. – Vol. 15(1). – P. 207. DOI: 10.1186/s12967-017-1306-5.
20. Białas A.J., Liberski P.P., Zielińska A., Kumor-Kisieleska A., et al. Morphometric analysis of mitochondria in lymphocytes of patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease - a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 2313-2318. DOI: 10.2147/COPD.S163249.
21. Lenzi P., Biagioni F., Busceti C.L., Lazzeri G., et al. Alterations of Mitochondrial Structure in Methamphetamine Toxicity. *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23(16). – P. 8926. DOI: 10.3390/ijms23168926.

22. Florea A., Varga A.P., Matei H.V. Ultrastructural variability of mitochondrial cristae induced in vitro by bee (*Apis mellifera*) venom and its derivatives, melittin and phospholipase A2, in isolated rat adrenocortical mitochondria. *Micron*. – 2018. – Vol. 112. – P. 42-54. DOI: 10.1016/j.micron.2018.06.008.
23. El'darov Ch. M., Vays V.B., Vangeli I.M., Kolosova N.G. and Bakeeva L.E. Morphometric examination of mitochondrial ultrastructure in aging cardiomyocytes. *Biochemistry (Moscow)*. – 2015. – Vol. 80(5). – P. 604-609.
24. Яценко А.С. Биологическая агрессивность асбестосодержащих пылей в производстве АФД. Физиологические, психофизиологические, педагогические и экологические проблемы здоровья и здорового образа жизни: сборник научных трудов X Всероссийской научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2017.
25. Kuo J. *Electron microscope: methods and protocols*. – Humana Press, Totowa, 2014. 625 p.
26. Mccallister B.D., and Brown A.L. A quantitative morphological study of the mitochondria in experimental cardiac hypertrophy, *Lab. Invest.* – 1965. – Vol. 14. – P. 692-700.
27. Cieciora, L., Rydzynski, K., and Klitnocyk, W. Stereologic studies on mitochondrial configuration in different organs of the rat, *Cell Tissue Res.* – 1979. – Vol. 196. – P. 347-360.
28. Haji G., Wiegman C.H., Michaeloudes C., Patel M.S., Curtis K., Bhavsar P., Polkey M.I., Adcock I.M., Chung K. F. Mitochondrial dysfunction in airways and quadriceps muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* – 2020. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 262. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01527-5>.
29. Gvozdjakova A., editor. *Mitochondrial Medicine. Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy*. – Springer, 2008.
30. Mannella C.A. Consequences of Folding the Mitochondrial Inner Membrane. *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 536. DOI: 10.3389/fphys.2020.00536.
31. Zick M., Rabl R., Reichert A.S. Cristae formation-linking ultrastructure and function of mitochondria. *Biochim Biophys Acta*. – 2009. – Vol. 1793(1). – P. 5-19. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.06.013.
32. Kim S.J., Cheresch P., Jablonski R.P., Williams D.B., Kamp D.W. The Role of Mitochondrial DNA in Mediating Alveolar Epithelial Cell Apoptosis and Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16(9). – P. 21486-519. DOI: 10.3390/ijms160921486.
33. Siekacz K., Piotrowski W.J., et al. The Role of Interaction between Mitochondria and the Extracellular Matrix in the Development of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Oxid Med Cell Longev.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 9932442. DOI: 10.1155/2021/9932442.
34. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старкова Н.Н., Старков А.А. От метаболизма к иммунитету: АФК и другие сигналы // *Биохимия*. – 2020. – Т. 85. №12. – С. 1939-1960. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0320972520120167>.
35. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Жукова Н.В. К вопросу о митохондриальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2016. – Вып. 60. – С. 28-33. DOI: <https://doi.org/10.12737/20048>.
36. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. COPDMAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136(3). – P. 769-780. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>.
37. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Бочарова Н.В. Состав жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при хронических заболеваниях органов дыхания // *Клиническая медицина*. – 2018. – Т. 96, №4. – С. 343-347. DOI: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>.

38. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial Function in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Is Enhanced, Together with Increased Reactive Oxygen Species, in Severe Asthmatic Patients in Exacerbation // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, Iss.10. – P. 1613. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>.

39. Kamp D.W., Shacter E., Weitzman S.A. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology*. – 2011. – Vol. 25. – P. 400-413.

40. Shukla A., Jung M., Stern M., Fukagawa N.K., Taatjes D.J., et al. Asbestos induces mitochondrial DNA damage and dysfunction linked to the development of apoptosis. *Am. J. Physiol. Lung. CellMol. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. 1018-1025.

Г.С. Айнагулова¹, Ф.Г. Рзаев², Э.К. Гасымов², Р.І. Берсімбаи¹

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

²Әзірбайжан медициналық университеті, Баку, Әзірбайжан

Егеуқұйрықтар өкпесіне хризотилді асбестті енгізгеннен кейін митохондриялар ультрақұрылымының морфометриялық сипаттамасы

Аңдатпа. Морфометриялық талдау әдісі егеуқұйрықтардың өкпе митохондрияларындағы ультрақұрылымдық өзгерістерін жануарларға 25 мг және 50 мг дозада хризотил-асбест шаңын бір рет интратрахеальді енгізуден кейін зерттеу үшін қолданылды. Морфометриялық көрсеткіштер бойынша асбестпен 50 мг дозамен әсер еткеннен кейін митохондрияларда күрделі өзгерістер анықталды, олар сыртқы және ішкі мембраналардың ауданы, периметрі және орташа диаметрінің айтарлықтай ұлғаюымен сипатталды. Митохондриялардың сыртқы мембранасының ауданы бақылау тобындағы жануарларда $0,38 \pm 0,02$ мкм², периметрі $2,52 \pm 0,11$ мкм, орташа диаметрі $0,75 \pm 0,03$ мкм, ал тәжірибелік егеуқұйрықтарға асбесттің 50 мг дозасымен әсер еткеннен кейінгі көрсеткіштері айтарлықтай жоғарлады және сыртқы мембранасының ауданы $0,59 \pm 0,04$ мкм² құрады, периметрі $3,67 \pm 0,19$ мкм, ал орташа диаметрі $1,06 \pm 0,05$ мкм болды. Ішкі мембрана үшін бақылау тобының көрсеткіштері келесідей болды: ауданы $0,33 \pm 0,02$ мкм², периметрі $2,40 \pm 0,12$ мкм, орташа диаметрі $0,71 \pm 0,032$ мкм, ал асбесттің 50 мг дозасында: ішкі мембрана ауданы $0,56 \pm 0,05$ мкм², периметрі $3,68 \pm 0,21$ мкм, орташа диаметрі $1,06 \pm 0,06$ мкм көрсетті.

Өкпе жасушаларында асбесттің әсерінен митохондриялық кристалар ұзындығының айтарлықтай төмендеуі анықталды. Бақылау тобының жануарларында (интактті жануарлар): $9,11 \pm 0,41$ мкм, 25 мг дозадағы асбест әсерінен $4,07 \pm 0,33$ мкм, 50 мг дозадағы асбест әсерінен: $2,34 \pm 0,20$ мкм болды. Кристалардың ісінуі және бұзылуы байқалды, бұл жағдайды кристалардың диаметрінің морфометриялық параметрлері арқылы байқауға болады, ол 50 мг асбест әсерінен 90,9% -ға ($p < 0,001$) өсті.

Митохондриялардың ішкі және сыртқы мембраналарының ауданы, кристаларының ұзындығы мен диаметрі бойынша алынған мәндері, ультрақұрылымдық бұзылыстарының дәрежесін бағалауға мүмкіндік берді және асбест әсерінен туындаған митохондриялық дисфункцияны көрсетті.

Түйін сөздер: митохондрия, мембрана, хризотилді асбест, морфометриялық талдау, морфометриялық параметрлер.

G.S. Ainagulova¹, F.H. Rzayev², E.K. Gasimov², R.I. Bersimbay¹

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

²Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Morphometric characteristic of the ultrastructure of rat lung mitochondria after administration of chrysotile asbestos to animals

Abstract. The method of morphometric analysis was used to study ultrastructural changes in the mitochondria of the lungs of rats after a single intratracheal injection of chrysotile-asbestos dust into animals at doses of 25 mg and 50 mg. According to morphometric parameters, more serious changes were detected in mitochondria under the influence of asbestos at a dose of 50 mg, which were characterized by a significant increase in the area, perimeter and average diameter of the outer and inner membranes. The value of the area of the outer membrane of mitochondria in intact animals was $0.38 \pm 0.02 \mu\text{m}^2$, the perimeter was $2.52 \pm 0.11 \mu\text{m}$, the average diameter was $0.75 \pm 0.03 \mu\text{m}$, for experimental rats (asbestos 50 mg) the data the indicators turned out to be significantly increased and amounted to $0.59 \pm 0.04 \mu\text{m}^2$ (the area of the outer membrane), the perimeter was $3.67 \pm 0.19 \mu\text{m}$, and the average diameter was $1.06 \pm 0.05 \mu\text{m}$. For the inner membrane, these indicators in the control were as follows: the area of the inner membrane was $0.33 \pm 0.02 \mu\text{m}^2$, the perimeter was $2.40 \pm 0.12 \mu\text{m}$, the average diameter was $0.71 \pm 0.032 \mu\text{m}$, and for asbestos at a dose of 50 mg: $0.56 \pm 0.05 \mu\text{m}^2$ (internal membrane area), perimeter $3.68 \pm 0.21 \mu\text{m}$, mean diameter $1.06 \pm 0.06 \mu\text{m}$.

Under the action of asbestos in lung cells, a significant decrease in the length of mitochondrial cristae was revealed: $9.11 \pm 0.41 \mu\text{m}$ (control, intact animals), asbestos at a dose of 25 mg: $4.07 \pm 0.33 \mu\text{m}$ and asbestos at a dose of 50 mg: $2.34 \pm 0.20 \mu\text{m}$. Swelling and destruction of the cristae is observed, and this can be traced by morphometric parameters of the cristae diameter, which accordingly increased under the influence of 50 mg of asbestos by 90.9% ($p < 0.001$).

The obtained values of the area of the inner and outer membranes, the diameter and length of mitochondrial cristae made it possible to assess the degree of ultrastructural disorders of mitochondria, which may indicate mitochondrial dysfunction under the action of asbestos.

Keywords: mitochondria, membrane, chrysotile asbestos, morphometric analysis, morphometric parameters.

References

1. Scheffler I.E. Mitochondria. 2nd ed. (New-York: A John Wiley & Sons Inc., 2008, 480 p.).
2. Berdanier C.D. Mitochondria in Health and Disease. 1 st ed. (Boca Raton: Taylor and Francis CRC Press, 2005, 640 p.).
3. Caldeira D.A.F., Weiss D.J., Rocco P.R.M., Silva P.L., Cruz F.F. Mitochondria in Focus: From Function to Therapeutic Strategies in Chronic Lung Diseases. *Front. Immunol.*, 12, 782074 (2021). DOI: 10.3389/fimmu.2021.782074.
4. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 27, 5188306 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>.
5. Marcovina S.M., Sirtori C., Peracino A., Gheorghide M., Borum P., Remuzzi G., Ardehali H. Translating the Basic Knowledge of Mitochondrial Functions to Metabolic Therapy: Role of L-Carnitine. *Transl. Res.*, 161, 73-84 (2013). DOI: 10.1016/j.trsl.2012.10.006.
6. Harner M. Isolation of contact sites between inner and outer mitochondrial membranes. *Methods Mol Biol.*, 1567, 43-51 (2017). DOI: 10.1007/978-1-4939-6824-4_4.
7. Schorr S., Laan M. Integrative functions of the mitochondrial contact site and cristae organizing system. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 76, 191-200 (2018). DOI:

doi.org/10.1016/j.semcd.2017.09.021.

8. Aghapour M., Remels A.H.V., Pouwels S.D., Bruder D., Hiemstra P.S., Cloonan S.M., Heijink I.H. Mitochondria: at the crossroads of regulating lung epithelial cell function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 318(1), 149-164 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00329.2019>.

9. Takahashi K., Landrigan P.J. The Global health dimensions of asbestos and asbestos-related diseases. *Ann. Glob. Health*, 82, 209-213 (2016). DOI: 10.1016/j.aogh.2016.01.019.

10. Norbet C., Joseph A., Rossi S.S. Asbestos-related lung disease: A pictorial review. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.*, 44, 371-382 (2015). DOI: 10.1067/j.cpradiol.2014.10.002.

11. Kim S.J., Cheres P., Jablonski R.P., Rachek L. Mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase mitigates alveolar epithelial cell PINK1 deficiency, mitochondrial DNA damage, apoptosis, and lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 318(5), L1084-L1096 (2020). DOI: 10.1152/ajplung.00069.2019.

12. Huang S.X., Jaurand M.C., Kamp D.W., Whysner J., Hei T.K. Role of mutagenicity in asbestos fiber induced carcinogenicity and other diseases. *J. Toxicol. Environ. Health Part B Crit. Rev.*, 14, 179-245 (2011). DOI: 10.1080/10937404.2011.556051.

13. The Mesothelioma Center Asbestos-Related Lung Cancer. [Electronic resource] – Available at: <https://www.asbestos.com/cancer/lung-cancer/> (Accessed: 11.10.2019).

14. Ospina D., Villegas V.E., Rodriguez-Leguizamon G., Rondon-Lagos M. Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos. *Cancer Manag Res.*, 11, 4997-5012 (2019). DOI: 10.2147/CMAR.S205723.

15. Zhang B., Pan C., Feng Ch., Yan Ch., et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation. *Redox Rep.*, 27(1), 45-52 (2022). DOI: 10.1080/13510002.2022.2046423.

16. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.*, 94(3), 909-950 (2014). DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>.

17. Liu G., Cheres P., Kamp D.W. Molecular basis of asbestos-induced lung disease. *Annu. Rev. Pathol.*, 24, 161-187 (2013). DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163942.

18. Ainagulova G., Bulgakova O., Ilderbayev O., Manekenova K., Tatayeva R., Bersimbaev R. Molecular and immunological changes in blood of rats exposed to various doses of asbestos dust. *Cytokine*, 159, 156016 (2022). DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156016.

19. Liu X., Chen Zh. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J Transl Med.*, 15(1), 207 (2017). DOI: 10.1186/s12967-017-1306-5.

20. Białas A.J., Liberski P.P., Zielińska A., Kumor-Kisielewska A., et al. Morphometric analysis of mitochondria in lymphocytes of patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease - a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*, 13, 2313-2318 (2018). DOI: 10.2147/COPD.S163249.

21. Lenzi P., Biagioni F., Busceti C.L., Lazzeri G., et al. Alterations of Mitochondrial Structure in Methamphetamine Toxicity. *Int J Mol Sci.*, 23(16), 8926 (2022). DOI: 10.3390/ijms23168926.

22. Florea A., Varga A.P., Matei H.V. Ultrastructural variability of mitochondrial cristae induced in vitro by bee (*Apis mellifera*) venom and its derivatives, melittin and phospholipase A2, in isolated rat adrenocortical mitochondria. *Micron.*, 112, 42-54 (2018). DOI: 10.1016/j.micron.2018.06.008.

23. El'darov Ch. M., Vays V.B., Vangeli I.M., Kolosova N.G. and Bakeeva L.E. Morphometric examination of mitochondrial ultrastructure in aging cardiomyocytes. *Biochemistry (Moscow)*, 80(5), 604-609 (2015).

24. YAcenko A.S. Biologicheskaya agressivnost' asbestosoderzhashchih pylej v proizvodstve AFD. Fiziologicheskie, psihofiziologicheskie, pedagogicheskie i ekologicheskie problemy zdorov'ya i zdorovogo obraza zhizni: sbornik nauchnyh trudov X Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Ekaterinburg [Biological aggressiveness of asbestos-containing dusts in the production of NPD.

Physiological, psychophysiological, pedagogical and environmental problems of health and a healthy lifestyle: a collection of scientific papers of the X All-Russian Scientific and Practical Conference, Yekaterinburg], (2017). [in Russian]

25. Kuo J. Electron microscope: methods and protocols (Humana Press, Totowa, 2014, 625 p.).
26. Mccallister B.D., and Brown A.L. A quantitative morphological study of the mitochondria in experimental cardiac hypertrophy, *Lab. Invest*, 14, 692-700 (1965).
27. Cieciora, L., Rydzynski, K., and Klitonczyk, W. Stereologic studies on mitochondrial configuration in different organs of the rat, *Cell Tissue Res.*, 196, 347-360 (1979).
28. Haji G., Wiegman C.H., Michaeloudes C., Patel M.S., Curtis K., Bhavsar P., Polkey M.I., Adcock I.M., Chung K. F. Mitochondrial dysfunction in airways and quadriceps muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Respir. Res.*, 21(1), 262 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01527-5>.
29. Gvozdjakova A., editor. Mitochondrial Medicine. Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy (Springer, 2008).
30. Mannella C.A. Consequences of Folding the Mitochondrial Inner Membrane. *Front Physiol.*, 11, 536 (2020). DOI: 10.3389/fphys.2020.00536.
31. Zick M., Rabl R., Reichert A.S. Cristae formation-linking ultrastructure and function of mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 1793(1), 5-19 (2009). DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.06.013.
32. Kim S.J., Cheresh P., Jablonski R.P., Williams D.B., Kamp D.W. The Role of Mitochondrial DNA in Mediating Alveolar Epithelial Cell Apoptosis and Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.*, 16(9), 21486-519 (2015). DOI: 10.3390/ijms160921486.
33. Siekacz K., Piotrowski W.J., et al. The Role of Interaction between Mitochondria and the Extracellular Matrix in the Development of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 9932442 (2021). DOI: 10.1155/2021/9932442.
34. Andreev A.YU., Kushnareva YU.E., Starkova N.N., Starkov A.A. Ot metabolizma k immunitetu: AFK i drugie signaly, *Biohimiya* [From metabolism to immunity: ROS and other signals, *Biochemistry*], 85(12), 1939-1960 (2020). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0320972520120167>. [in Russian]
35. Denisenko YU.K., Novgorodceva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Zhukova N.V. K voprosu o mitohondrial'noj disfunkcii pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih, *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* [On the question of mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease, *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*], 60, 28-33 (2016). DOI: <https://doi.org/10.12737/20048>. [in Russian]
36. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. COPD MAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 136(3), 769-780 (2015). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>.
37. Denisenko YU.K., Novgorodceva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Bocharova N.V. Sostav zhirnyh kislot membran mitohondrij trombocitov pri hronicheskikh zabolevaniyah organov dyhaniya, *Klinicheskaya medicina* [The composition of fatty acids in platelet mitochondrial membranes in chronic respiratory diseases, *Clinical medicine*], 96(4), 343-347 (2018). DOI: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>. [in Russian]
38. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial Function in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Is Enhanced, Together with Increased Reactive Oxygen Species, in Severe Asthmatic Patients in Exacerbation, *J. Clin. Med.*, 8(10), 1613 (2019). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>.
39. Kamp D.W., Shacter E., Weitzman S.A. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology*, 25, 400-413 (2011).

40. Shukla A., Jung M., Stern M., Fukagawa N.K., Taatjes D.J., et al. Asbestos induces mitochondrial DNA damage and dysfunction linked to the development of apoptosis. *Am. J. Physiol. Lung. CellMol. Physiol.*, 285, 1018-1025 (2003).

Сведения об авторах:

Айнагулова Г.С. – докторант, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан.

Рзаев Ф.Г. – к.б.н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан.

Гасымов Э.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой цитологии, эмбриологии и гистологии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан.

Берсимбай Р.И. – академик НАН РК, профессор, директор Института клеточной биологии и биотехнологии, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан.

Ainagulova G.S. – PhD student of the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan.

Rzaev F.G. – PhD, Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

Gasimov E.K. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cytology, Embryology and Histology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

Bersimbay R.I. – Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Professor, Director of the Institute of Cell Biology and Biotechnology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan.

Preoperative Diagnostics of Papillary Thyroid Carcinoma by Molecular Analysis of FNAB Materials

Abstract. Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common type of thyroid cancer. Molecular markers of papillary thyroid carcinoma (PTC) including the BRAF1799A mutation, RET/PTC1,3 rearrangements, and differentially expressed SFTPB (up-regulated) and TFF3 (down-regulated) genes were prospectively assessed in FNAB (fine needle aspiration biopsy) material from thyroid nodules.

We examined 73 cases, of them 59 PTC (papillary thyroid carcinoma), five nodular goiters, and nine follicular adenomas.

Concordantly with cytology, molecular diagnosis of PTC by SFTPB and TFF3 expression levels was confirmed in 38/41 cases (92.7%); in them, 22/41 (53.6%) had BRAF1799A mutation and 7/41 (17.1%) had RET/PTC rearrangements. For benign nodules, concordance was observed in 10/12 (83.3%) cases. Among 20 cases, including 19 suspicious for malignancy and one inadequate sample, 17 were positive for SFTPB/TFF3 test (85.0%). Of these, four were also positive for RET/PTC rearrangements, five were positive for BRAF1799A and all resulted in PTC at histology. The remaining 3 cases were negative for three molecular markers. These nodules showed benign lesions in histology.

Our results demonstrated that specific molecular tests improve the efficacy of preoperative diagnostics of PTC.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, preoperative diagnosis, molecular test.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-141-149

Introduction

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common type of thyroid cancer, with a relative frequency of 70% to 80% [1]. Currently, fine needle aspiration biopsy (FNAB) is the best diagnostic tool for identifying patients with malignant neoplasms of the thyroid. In most cases, PTC is usually easily diagnosed by cytology due to characteristic nuclear features of tumor cells. However, in some situations, papillary carcinoma cannot be found at cytological examination either because of material insufficiency, or else cytomorphological characteristics do not clearly indicate the malignant nature of the lesion [2, 3]. In cases of inadequate sampling, careful follow-up or repeated FNAB procedure is recommended. In cases of suspicion of malignancy, a diagnostic hemithyroidectomy is necessary. Intraoperative analysis of frozen sections is used as a means of the extent of surgical resection indication. Sometimes, the correct diagnosis becomes possible only after histological analysis of the removed tissue. If postoperative diagnosis is established as PTC, in most institutions a thyroidectomy must be completed with a second operation. This two-step surgery has a higher incidence of complications than initial total thyroidectomy [4]. Therefore, additional diagnostic tests are essential to improve the preoperative assessment of thyroid nodules.

It is known that *RET* and *BRAF* protooncogenes play important roles in the pathogenesis of PTC. The tyrosine kinase receptor *RET* is a component of a multiprotein complex, activated by the glial cell line-derived neurotrophic factor family molecules, that plays a crucial role in the development of the enteric nervous system and kidneys. Fusion of the sequence coding for the tyrosine kinase domain of *RET* to the 5' sequence of genes that are expressed in thyroid follicular cells leads to the generation of a number of chimerical oncogenes known as *RET/PTC*. *RET/PTC1* and *RET/PTC3* are the most prevalent variants. The rearrangements result in constitutive activation of *RET*, which is phosphorylated on

tyrosine and translocated from the membrane to the cytoplasm [5]. BRAF is a serine/threonine kinase that receives a mitogenic signal from RAS and transmits it to the mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway. The thymine-to-adenine transversion at nucleotide position 1799 of BRAF (*BRAF^{T1799A}*), which translates into valine to glutamate substitution at residue 600, occurs in PTC [6]. Recent studies have shown that mutations *RET/PTC* and *BRAF^{T1799A}* are present in 5–85% and 29–69% in papillary carcinoma, respectively [5, 6]. In view of their selective expression and high prevalence, the oncogenes *RET/PTC* and *BRAF^{T1799A}* are ideal diagnostic hallmarks of PTC.

Besides, in our previous work, we studied the expression levels of 8 genes: 5 over- and 3 under-expressed in PTC [7]. It has been shown, that only a combination of two genes: *SFTPB* (codes surfactant, pulmonary-associated protein B; up-regulated in PTC) and *TFF3* (codes trefoil factor 3; down-regulated in PTC) can be used for molecular diagnosis of PTC. The sensitivity, specificity, and accuracy of the given method were 77.8%, 93.3%, and 89.7%, respectively.

Thus, we investigated detection of *RET/PTC* and *BRAF^{T1799A}* mutations and expression levels of *SFTPB* and *TFF3* genes in FNAB specimens. The obtained data were compared with the results of cytological and pathological examination to evaluate the prospective efficacy of molecular analysis in diagnostics of PTC.

Material and methods

Aspiration biopsy samples

Totally, 73 FNAB samples of thyroid nodules corresponding to 71 patients (55 females and 16 males, aged 19.1–56.6 years) were analyzed. Ultrasound-guided FNAB was performed using a 20 ml syringe with a 22-gauge needle. After the preparation of a slide glass for cytological investigation, leftover material from inside the needle was washed out into 0.5 ml of an RNA-later (Ambion, USA) in a plastic tube and stored at -20 °C until RNA and DNA extraction.

Smears were classified according to [8] as PTC, if aspirates had complex papillary structures and psammoma bodies with distinctive nuclear features such as grooves, pseudoinclusions, and ground-glass appearance; suspicious for malignancy, aspirates of moderate to low cellular component and equivocal malignant atypia such as abundant nuclear folds but no pseudo-inclusions; benign nodule, aspirates of high cellular component without nuclear atypia, the presence colloid and macrophages, inadequate, limited cellular component or poor presentation and fixation.

The biomaterial and clinical data were received from Thyroid Cancer Center (Minsk, Belarus). Informed consent was obtained from each patient as appropriate. The protocols of the study were approved by the Ethical Committees of the Thyroid Cancer Center.

Extraction of nucleic acids

Total RNA isolation from FNAB samples was carried out with the Isogen reagent (Wako, Japan), according to manufacturer's guidelines. DNA was extracted from the interphase and organic phase with a buffer containing from 4M guanidine thiocyanate, 50 mM sodium citrate and 1M Tris (free base). The concentration of nucleic acids was measured with a Nanodrop ND -1000 spectrophotometer.

Reverse transcription (RT) was performed using 5 µl of total RNA (40–60 ng of RNA template from each sample) and MuLV Reverse Transcriptase in the presence of random hexamers (all reagents from Applied Biosystems, USA) for 1 hour at 41°C following by heat inactivation of the enzyme at 95°C for 5 minutes. The integrity of the RNA and efficiency of the RT reaction in each sample was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) for porphobilinogen deaminase (PBGD) mRNA (Table 1).

Determination of RET/PTC rearrangements

RET/PTC1 and RET/PTC3 rearrangements were detected by RT-PCR. The reaction mixture (final volume 25 µl) was comprised of 2 µl cDNA, 1.5 mM MgCl₂, 0.2 mM of each of deoxynucleotide triphosphates, 0.5 U of AmpliTaq Gold polymerase (all reagents from Applied Biosystems) and the pair of primers specific for RET/PTC1 or RET/PTC3 fusion genes (See Table 1). The forward primer had a sequence specific for H4 gene (in case RET/PTC1 rearrangement), or RGF (previous name *Ele1*) gene (in case RET/PTC3 rearrangement). The sequence of reverse primer in both reactions was specific to site of *c-ret* gene. The thermal cycling conditions were: 95°C for 10 min, followed by 40 cycles at 94°C for 30 s, 57°C for 30 s (for RET/PTC3) or 56°C for 30 s (for RET/PTC1), 72°C for 30 s and a final extension step at 72°C for 5 min. After PCR amplification, 10 µl of reaction products were separated in 1.5% TAE agarose gel and visualized by ethidium bromide staining.

Table 1**Primers used in the PCR analysis**

Primers	Sequence, 5'–3', forward and reverse	Ampicon size, b.p.	Annealing temperature, °C
PBGD	TGCCAGAGAAGAGTGTGGTG AACTGTGGGTCATCCTCAGG	534	60
RET/PTC3	ACCTGCCAGTGGTTATCAAGCT CTCTGCCTTTCAGATGGAA	210	57
RET/PTC1	GCCTGGAGGAGCTCACCAA CTCTGCCTTTCAGATGGAA	255	56
BRAF	ACATACTTATTGACTCTAAGAGGAAAGATGAA GATTTTTGTGAATACTGGGAACTATGA	400	60
SFTPБ	AATTCCCCATTCCTCTCCCTAT GATGCCGCCCGCCAC	137	61
TFF3	TGGTGTTTCAAGCCCCTGCA CAAAGGGACAGAAAAGCTGAGATGA	147	61
KPNA4	AAGTTGTGCAAGTAGTACTCGATGG ATCAATGATCTCATAGGCCAATT	170	61

Determination of RET/PTC rearrangements

RET/PTC1 and RET/PTC3 rearrangements were detected by RT-PCR. The reaction mixture (final volume 25 µl) was comprised of 2 µl cDNA, 1.5 mM MgCl₂, 0.2 mM of each of deoxynucleotide triphosphates, 0.5 U of AmpliTaq Gold polymerase (all reagents from Applied Biosystems) and the pair of primers specific for RET/PTC1 or RET/PTC3 fusion genes (See Table 1). The forward primer had a sequence specific for H4 gene (in case RET/PTC1 rearrangement), or RGF (previous name *Ele1*) gene (in case RET/PTC3 rearrangement). The sequence of reverse primer in both reactions was specific to site of *c-ret* gene. The thermal cycling conditions were: 95°C for 10 min, followed by 40 cycles at 94°C for 30 s, 57°C for 30 s (for RET/PTC3) or 56°C for 30 s (for RET/PTC1), 72°C for 30 s and a final extension step at 72°C for 5 min. After PCR amplification, 10 µl of reaction products were separated in 1.5% TAE agarose gel and visualized by ethidium bromide staining.

Detection of BRAF point mutation

Analysis of a portion of *BRAF* exon 15 was performed by PCR followed by direct sequencing. Genomic DNA (approximately 50–80 ng of DNA template) was amplified using 0.5 U of AmpliTaq Gold polymerase (Applied Biosystems) and specific forward and reverse primer (See Table 1). The cycling conditions were the following: 94°C for 10 min, followed by 40 cycles at 94°C for 30 s, 60°C for 30 s, 72°C for 30 s and 72°C for 5 min as a final extension. The PCR products were resolved in 1.5% TAE agarose gel and stained with ethidium bromide. After visualization of a gel in UV-light (final fragment size 400 bp), the remaining PCR products (4 µl) were treated with ExoSAP-IT PCR clean-up reagent (USB Corp., USA) and sequenced on an ABI PRISM 3100 automated capillary sequencer (Applied Biosystems) using BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) with the aforementioned forward primer as a sequencing oligonucleotide.

Analysis of expression *SFTP*B and *TFF*3 genes

*SFTP*B and *TFF*3 expression levels were determined as described by Hamada *et al.* [7]. Briefly, expression of the target genes was estimated in relation to a housekeeping gene level (*KPNA4*) by means of duplex PCR followed by the band intensity measurement using image processing software Gel-Pro ANALYZER (Media Cybernetics Inc., USA).

Statistical analyses

Sensitivity, specificity and accuracy were calculated to assess the diagnostic efficacy of each test. A P-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Cytological and final pathological findings

Cytological examination revealed PTC in 41 cases, suspicions of malignancy in 19, benign nodules in 12, and it was non-informative in 1. Histology was 59 PTC, five nodular goiters, and nine follicular adenomas. All removed nodules during the operation were diagnosed according to the World Health Organization histological typing of thyroid tumors classification [9].

Molecular analysis of FNAB samples

RET/PTC rearrangements were diagnosed in 11 of 73 samples (15.1%). Five cases were positive for *RET/PTC*1, and six were positive for *RET/PTC*3. The point mutation T1799A of the *BRAF* gene was found in 27 cases (37.0%). No cases both *RET/PTC* rearrangements and *BRAF*^{T1799A} mutation were identified. Up-regulated of *SFTP*B and down-regulated of *TFF*3 genes, i.e. a PTC-like pattern was documented in 78.1% of FNAB specimens (57/73), including all *RET/PTC*- and *BRAF*-positive cases.

In the group of lesions classified as PTC at routine cytology, *RET/PTC* rearrangements were found in 7 (17.1%) cases, and *BRAF*^{T1799A} mutation was found in 22 (53.6%) cases, i.e. 12 cancers were not detected by these molecular tests (29.3%). While the results of the *SFTP*B/*TFF*3 test were in agreement with cytological diagnosis in 92.7% of investigated cases (38/41). The analyses of surgical specimens confirmed the FNAB findings. From 19 FNAB suspicious for malignancy, sixteen cases proved to be papillary carcinoma (84.2%). Among these, four (25.0%) contained *RET/PTC* rearrangements, five (31.2%) contained the thymine to adenine *BRAF* mutation, and sixteen (100%) were positive for *SFTP*B/*TFF*3 test. In this group, three nodules were negative for all molecular markers and showed PTC at histology. Up-regulated of *SFTP*B and down-regulated of *TFF*3 genes was also identified in an inadequate biopsy, which showed the absence of *RET/PTC* rearrangements and *BRAF*^{T1799A} mutation. In 12 cases classified as benign lesions at cytology, no oncogenes were detected and a PTC-like pattern was documented in two aspirates (16.7%). However, 11 nodules proved to be benign and one tumor proved to be PTC at histopathology after surgical resection. The results of this study are summarized in Table 2.

Table 2
Results molecular test were compared with cytological and histological diagnosis

Cytology	<i>RET/PTC1,3</i>	<i>BRAF^{T1799A}</i>	<i>SFTPB/TFF3</i>		Histology	
			PTC	Non-PTC	PTC	benign
PTC (n=41)	7	22	38	3	41	0
Suspicious for malignancy (n=19)	4	5	16	3	16	3
Benign nodules (n=12)	0	0	2	10	1	11
Inadequate (n=1)	0	0	1	0	1	0
Total (n=73)	11	27	57	16	59	14

PTC; papillary thyroid carcinoma.

Thus, PTC FNAB samples were identified in 69.5% of cases by cytological examination, in 18.6% of cases by *RET/PTC1,3* detection, in 45.8% of cases by *BRAF^{T1799A}* detection, and in 94.9% of cases by expression levels of the marker genes. The diagnostic value for each preoperative method, as calculated from the above-described results, is shown in Table 3. It was established, that specificity of molecular tests for the presence of *RET/PTC* rearrangements or *BRAF^{T1799A}* mutation was 100%, but the sensitivity and accuracy of both of them were very low. At the same time sensitivity and accuracy of *SFTPB/TFF3* test were significantly higher than those obtained for the cytological method. The predictive value of the positive result of the given molecular test has made 98.2%, predictive value of the negative result is 81.3%.

Table 3
Efficacy cytological and molecular preoperative diagnostics of papillary thyroid carcinoma

	Cytology (1)	Molecular test		
		<i>RET/PTC1,3</i> (2)	<i>BRAF^{T1799A}</i> (3)	<i>SFTPB/TFF3</i> (4)
Sensitivity, %	69.5	18.6 ^a	45.8 ^b	94.9 ^c
Specificity, %	78.6	100	100	92.9
Accuracy, %	71.2	34.2 ^a	56.2	94.5 ^c

^a $p_{1,2} \leq 0.0001$; ^b $p_{1,3} = 0.02$; ^c $p_{1,4} \leq 0.0005$

Discussion

A thyroid nodule is very common in the general population. Approximately 5–10% of adults have palpable thyroid nodules, and 30–50% of them have nodules identified by ultrasound. Although the majority of these neoformations are benign, about 5–7% of thyroid nodules are malignant [10].

FNAB is a very important test for the initial diagnostics of thyroid nodules. However, its effectiveness is highly dependent on the qualification of the operator performing the procedure and the adequacy of the sample for interpretation of the cytological features.

Searching for molecular markers of malignancy in biopsies may increase the accuracy of the cytological method and avoid delayed or incomplete surgical intervention. Several potential genetic biomarkers have been proposed for differential diagnostics of thyroid nodules such as *LGALS3*, *MUC1*, *MET*, and *RAS* [11]. Unfortunately, the results of the studies showed limitations of these markers because of a lack of specificity or sensitivity, or both.

Modern technologies of genetic analysis allowed for extending knowledge about molecular characteristics of PTC. The thymine-to-adenine transversion at nucleotide position 1799 of *BRAF*, which results in a valine-to-glutamate substitution at residue 600, is the most common genetic event in this type of thyroid cancer. The high prevalence makes *BRAF*^{T1799A} mutation an attractive genetic marker for preoperative diagnostics of PTC [11-13]. In our study, *BRAF* analysis of FNAB has properly identified 45.8% of PTC. There were no false-negative results for T1799A transversion detection in biopsies compared with the analysis of follow-up surgical samples. There were no false-positive results because neither adenomas nor goiters scored *BRAF* as positive.

Translocations of the tyrosine kinase domain of the *RET* gene to a series of other genes are another genetic lesion that are often found in a subset of PTC [5, 11]. We analyzed 73 thyroid aspirates for the presence of either *RET/PTC1* or *RET/PTC3* and found that 18.6% of papillary carcinoma samples were *RET/PTC* positive. Samples bearing chimeric *RET* genes were negative for *BRAF*. Thus, taken together, the detection of *BRAF*^{T1799A} mutation and *RET/PTC* rearrangements in FNAB diagnosed PTC in 38 (64.4%) samples, including 9 (five with *BRAF*^{T1799A} mutation and four with *RET/PTC* rearrangements) of 19 suspicious for malignancy. Of course, the search for *BRAF*^{T1799A} and *RET/PTC* oncogenes in biopsies may increase the accuracy of FNAB but has some important limitations. While the presence of one of these oncogenes is indicative of cancer, their absence will not exclude a malignant lesion. So, the molecular diagnosis of PTC wasn't established in 35.6% of tumors. Besides, in contrast to *BRAF*^{T1799A} mutation, which appears to be restricted to PTC, *RET/PTC* rearrangements can be also present in benign conditions, including trabecular adenomas and Hashimoto thyroiditis [14, 15]. However, these molecular markers have 100% specificity. Therefore, in suspicious nodules, the finding of *BRAF*^{T1799A} mutation or *RET/PTC* rearrangements can support decision-making about the extent of surgical intervention, indicating the need for total thyroidectomy performing rather than hemithyroidectomy.

Recently, novel molecular targets of potentially high diagnostic value have been proposed based on gene expression in normal and malignant tissues [16]. Nowadays, biomarkers for other malignancies, cervical and prostate cancers, have been successfully developed and adopted to cytological specimens similar to FNAB [17, 18]. In this work, we examined of the relative expression levels of the *SFTPB* and *TFF3* genes in thyroid aspirates using a conventional duplex PCR. We received the matched molecular and histological data in the majority of cases (94.9% of cases of PTC and 92.9% of cases of benign nodules). In 20 (27.4%) cases, including 19 suspicious for malignancy and one inadequate sample, results of genetic examination based on the expression levels of the *SFTPB* and *TFF3* genes have allowed establishing the true diagnoses. Only in 5 (6.8%) cases discrepancy between molecular and cytological diagnoses was revealed. In three of five samples with PTC cytological and histological diagnosis, the absence of characteristic expression of the *SFTPB* and *TFF3* genes indicated PTC absence. It is noteworthy, that in two of them not only marker genes low expression, but also a gene of internal control was recorded. Perhaps, it was a principal cause leading to a false-negative result of the molecular test. In the remaining two observations without cytological evidence of malignancy, the molecular test results were interpreted as having a PTC-like pattern. After histological examination PTC was diagnosed in the first patient, but in the second one – the follicular adenoma of oxyphilic cells. Thus, a false-positive result was reported only in one sample, while three cancers were not detected by this molecular method.

Behind exception PTC an up-regulation of the *SFTP3* gene was observed in cases of lung cancer [19]. *TFF3* underexpression has been fixed in follicular thyroid carcinoma [20] and, on the contrary, its over-expression has been found in breast and colon carcinoma [21, 22].

Conclusion

In conclusion, we propose to employ an estimation of the expression levels of the marker genes in thyroid aspirates as a useful tool to improve the efficacy of preoperative diagnostics of PTC. A larger and prospective study will be necessary to confirm the diagnostic utility of FNAB molecular analysis.

References

1. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics. CA: Cancer J. Clinicians. – 2010. – Vol. 60(5). – P. 277-300.
2. Baier N.D., Hahn P.F., Gervais D.A., Samir A., Halpern E.F., Mueller P.R., Harisinghani M.G. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. AJR Am J Roentgenol. – 2009. – Vol. 193. – P. 1175-1179.
3. Feldkamp J., Führer D., Luster M., Musholt T.J., Spitzweg Ch., Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. Dtsch Arztebl Int. – 2016. – Vol. 113(20). – P. 353-359.
4. Pemayun T.G. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Acta Med Indones. – 2016. – Vol. 48(3). – P. 247-257.
5. Nikiforov Y.E. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. Endocrine Pathology. – 2002. – Vol. 13. – P. 3-16.
6. Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z., Knauf J.A., Nikiforov Y.E., Fagin J.A. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. Cancer Research. – 2003. – Vol. 63. – P. 1454-1457.
7. Hamada A., Mankovskaya S., Saenko V., Rogounovitch T., Mine M., Namba H. et al. Diagnostic usefulness of PCR profiling of the differentially expressed marker genes in thyroid papillary carcinomas. Cancer Letters. – 2005. – Vol. 224. – P. 289-301.
8. Baloch Z.W. and LiVolsi V.A. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: past, present, and future. Endocrine Practice. – 2004. – Vol. 10. – P. 234-241.
9. DeLellis R.A. and Williams E.D. Thyroid and parathyroid tumours, In World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – 49-124 p.
10. Meier C.A. Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. Baillieres Best Practice Research Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2000. – Vol. 14. – P. 559-575.
11. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular Genetics and Diagnosis of Thyroid Cancer. Nat. Rev. Endocrinol. – 2011. – Vol. 7. – P. 569-580.
12. Poller D.N., Glaysher S. Molecular pathology and thyroid FNA. Cytopathology. – 2017. – Vol. 28(6). – P. 475-481.
13. Fagin J.A., Wells S.A. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. N Engl. J Med. – 2016. – Vol. 375. – P.1054-1067.
14. Salvatore G., Chiappetta G., Nikiforov Y.E., Decaussin-Petrucci M., Fusco A., Carney J.A., Santoro M. Molecular profile of hyalinizing trabecular tumours of the thyroid: high prevalence of RET/PTC rearrangements and absence of B-raf and N-ras point mutations. Eur J Cancer. – 2005. – Vol. 41(5). – P. 816-821.

15. Rhoden K.J., Unger K., Salvatore G., Yilmaz Y., Vovk V., Chiappetta G., Qumsiyeh M.B., Rothstein J.L., Fusco A., Santoro M., Zitzelsberger H., Tallini G. RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91(6). – P. 2414-2423.
16. Witt R.L. Targeted Next Generation Sequencing with ThyroSeq v2.1 for Indeterminate Thyroid Nodules in Clinical Practice. – 2016. – Vol. 88(12). – P. 366-372.
17. Thiberville C., Guillaud M., Lockwood W. et al. Multi-scale system biology applied to cervical inter-epithelial neoplasia. – 2007. – Vol. 107 (Suppl. 1). – P. 72-82.
18. Sardana G., Dowell B., Diamandis E.P. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem.* – 2008. – Vol. 54(12). – P. 1951-1960.
19. Xi L., Coello M.C., Litle V.R., Raja S., Gooding W.E., Yousem S.A. El-Hefnawy T., Landreneau R.J., Luketich J.D., Godfrey T.E. A combination of molecular markers accurately detects lymph node metastasis in non-small cell lung cancer patients. *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12(8). – P. 2484-2491.
20. Takano T., Miyauchi A., Yoshida H., Kuma K. and Amino N. High-throughput differential screening of mRNAs by serial analysis of gene expression: decreased expression of trefoil factor 3 mRNA in thyroid follicular carcinomas. *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 90. – P. 1600-1605.
21. John R., El-Rouby N.M., Tomasetto C., Rio M.C. and Karam S.M. Expression of TFF3 during multistep colon carcinogenesis. *Histopathology.* – 2007. – Vol. 22. – P. 743-751.
22. Lacroix M. Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells. *Endocr. Relat. Cancer.* – 2006. – Vol. 13. – P. 1033-1067.

С.В. Маньковская

Беларусь Ұлттық ғылым академиясының физиология институты, Минск, Беларусь

FNAB материалдарын молекулалық талдау арқылы папиллярлы қалқанша безінің қатерлі ісігінің операция алдындағы диагностикасы

Аңдатпа. Қалқанша безінің папиллярлық карциномасы (ҚБПК) қалқанша безінің қатерлі ісігінің ең көп таралған түрі болып табылады. BRAF1799A мутациясын, RET/PTC1,3 қайта құруларын және SFTPВ (жоғары реттеу) және TFF3 (төмен реттеу) гендерінің дифференциалды экспрессиясын қоса алғанда, қалқанша безінің папиллярлық карциномасының (ҚБПК) молекулалық маркерлері FNAB (жұқа ине аспирациялық биопсия) проспективті түйінді бездер түрде бағаланды.

Зерттелген 73 жағдайдың 59-ы ҚБПК (қалқанша безінің папиллярлық карциномасы), 5-і түйінді зоб және 9-ы фолликулярлық аденома.

Цитологияға сәйкес 38/41 жағдайда (92,7%) SFTPВ және TFF3 экспрессия деңгейлері бойынша ҚБПК молекулалық диагностикасы расталды; олардың 22/41 (53,6%) BRAF1799A мутациясына және 7/41 (17,1%) RET/PTC қайта құруларына ие болды. Қатерсіз түйіндер үшін сәйкестік 10/12 (83,3%) жағдайда байқалды. 20 талдау жұмысы жасалды, оның 19-ында қатерлі ісік қаупі байқалды, 17-де SFTPВ/TFF3 сынағы оң болды (85,0%). Қайта өңдеу үшін 4 RET/PTC, 5 BRAF1799A оң көрсеткіштегі гистологияда ҚБПК нәтижесін берді. Қалған 3 жағдай үш молекулалық маркер үшін теріс болды. Бұл түйіндер гистологияда қатерсіз зақымдануды көрсетті.

Біздің нәтижелеріміз арнайы молекулалық сынақтар ҚБПК операция алдындағы диагностикасының тиімділігін арттыратынын көрсетті.

Түйін сөздер: қалқанша безінің папиллярлық ісігі, операция алдындағы диагностика, молекулалық тест.

С.В. Маньковская

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Предоперационная диагностика папиллярного рака щитовидной железы методом молекулярного анализа материалов FNAB

Аннотация. Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПКЩЖ) является наиболее распространенным типом рака щитовидной железы. Молекулярные маркеры папиллярной карциномы щитовидной железы (ПКЩЖ), включая мутацию BRAF1799A, реаранжировки RET/PTC1,3 и дифференциальную экспрессию генов SFTPB (повышенная регуляция) и TFF3 (пониженная регуляция), были проспективно оценены в материале FNAB (тонкоигольная аспирационная биопсия) от узлов щитовидной железы.

Обследовано 73 случая, из них 59 случаев ПКЩЖ (папиллярная карцинома щитовидной железы), 5 узловых зобов и 9 фолликулярных аденом.

В соответствии с цитологией молекулярная диагностика ПКЩЖ по уровням экспрессии SFTPB и TFF3 была подтверждена в 38/41 случае (92,7%); из них 22/41 (53,6%) имели мутацию BRAF1799A и 7/41 (17,1%) имели реаранжировки RET/PTC. Для доброкачественных узлов конкордантность наблюдалась в 10/12 (83,3%) случаях. Среди 20 случаев, в том числе 19 с подозрением на злокачественность и один неадекватный образец, 17 были положительными на тест SFTPB/TFF3 (85,0%). Из них четыре были также положительными в отношении реаранжировки RET/PTC, пять были положительными в отношении BRAF1799A, и все они привели к ПКЩЖ при гистологическом исследовании. Остальные 3 случая были отрицательными по трем молекулярным маркерам. Эти узелки показали доброкачественные поражения в гистологии.

Наши результаты показали, что специфические молекулярные тесты повышают эффективность предоперационной диагностики ПТК.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, предоперационная диагностика, молекулярный тест.

Information about authors:

Mankovskaya S.V. – PhD, Deputy Director for Scientific and Innovative Work of the Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.

Маньковская С.В. – б.ғ.к., физиология институты директорының ғылыми-инновациялық жұмыс жөніндегі орынбасары, Беларусь Ұлттық ғылым академиясы, Минск, Беларусь.

Редакторы: **Р.І. Берсімбай**

Авторларға арналған нұсқаулықтар,
жарияланым этикасы журнал сайтында енгізілген: <http://bulbio.enu.kz/>

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің
Хабаршысы. Биологиялық ғылымдар сериясы.
- 2(143)/2023 - Астана: ЕҰУ. - 150 б.
Шартты б.т. - 9,3. Таралымы - 8 дана.
Басуға қол қойылды: 28.06.2023
Ашық қолданыстағы электронды нұсқа: <http://bulbio.enu.kz>

Мазмұнына типография жауап бермейді

Редакция мекен-жайы: 010008, Қазақстан Республикасы, Астана қ.,
Сәтбаев көшесі, 2.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті
Тел.: +7(71-72) 70-95-00 (ішкі 31-428)

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің баспасында басылды