

БИОҚАУІПСІЗДІК ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

БИОБЕЗОПАСНОСТЬ
И БИОТЕХНОЛОГИЯ



THE SCIENTIFIC JOURNAL

BIOSAFETY AND
BIOTECHNOLOGY

www.biosafety.kz

2025 • 21



Редакция алқасы:

Закарья К.Д., б.ғ.д., профессор, ҚР Президентінің Әкімшілігі (бас редактор) (Қазақстан)

Абдураимов Е.О., в.ғ.д., профессор (бас редактордың орынбасары), «QazBioPharm» ұлттық холдингі» АҚ (Қазақстан)

Faez Awad, PhD, Омар Аль-Мухтар университеті (Аль-Баида кампусы) (Ливия)

Орынбаев М.Б., в.ғ.к., профессор, академик, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Айтназаров Р.Б., PhD, Ресей ғылым академиясының Сібір бөлімшесі, Цитология және генетика институты (Ресей)

Сұлтанқұлова К.Т., б.ғ.к., профессор, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Кутумбетов Л.Б., в.ғ.д., профессор, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Ершебулов З.Д., PhD, «OtarBioPharm» ЖШС (Қазақстан)

Еспембетов Б.А., в.ғ.к., профессор, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Жүгүнісов Қ.Д., PhD, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Нурғазиев Р.З., в.ғ.д., профессор, К.И.Скрябин атындағы Қырғыз ұлттық аграрлық университеті (Қырғызстан)

Бұлатов Е.А., б.ғ.к., профессор, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Risatti G., PhD, профессор, Коннектикут университеті (АҚШ)

Қошембетов Ж.Қ., б.ғ.д., профессор, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Касенов М.М., в.ғ.к., профессор, «Қазақ ветеринария ғылыми-зерттеу институты» ЖШС (Қазақстан)

Скиба Ю.А., б.ғ.к., «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС (Алматы қ. филиалы) (Қазақстан)

Жапарқұлова К.А., PhD, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті (Қазақстан)

Абеуов Х.Б., в.ғ.к., профессор, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Gorge O., PhD, Қарулы Күштердің биомедициналық ғылыми-зерттеу институты (Бретинь-сюр-Орж, Франция)

Червякова О.В., б.ғ.к., профессор, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Стукова М.А., PhD, А.А.Сморodinцев атындағы тұмау ғылыми-зерттеу институты (Ресей)

Наханов А.Қ., б.ғ.к., профессор, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Рсалиев А.С., PhD, профессор, «QazBioPharm» ұлттық холдингі» АҚ (Қазақстан)

Тұруспеков Е.К., б.ғ.к., профессор, Өсімдіктер биологиясы және биотехнологиясы институты (Қазақстан)

Абугалиева С.И., б.ғ.д., профессор, Өсімдіктер биологиясы және биотехнологиясы институты (Қазақстан)

Гультяева Е.И., б.ғ.д., доцент, Бүкілресейлік өсімдіктерді қорғау ғылыми-зерттеу институты (Ресей)

Құрылтайшы: «Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС Қазақстан Республикасының Ақпарат және қоғамдық даму министрлігінің Ақпарат комитетінде 20.11.2019 ж. №KZ33V00017380 куәлікпен тіркелген Мерзімділігі: жылына 4 рет. Редакцияның мекен-жайы 080409, Жамбыл облысы, Қордай ауданы, Гвардейский қтк., Б. Момышұлы к-сі, 15. тел. (726-36) 7-22-28 www.biosafety.kz, E-mail: journal@biosafety.kz

© Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты, 2025

Редакционная коллегия:

Закарья К.Д., д.б.н., профессор (главный редактор), Администрация президента РК, (Казахстан)

Абдураимов Е.О., д.в.н., профессор (заместитель главного редактора), АО «Национальный холдинг «QazBioPharm» (Казахстан)

Faez Awad, PhD, Университет Омара Аль-Мухтара (Кампус Аль-Баида), (Ливия)

Орынбаев М.Б., к.в.н., профессор, академик, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Айтназаров Р.Б., PhD, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН (Россия) (Россия)

Сұлтанқұлова К.Т., к.б.н., профессор, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Кутумбетов Л.Б., д.в.н., профессор, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Ершебулов З.Д., PhD, ТОО «OtarBioPharm» (Казахстан)

Еспембетов Б.А., к.в.н., профессор, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Жүгүнісов К.Д., PhD, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Нурғазиев Р.З., д.в.н., профессор, Кыргызский национальный аграрный университет им.К.И.Скрябина (Кыргызстан)

Бұлатов Е.А., к.б.н., профессор, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Risatti G., PhD, профессор, Коннектикутский университет (США)

Қошембетов Ж.Қ., д.б.н., профессор, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Касенов М.М., к.в.н., профессор, ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт» (Казахстан)

Скиба Ю.А., к.б.н., ТОО «Национальный центр биотехнологии» (филиал г. Алматы) (Казахстан)

Жапарқұлова К.А., PhD, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

Абеуов Х.Б., к.в.н., профессор, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Gorge O., PhD, Биомедицинский научно-исследовательский институт вооруженных сил (Бретинь-сюр-Орж, Франция)

Червякова О.В., к.б.н., профессор, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Стукова М.А., PhD, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева (Россия)

Наханов А.К., к.б.н., профессор, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Рсалиев А.С., PhD, профессор, АО «Национальный холдинг «QazBioPharm» (Казахстан)

Тұруспеков Е.К., к.б.н., профессор, Институт биологии и биотехнологии Растений (Казахстан)

Абугалиева С.И., д.б.н., профессор, Институт биологии и биотехнологии Растений (Казахстан)

Гультяева Е.И., д.б.н., доцент, Всероссийский НИИ защиты растений (Россия)

Учредитель: ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» Зарегистрирован в Комитете информации Министерства информации и общественного развития Республики Казахстан свидетелем

№KZ33V00017380 от 20.11.2019 г.

Периодичность: 4 раза в год.

Адрес редакции 080409, Жамбылская область, Кордайский район, пгт. Гвардейский, Ул. Б. Момышұлы, 15. тел. (726-36) 7-22-28

www.biosafety.kz, E-mail: journal@biosafety.kz

© Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, 2025

Editorial board:

Zakarya K.D., D.B.Sci., Prof, (editor-in-chief), Administration of the President of the Republic of Kazakhstan (Kazakhstan)

Abduraimov Ye.O., D.V.Sci., Prof (deputy chief editor), JSC «National Holding «QazBioPharm» (Kazakhstan)

Faez Awad, PhD, Omar Al-Mukhtar University (Al-Bayda Campus) (Libya)

Orynbayev M.B., PhD, Prof, Academician, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

Aitnazarov R.B., PhD, Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Russia)

Sultankulova K.T., PhD, Prof, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

Kutumbetov L.B., D.V.Sci., Prof, Research Institute for Biological Safety Problems, (Kazakhstan)

Yershebulov Z.D., PhD, «OtarBioPharm» LLP (Kazakhstan)

Yespembetov B.A., PhD , Prof, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

Zhugunissof K.D., PhD, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

Nurgaziev R.Z., D.V.Sci., Prof, Kyrgyz National Agrarian University named after K.I. Scriabin (Kyrgyzstan)

Bulatov Y. A., PhD, Prof, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

Risatti G., PhD, Prof, University of Connecticut (USA)

Koshemetov Zh.K., D.B.Sci., Prof, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

Kassenov M.M., PhD, Prof, LLP «Kazakh Research Veterinary Institute» (Kazakhstan)

Skiba Y.A., PhD, LLP «National Center of Biotechnology» (branch in Almaty) (Kazakhstan)

Zhaparkulova K.A., PhD, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarova (Kazakhstan)

Abeuov Kh.B., PhD, Prof, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

Gorge O., PhD, Biomedical Research Institute of the Armed Forces (Bretigny-sur-Orge, France)

Chervyakova O.V., PhD, Prof, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

Stukova M.A., PhD, Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev (Russia)

Nakhanov A.K., PhD, Prof, Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev (Kazakhstan)

Rsaliev A.S., PhD, Prof, JSC «National Holding «QazBioPharm» (Kazakhstan)

Turuspekov Ye.K., PhD, Prof, Institute of Plant Biology and Biotechnology (Kazakhstan)

Abugaliyeva S.I., D.B.Sci., Prof, Institute of Plant Biology and Biotechnology (Kazakhstan)

Gulyayeva E.I., D.B.Sci., As.Prof, All-Russian Research Institute of Plant Protection (Russia)

Founder: LLP «Research Institute for Biological Safety Problems» Registered with the Information Committee of the Ministry of Information and Public Development of the RK with the Certificate №KZ33V00017380 dated 20.11.2019

Frequency: 4 times a year.

Address of the editorial office 080409, Zhambyl region, Kordai district, Gvardeysky.

15 B. Momysuly str., Tel. (726-36) 7-22-28

www.biosafety.kz, E-mail: journal@biosafety.kz

© Research institute of biosafety problems, 2025

МАЗМҰНЫ

Есимбекова Н., Исмагамбетов Б., Ершебулов З. АУСЫЛ: ЭТИОЛОГИЯСЫ, ПАТОГЕНЕЗІ, АЛДЫН-АЛУ ЖӘНЕ ОНЫМЕН КҮРЕСУ ШАРАЛАРЫ	4
Оразымбетова Н., Сейсенбаева М., Жакыпбек А., Умуралиев Б., Исахан Ә., Кошеметов Ж. ІРІ ЖӘНЕ ҰСАҚ ЖАНУАРЛАРҒА АРНАЛҒАН СІБІР ЖАРАСЫНА ҚАРСЫ ВАКЦИНАНЫҢ КЕЙБІР ҚАСИЕТТЕРІН СЫНАУ	15
Олжабай А., Шындаулетова Г., Манап Е., Джузенова Г. ҮЙ ЖАНУАРЛАРЫНЫҢ ҚАН ӨНІМДЕРІН МИКРОБИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА САЛАЛАРЫНДА ПАЙДАЛАНУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ МЕН ТИІМДІЛІГІ (ӘДЕБИ ШОЛУ)	24
Копеев С., Кыдырбаев Ж., Рыстаева Р., Алмежанова М., Керимбаев А., Орынбаев М. АҚБӨКЕНДЕРДЕН КЛОСТРИДИЯЛАРДЫ ОҚШАУЛАУ ЖӘНЕ АНЫҚТАУ	32
Фокина Е. ПОЛИФЕНОЛДАР: ҚҰРЫЛЫМЫ, БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ ЖӘНЕ ТАЛДАУ ӘДІСТЕРІ	44
Бисенбаева К.Б., Мырзахметова Б.Ш., Жаппарова Г.А., Тойтанова А.С., Тленчиева Т.М., Кутумбетов Л.Б. БАТЫС НІЛ БЕЗГЕГІНІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ, АУРУДЫҢ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ ҚОЗДЫРҒЫШЫ	59
АВТОРЛАР ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТ	72
ЖУРНАЛДА ЖАРИЯЛАУ ҮШІН МАҚАЛАЛАРҒА ҚОЙЫЛАТЫН ТАЛАПТАР	74

СОДЕРЖАНИЕ

Есимбекова Н., Исмагамбетов Б., Ершебулов З. ЯЩУР: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА И МЕРЫ БОРЬБЫ С НИМ	4
Оразымбетова Н., Сейсенбаева М., Жакыпбек А., Умуралиев Б., Исахан А., Кошеметов Ж. КОНТРОЛЬ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ ДЛЯ КРУПНЫХ И МЕЛКИХ ЖИВОТНЫХ	15
Олжабай А., Шындаулетова Г., Манап Е., Джузенова Г. ПЕРСПЕКТИВЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОДУКТОВ КРОВИ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ В МИКРОБИОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКИХ ОТРАСЛЯХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	24
Копеев С., Кыдырбаев Ж., Рыстаева Р., Алмежанова М., Керимбаев А., Орынбаев М. ВЫДЕЛЕНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛОСТРИДИЙ ОТ САЙГАКОВ	32
Фокина Е. ПОЛИФЕНОЛЫ: СТРУКТУРА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА	44
Бисенбаева К.Б., Мырзахметова Б.Ш., Жаппарова Г.А., Тойтанова А.С., Тленчиева Т.М., Кутумбетов Л.Б. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА	59
ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ	72
ТРЕБОВАНИЯ К НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ	74

CONTENTS

Yessimbekova N., Ismagambetov B., Yershebulov Z. FOOT-AND-MOUTH: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, PREVENTION AND CONTROL MEASURES	4
Orazymbetova N., Seisenbaeva M., Zhakypbek A., Umuraliyev B., Isakhan A., Koshemetov Zh. TESTING SOME PROPERTIES OF THE ANTHRAX VACCINE FOR CATTLE AND SMALL RUMINANT	15
Olzhabay A., Shyndauletova G., Manap E., Juzenova G. PROSPECTS AND EFFICIENCY OF USING DOMESTIC ANIMAL BLOOD PRODUCTS IN MICROBIOLOGY AND MEDICAL FIELDS (LITERATURE REVIEW)	24
Kopeyev S., Kydyrbayev Zh., Rystayeva R., Almezhanova M., Kerimbayev A., Orynbayev M. ISOLATION AND IDENTIFICATION OF CLOSTRIDIUM FROM SAIGAS	32
Fokina Ye. POLYPHENOLS: STRUCTURE, BIOLOGICAL ACTIVITY, AND ANALYTICAL METHODS	44
Bisenbayeva K., Myrzakhmetova B., Zhapparova G., Toitanova A., Tlenchiyeva T., Kutumbetov L. EPIDEMIOLOGY OF WEST NILE FEVER, PATHWAYS OF TRANSMISSION AND CAUSATIVE AGENT OF DISEASES	59
AUTHORS' INFORMATION	72
AUTHOR INSTRUCTIONS TO THE JOURNAL	74

FOOT-AND-MOUTH: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, PREVENTION AND CONTROL MEASURES

N. B. Yessimbekova^{ID}, B.M. Ismagambetov*^{ID}, Z.E. Yershebulov^{ID}

«OtarBioPharm» LLP, JSC "National Holding «QazBioPharm»,
Gvardeysky, Kazakhstan
*bekza88@mail.ru

Annotation. The last outbreak of foot-and-mouth disease in the Republic of Kazakhstan was detected in the East Kazakhstan region in 2013. As part of the approved FMD control strategy, the country's territory is divided into 2 free FMD zones (with and without vaccination).

Specialists of the International Epizootic Bureau were invited to the republic, and the vaccines used were analyzed. And we must admit that this work has yielded certain results. Nine regions have been granted FMD-free status without vaccination. However, for the first time in many years, in January 2022, an outbreak of foot-and-mouth disease, a dangerous viral disease that can be transmitted to humans, was detected in the Karaganda region. Which crossed out almost all the work done on the way to well-being and zeroed out the chances for the development of export animal husbandry.

Foot-and-mouth disease is a cross-border disease, the source of which is domestic and wild ungulates. This disease is caused by a virus of the genus Aphthovirus of the Picornaviridae family, which affects artiodactyls, both wild and domestic. Transmission of FMD virus from sick animals to other susceptible animals can occur directly or indirectly. Treatment and control of foot-and-mouth disease among livestock or animals can be carried out through isolation and quarantine of sick animals, vaccination programs, biosafety measures in animal husbandry, monitoring of livestock movement and surveillance.

Key words: virus; etiology; pathogenesis; diagnosis; prevention.

Introduction

Foot-and-mouth disease is a well-known transboundary animal disease (TAD), recognized by the Steering Committee of the Global Framework for the Progressive Control of Transboundary Animal Diseases in Europe as a priority disease. Foot-and-mouth disease has a serious impact on livestock production, disrupting regional and international trade in animals and animal products. FMD can be transmitted to humans. The main way of infection of people is through raw milk of sick animals and products of its processing, less often through meat. In persons in direct contact with sick animals, direct transmission of infection is possible (during milking, care, treatment, slaughter), an airborne pathway of infection (when breathing, coughing animals), as well as through objects contaminated with their secretions. However, the infection is not transmitted from person to person. The disease circulates among 77% of the world's livestock: in Africa, the Middle East and Asia, as well as in a limited area in South America [1, 2]. Countries currently free of foot-and-mouth disease without vaccination remain under constant threat of this disease entering their territory. The rapid genetic evolution of viruses, the geopolitical situation, and the uncontrolled movement of livestock between regions or countries endemic to foot-and-mouth disease raise concerns about infection with a new genotype or serotype of foot-and-mouth disease.

The last outbreak of foot-and-mouth disease in the Republic of Kazakhstan was detected in the East Kazakhstan region in 2013. As part of the approved FMD control strategy, the country's territory is divided into 2 free FMD zones (with and without vaccination) (Figure 1).



Figure 1 - Zoning of the territory of Kazakhstan into FMD-free zones without vaccination (highlighted in blue) and with vaccination (highlighted in green)

The territory of the Republic of Kazakhstan was considered safe for foot-and-mouth disease. At the same time, in 2015, nine regions in the west, center and north were recognized as a FMD-free zone without vaccination. And in 2017, five more regions in the south and east received the status of FMD-free with vaccination [3].

However, for the first time in many years, on January 14, 2022, an outbreak of foot-and-mouth disease, a dangerous viral disease that can be transmitted to humans, was detected in the Karaganda region. Which crossed out almost all the work done on the way to well-being and zeroed out the chances for the development of export animal husbandry.

The disease is caused by a virus of the genus Aphthovirus of the Picornaviridae family [4]. The virus can spread through direct contact with infected livestock, semen, aerosols, parasites and food [5]. Infected livestock or animals exhibit clinical symptoms such as increased salivation, temperature above 40°C, anorexia, damage to cheeks, nostrils, muzzle, gums, inner surface of lips and hooves [6]. The incidence rate of this disease is 100%, and the mortality rate in the benign course is from 1 to 5%, and in the malignant course the mortality rate can reach from 20 to 80%. This disease rarely leads to death, with the exception of young cattle [7].

Foot-and-mouth disease is not a zoonotic disease, but even in this case it can lead to significant economic losses [4, 8]. Firman et al. [9] stated that the financial losses caused by foot-and-mouth disease consist in a decrease in milk production by 25% per year, a decrease in fertility, a decrease in the growth rate of beef cattle, culling chronically infected livestock, loss of labor, disruption of domestic trade, loss of opportunities for livestock exports, elimination costs and mortality. Because of these losses, foot-and-mouth disease must be controlled and prevented. This article discusses foot-and-mouth disease, in particular: causes (etiology), pathogenesis, prevention and control of this disease. Clinical symptoms, susceptible animals, and transmission of the virus to animals are also considered.

The purpose of the review. To summarize current scientific data on epizootology, pathogenesis, diagnosis and prevention of foot-and-mouth disease in order to assess the risk of introduction and spread of the disease to free territories.

Material and methods

The search for sources was carried out by screening the international scientific citation databases Web of Science, Scopus, Google Scholar and the Kazakh scientific citation database. After eliminating repetitive and unverified data and selecting publications that fully correspond to the purpose of the work, 29 sources were selected.

The main part. Etiology. The causative agent of foot-and-mouth disease is an RNA-containing

virus of the Picornaviridae family, genus Aphthovirus, characterized by significant antigenic variability [10]. The virus is a small, 26 nm in diameter, single-stranded RNA virus without a shell, with a genome consisting of about 8,500 bases, surrounded by four structural proteins that form an icosahedral capsid [7]. In addition, this virus also has a strong capsid, so it is resistant to disinfectants that dissolve fat [11]. However, some studies have shown that sodium hypochlorite solution is widely used to inactivate viruses, including foot-and-mouth disease. However, this solution must be stored in cool and dark conditions in order to preserve its viral effect [12]. The virus affects ruminants, both domestic and wild, such as cattle, goats, sheep, buffaloes, pigs, elephants, deer, camels and African buffaloes [13].

Aphthovirus is an RNA virus that has seven different serotypes, A, O, C, Asia-1, SAT-1, SAT-2, SAT-3 and more than 60 subtypes. The foot-and-mouth disease virus capsid contains 60 structural copies of proteins. These proteins are VP2, VP3, VP1, and there are 8 nonstructural proteins (3A, 3B, 3C, L, 2A, 2B, 2C, and 3D) [14]. Serotypes O and A are the most widespread because they infect livestock in Africa, Asia and South America. Types SAT-1, 2 and 3 are currently found only in Africa, and the Asia-1 serotype is found in Asia. All serotypes of the foot-and-mouth disease virus can penetrate into free areas, and periodically SAT spreads to the Middle East, and Asia-1 to Western and Eastern Eurasia. In India, most outbreaks of foot-and-mouth disease are caused by serotype O, followed by serotype A and Asia-1 [15]. All serotypes of FMD virus cause similar clinical symptoms 2-14 days after infection [12]. It is believed that great diversity is the result of high mutation rates, quasi-individual dynamics, and recombination. Genetic variations can occur as a result of mutation or homologous recombination between two different strains of the foot-and-mouth disease virus, which leads to the emergence of new variants of the foot-and-mouth disease virus. These new variants significantly influence the choice of the vaccine strain [7].

The method of transmission

Foot-and-mouth disease is a highly contagious disease that is highly transmitted from one animal to another. The virus that causes foot-and-mouth disease enters the body of livestock or animals by inhalation, ingestion and contact through wounds on the skin and mucous membranes. Vertical transmission of infection to the fetus has also been reported [16]. Transmission of the disease occurs through direct and indirect contact [17]. Direct transmission of the virus occurs when viral particles are inhaled from the respiratory tract of infected animals. Even the spread of the virus through the air can lead to the movement of the virus from one place to another for a considerable distance, even up to 2-5 kilometers, and in strong winds the virus can be transmitted up to 15 kilometers, and infection can occur after 14 days after infection [9]. The virus can persist in the air for a long time in temperate or subtropical regions, but in hot and dry climates the virus cannot persist for a long time [14]. Transmission of the virus through the air or through the respiratory system is a frequent occurrence and leads to rapid spread. Indirect transmission of the virus occurs due to environmental contamination by foot-and-mouth disease. In addition, transmission can also occur through contact with contaminated agricultural materials or tools, such as employees, vehicles, feed, drinkers, and agricultural products such as meat and milk [18]. The virus can persist in organs, bones, and milk [19]. The virus can also persist for a long time in favorable environmental conditions. The ideal conditions for the survival of the foot-and-mouth disease virus are temperatures below 50 °C, humidity above 55% and a neutral pH level [20].

Foot-and-mouth disease virus in sick animals is found in secretions and discharges such as air, milk, saliva, urine, feces, semen, fluid in the vesicles of the lesion, amniotic fluid and fetus as a result of miscarriage. The amount of virus released varies greatly and depends on the type of host and strain of the virus. Animals with foot-and-mouth disease can secrete the virus within 50 hours and transmit it to other pets. In pigs, the virus is released in the form of aerosols, and the animal can even remove 100-1000 times more virus than infected sheep or cattle [20]. Thus, keeping pigs near cattle poses a great threat in the spread of the foot-and-mouth disease virus, since this increases the risk of spreading the disease by airborne droplets. Cattle are more susceptible to aerosol viruses than other domestic animals.

At the same time, pigs are more resistant to airborne infection with foot-and-mouth disease. Infected animals can act as carriers of infection for 8-24 months. In addition to the method of transmission described above, foot-and-mouth disease can be transmitted sexually, mechanically (vomit) and by contact animals such as goats, cattle and sheep [15]. The large number of infected pets and the lack of strict biosafety measures, i.e. isolation, are factors in the transmission of the virus from one animal to another. In addition, potential factors for the spread of foot-and-mouth disease are the purchase of breeding animals and cattle outside the region, the concern of owners when selling sick cattle and veterinary specialists serving in several districts [6]. The high rate of spread of the disease from one region to another is usually associated with the movement of infected livestock, vector animals, infected animal products, and by air [21].

Pathogenesis and clinical symptoms

Initially, scientists believed that the path of penetration of foot-and-mouth disease viruses lies through the upper gastrointestinal tract. However, as early as 1952, the susceptibility of cattle to vaccinations through the respiratory tract was experimentally demonstrated [22]. The main route of infection with the foot-and-mouth disease virus is the respiratory system. After that, the virus multiplies in the pharyngeal membrane, enters the blood (viremia) and lymphatic vessels, and then spreads and develops in organs such as the oral cavity, mammary glands and feet, causing wounds or blisters [21]. The virus can be detected in cattle and sheep within 2 years after infection. The virus can also be found in many body fluids such as urine, semen, respiratory secretions, and milk. In the oral cavity of infected animals, the virus can persist for a long time [14]. In addition to inhalation, foot-and-mouth disease viruses can also enter the body of susceptible animals when swallowed, through wounds on the skin and mucous membranes of infected animals. After ingestion, the virus will multiply in the epithelial cells of the oral cavity, causing inflammation around the mouth [6].

Animals infected with FMD exhibit clinical symptoms such as the formation of bubbles or blisters in the mouth, gums, tongue, nipples and skin around the hooves, increased salivation (Figure 2), weight loss and productivity [23].

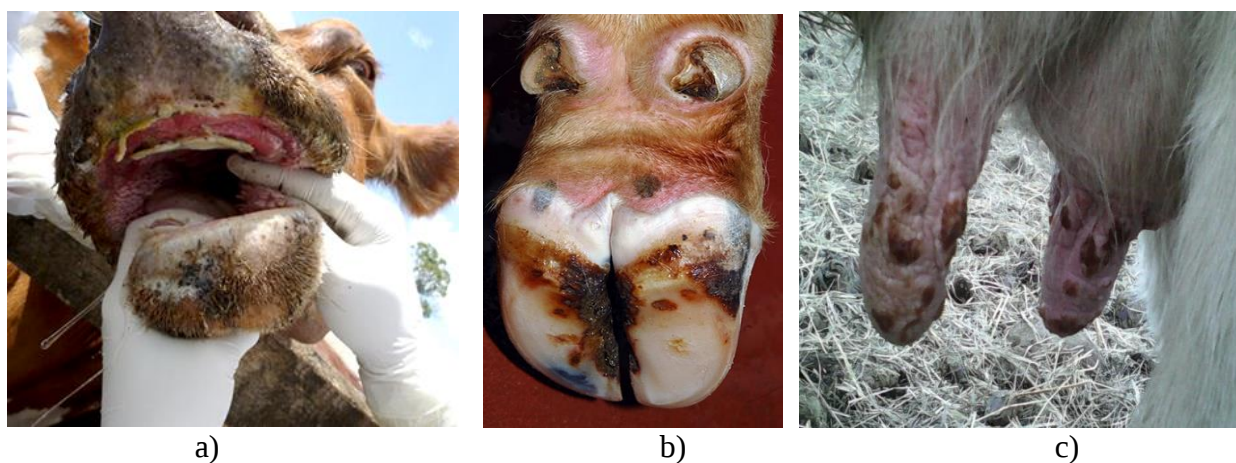


Figure 2 - Clinical picture of foot-and-mouth disease in cattle. Lesions of the oral cavity (a), hooves (b), udders (c).

Ismail et al. [16] analyzed the main clinical symptoms of foot-and-mouth disease in dairy cows that were infected with foot-and-mouth disease. The results showed that the clinical symptoms found were lameness (lesions on the legs) and increased salivation. Foot-and-mouth disease also causes abortion in pregnant cows and myocarditis in lactating cows. In addition to these symptoms, the disease causes other clinical signs such as fever up to 41 °C, anorexia and blisters in the mouth and legs; after 24 hours, the blisters burst and cause erosion. This follows from the results of a study conducted by Woolandani [6], which stated that meat cattle infected with foot-and-mouth disease have symptoms such as anorexia, blisters on the tongue, lips, gums, as well as increased salivation.

In sheep and goats, these lesions are less noticeable, but in young animals, lesions around the teeth and death are observed. In pigs, clinical symptoms appear in the form of blisters on the gums, tongue, cheeks, between teeth, palate, muzzle, lips, coronary ring, udder nipples. Lesions are also most noticeable on the hooves, where they form on the coronal traction, as well as on the calcaneal tubercle or in the interdigital fissure (Figure 3). Injuries in animals after death are found in the scar and myocardium, and some young animals are called "tiger heart" [24].

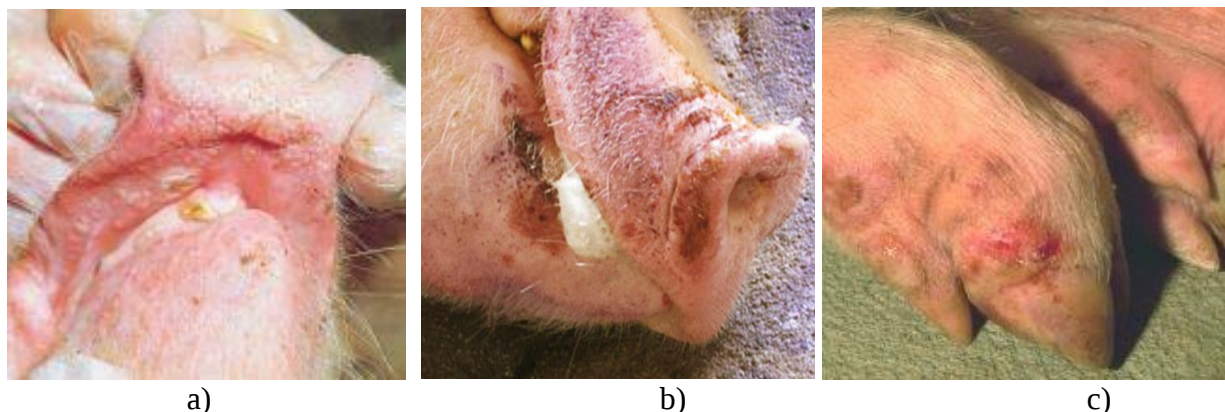


Figure 3 - The clinical picture of foot-and-mouth disease in pigs. Lesions in the oral cavity (a), on the patch (b), on the hooves (c).

Diagnostics

Accurate diagnosis of foot-and-mouth disease is important because it is linked to efforts to control and eradicate the disease in endemic areas and is an auxiliary step in the eradication of foot-and-mouth disease in the region. The diagnosis of foot-and-mouth disease is based on such clinical symptoms as high fever, increased salivation and the formation of bubbles on the mucous membrane of the mouth, nose and feet [6]. However, these clinical symptoms can be confused with other diseases such as viscous stomatitis, so laboratory diagnosis is necessary. In addition, there is no cross-protection between serotypes, and the serotype of the virus that caused the outbreak cannot be determined based on clinical signs. Therefore, the serotype that caused the outbreak in the field should be determined in the laboratory to ensure proper animal protection. Various methods are used to diagnose the disease and confirm the serotype of the virus, such as the viral neutralization reaction (VN), which is the gold standard for detecting antibodies to structural proteins of the foot-and-mouth disease virus and is a mandatory test for certification of animals/animal products during import/export. Enzyme immunoassay (ELISA), virus isolation, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), loop isothermal amplification of DNA and RNA (RT-LAMP), chromatographic test strips, differentiation between infected and vaccinated animals (DIVA) [25]. Longjem [26] stated that PCR makes diagnosis faster and more accurate. Multiplex PCR makes it possible to detect FMD in the largest number of samples (65.47%), followed by sandwich ELISA (53.57%) and virus isolation (42.85%). To detect the virus, samples of fluid from blisters, epithelial cells in blisters, or fluid from the oropharynx and blood are needed. If the animal dies, it is possible to take lymph nodes, thyroid, kidney, spleen and liver tissues. The samples to be tested must be stored properly so that laboratory tests correspond to the condition of the tested animal [13].

Prevention and control.

Foot-and-mouth disease is not a zoonotic disease, but even in this case it can lead to significant economic losses, so it is necessary to make great efforts to prevent and combat this disease. Some of the measures that can be taken to prevent and control foot-and-mouth disease include ensuring strict biosecurity, for example, protecting free zones by restricting the movement of livestock or animals, traffic control and supervision, banning the import of livestock from infected areas, slaughtering infected animals or those acting as vectors, disinfection premises where animals were and are kept, equipment (vehicles, clothing, cleaning equipment, etc.), destruction of carcasses and livestock products in infected areas, isolation and quarantine of livestock [27, 28, 13]. In addition, prevention and control of foot-and-mouth disease can also be carried out through

vaccination. However, this is difficult to do, since foot-and-mouth disease is caused by several serotypes of viruses, a variety of vectors and an extremely high transmission rate [17]. Meanwhile, according to [13], vaccination effectively eliminates foot-and-mouth disease in cattle. Vaccination against foot-and-mouth disease can only be carried out in healthy cattle and calves aged 2 weeks and older, the purpose of which is to develop immunity to foot-and-mouth disease [29].

Improving the methods and methods of FMD control requires a differentiated approach, taking into account regional peculiarities. In Kazakhstan and Central Asia, the need to strengthen border veterinary control is of particular importance, especially on the borders with China and the Kyrgyz Republic, where there is a high risk of infection [30], as well as the need to expand the use of modern vaccine preparations, the effectiveness of which has been confirmed against circulating strains of the virus [31, 32]. As for the countries of the Middle East and Africa, their primary tasks are the modernization of the material and technical base of diagnostic laboratories [25], the introduction of modern methods of molecular diagnostics [33] and strengthening cooperation with international organizations (OIE, FAO) in the field of epidemiological surveillance [31, 34]. At the same time, in Europe and North America, the main emphasis remains on maintaining the status of FMD-free territories, which is achieved through strict control of imported livestock products, improving the animal identification system and maintaining a high level of biological safety of enterprises [22, 32]. The identified regional features of the spread of foot-and-mouth disease emphasize the need to develop targeted preventive programs that take into account the local epidemiological situation, the genetic characteristics of circulating strains and the technical equipment of veterinary services [35], which together will optimize resources and increase the effectiveness of antiepidemic measures in each specific region.

Conclusion

Foot-and-mouth disease is caused by the foot-and-mouth disease virus, which belongs to the genus Aphthovirus and the family Picornaviridae. The disease affects four-legged or artiodactyl farm animals, both wild and domestic. The foot-and-mouth disease virus is very contagious, it enters the animal's body directly through the mouth or respiratory tract and multiplies on epithelial cells in the nasopharynx, then enters the bloodstream, where it multiplies on lymphoglandular glands and epithelial cells in the mouth and extremities, which leads to the formation of bubbles and blisters. Animals infected with FMD show clinical symptoms such as fever up to 41 ° C, the formation of bubbles or blisters in the mouth, gums, tongue, nipples and skin around the hooves, increased salivation, weight loss and decreased productivity of livestock. The fight against foot-and-mouth disease among livestock can be carried out by isolating and quarantining sick animals, vaccinating, disinfecting animal housing and inventory, monitoring livestock movement and conducting surveillance.

Literature

1. WOAHP – Foot-and-mouth-disease. [Internet]. Available from: <https://www.woah.org/en/disease/foot-and-mouth-disease/>.
2. OIE/FAO Reference Laboratory Network for Foot-and-Mouth Disease. [Internet]. Available from: <https://www.foot-and-mouth.org>
3. Nakhanov A., Abeuov H., Omarova Z. The first case of foot-and-mouth disease O/MEGA/IND-2001 in Kazakhstan. Problems of particularly dangerous infections. – 2023. № 2.
4. Sukoco H., Wahyuni S., Utami S., Cahyani A. P., Andanawari S., and Siswanto F. M. Foot and Mouth Disease (FMD): Etiology, Pathogenesis, Prevention and Control in Even or Split Hoofed Livestock. Jurnal Sain Peternakan Indonesia – 2023. - №18 (4) – P. 268-273
5. Silitonga RJP., Soejoedono RD., Latif H., Sudarnika E. The Threat of Foot and Mouth Disease Virus by the Illegal Meat Circulation at Entikong, a Borderland between Indonesia and Malaysia. Jurnal Sain Veteriner - 2016. - №2. (34) – P. 147-154.
6. Wulandani I. Case Report Foot and Mouth Disease (FMD) in Beef Cattle in Central Bangka Regency, Bangka Belitung Islands Province. Vet Bio Clin J. - 2022. - №2. (4) – C. 66-74.

7. Al-Salihi KA. The epidemiology of foot-and-mouth disease outbreaks and its history in Iraq. *Veterinary World* - 2019. - №5. (12) – P. 706-712.
8. Awel SM., Dilba GM., Abraha B., Zewde D., Wakjira BS., Aliy A. Seroprevalence and Molecular Detection of Foot and Mouth Disease Virus in Dairy Cattle Around Addis Ababa, Central Ethiopia. *Veterinary Medicine: Research and Reports* – 2021 (12) – P. 187-197.
9. Firman A., Trisman I., and Puradireja RH. Economic Impact of Foot and Mouth Diseases Outbreak on Cattle and Buffalo in Indonesia. *Mimbar Agribisnis: Jurnal Pemikiran Masyarakat Ilmiah Berwawasan Agribisnis* - 2022. №2 (8) – P. 1123-1129.
10. Aslam M., Alkheraije KA. The prevalence of foot-and-mouth disease in Asia. *Front. Vet. Sci.* - 2023. 10:1201578.
11. Andrian. Penyakit Mulut dan Kuku pada Hewan Ternak dalam Pandangan Pakar FPP UNDIP. <https://fpp.undip.ac.id/berita-id/penyakit-mulut-dan-kuku-pada-hewan-ternak-dalam-pandangan-pakar-fpp-undip/> (accessed on date 09 November 2023).
12. Onodera T., Sakudo A., Sugiura K., Haritani M., Kirisawa R. Antiviral agents and disinfectants for foot-and-mouth disease (Review). *Biomedical Reports*. - 2023. №19 (57) – P. 1-9.
13. Rohma MR., Zamzami A., Putri HU., Adelia HK., Cahya DW. Foot and Mouth Disease Virus Cases in Indonesia: Epidemiology, disease diagnosis, incidence rate, disease impact, and treatment. The 3rd National Conference of Applied Animal Science. - 2022. Department of Animal Science Politeknik Negeri Jember.
14. Azeem A., Rashid I., Hassan MM., Asad M., Kaukab G., Tehseen A., Amir S.A. Review on foot and mouth disease in dairy animals, etiology, pathogenesis and clinical findings. *Pure Appl. Biol.* - 2020. №9 (1) – P. 821-832.
15. Pamungkas PA., Putra PDP., Nugraha GWA., Candrayani PP., Jesus CSDe, Batan IW. The Risk Factors of Foot and Mouth Disease in Small Ruminants: A Literature Review. *Indonesia Medicus Veterinus*. - 2023. №12 (1) – P. 140-149.
16. Ismail I., Indarjulianto S., Yusuf S. Clinical Examination of Foot and Mouth Disease of Dairy Cows in Sukamurni, Cilawu, Garut, West Java, Indonesia. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. - 2023. 1174 (1) – P. 0–7.
17. Paton DJ., Gubbins S., King DP. Understanding the transmission of foot-and-mouth disease virus at different scales. *Curr Opin Virol.* - 2018. №28 – C. 85-91.
18. Pramitasari A., Khofifah I. Analisis Wacana Kritis Pendekatan Teun A Van Dijk pada Pemberitaan “PMK Mengancam, Ridwan Kamil Minta Pemda Waspada Hewan Ternak Jelang Idul Adha” dalam Sindo News. *Jurnal Penelitian Inovatif (JUPIN)*. - 2022. №2 (2) – P. 307-316.
19. Maulana A., Nazir A., Candra RM., Sanjaya S., Syafria, F. Clustering Vaksinasi Penyakit Mulut dan Kuku Menggunakan Algoritma K-Means. *Journal of Information System Research (JOSH)*. - 2023. №4 (3) – P. 894-902.
20. Brown E., Nelson N., Colenutt C. Review Airborne Transmission of Foot-and-Mouth Disease Virus: A Review of Past and Present Perspectives. *Viruses*. - 2022. №14 (109) – P. 1-14.
21. Sarsana IN., Merdana IM. Vaksinasi Penyakit Mulut dan Kuku Pada Sapi Bali di Desa Sanggalangit Kecamatan Gerokgak Kabupaten Buleleng-Bali. *Jurnal Altifani penelitian Dan Pengabdian Kepada Masyarakat*. - 2022. №2 (5) – P. 447-452.
22. Arzt J., Juleff N., Zhang Z. The Pathogenesis of Foot-and-Mouth Disease I: Viral Pathways in Cattle. *Transboundary and Emerging Diseases*. - 2011. №58 (4) – P. 291-304.
23. Okti RD., Megawati Alfianto L., Affandi MI., Angelin NM., Rhemahita YR., Darmawan RR. Magfiroh F., Mawarni DI., Ningrum AES., Utama PS. Sosialisasi Pencegahan Dan Penanganan Virus PMK Pada Ternak Di Desa Mojosari, Kecamatan Puger, Kabupaten Jember. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Hewani (JURRIH)*. - 2023. №2 (1) – P. 1-9.
24. Amiruddin., Mujiburrahman., Amalia R. Penyuluhan Penyakit Mulut Dan Kuku Pada Ternak di Ud. Hm Jaya Pangkalan Bun Kalimantan Tengah. *Seminar Nasional Pengabdian Masyarakat LPPM UMJ. Jakarta*.
25. Jamal SM., Belsham GJ. Foot-and-mouth disease: past, present and future. *Veterinary Research*. - 2013. №44 (1160) – P. 1-14.

26. Longjam N., Deb R., Sarmah AK., Tayo T., Awachat VB., Saxena VK. Review Article A Brief Review on Diagnosis of Foot-and-Mouth Disease of Livestock: Conventional to Molecular Tools. *Veterinary Medicine International*. - 2011: 905768.
27. Dinas Pertanian dan Ketahanan Pangan Provinsi Bali. Penyakit Mulut dan Kuku. <https://distanpangan.baliprov.go.id/penyakit-mulut-dan-kuku-pmk/> (accessed on date 11 November 2023).
28. Dinas Peternakan dan Kesehatan Hewan, Provinsi Nusa Tenggara Barat. Waspada Penyakit Mulut dan KuKu Pada Ternak Sapi. <https://disnakkeswan.ntbprov.go.id/waspada-penyakit-mulut-dan-kuku-pmk-pada-ternak-sapi/> (accessed on date 07 November 2023).
29. Yuliana R., Nazir A., Candra RM., Sanjaya S., Syafria F. Clustering Vaksinasi Penyakit Mulut dan Kuku Di Provinsi Riau Menggunakan Algoritma K-Medoids. *JUKI: Jurnal Komputer dan Informatika*. - 2023. №5 (1) – P. 90-98.
30. Рыспеков, Б.Ж., Сапарбаев А.К. Современное состояние и перспективы борьбы с ящуром в Казахстане // *Ветеринария сельскохозяйственных животных*. - 2020. - № 3 (45). - С. 12-18. (from Russian - Ryspekov, B.Zh., Saparbayev A.K. The current state and prospects of combating foot-and-mouth disease in Kazakhstan // *Veterinary medicine of farm animals*. - 2020. - № 3 (45). - Pp. 12-18.)
31. Global Foot-and-Mouth Disease Control Strategy. - Rome: FAO, 2022. - 45 p. URL: <https://www.fao.org/ag/againfo/commissions/docs/gf-tads/strategy/en/> (дата обращения: 15.10.2023).
32. Terrestrial Animal Health Code: Foot and Mouth Disease. - Paris: OIE, 2021. - 38 p. URL: <https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/> (дата обращения: 15.10.2023).
33. Paton, D.J. et al. The history of foot-and-mouth disease virus serotype C // *Virus Evolution*. - 2018. - Vol. 4, № 1. - P. vey004. DOI: 10.1093/ve/vey004.
34. Knight-Jones, T.J.D., Rushton J. The economic impacts of foot and mouth disease // *Preventive Veterinary Medicine*. - 2013. - Vol. 112, № 3-4. - P. 161-173. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2013.07.013.
35. Ежегодный отчет по эпидемиологическому мониторингу ящура в Центральной Азии. - Глобальный альянс по борьбе с ящуром (GFRA), 2023. - 28 с. URL: <http://www.g-fras.org> (дата обращения: 15.10.2023). (from Russian - Annual report on epidemiological monitoring of foot-and-mouth disease in Central Asia. - Global Foot-and-Mouth Disease Research Alliance (GFRA), 2023. - 28 p. URL: <http://www.g-fras.org> (date of request: 10/15/2023).

References

1. WOAH. (n.d.). Foot-and-mouth disease. Retrieved from <https://www.woah.org/en/disease/foot-and-mouth-disease/>
2. OIE/FAO Reference Laboratory Network for Foot-and-Mouth Disease. (n.d.). Retrieved from <https://www.foot-and-mouth.org>
3. Nakhanov, A., Abeuov, H., & Omarova, Z. (2023). The first case of foot-and-mouth disease O/MEGA/IND-2001 in Kazakhstan. *Problems of Particularly Dangerous Infections*, (2).
4. Sukoco, H., Wahyuni, S., Utami, S., Cahyani, A. P., Andanawari, S., & Siswanto, F. M. (2023). Foot and Mouth Disease (FMD): Etiology, pathogenesis, prevention and control in even or split hoofed livestock. *Jurnal Sain Peternakan Indonesia*, 18(4), 268–273.
5. Silitonga, R. J. P., Soejoedono, R. D., Latif, H., & Sudarnika, E. (2016). The threat of foot and mouth disease virus by the illegal meat circulation at Entikong. *Jurnal Sain Veteriner*, 2(34), 147–154.
6. Wulandani, I. (2022). Case report: Foot and mouth disease (FMD) in beef cattle in Central Bangka Regency. *Vet Bio Clin J*, 2(4), 66–74.
7. Al-Salihi, K. A. (2019). The epidemiology of foot-and-mouth disease outbreaks in Iraq. *Veterinary World*, 12(5), 706–712.

8. Awel, S. M., Dilba, G. M., Abraha, B., Zewde, D., Wakjira, B. S., & Aliy, A. (2021). Seroprevalence and molecular detection of FMD virus in dairy cattle. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 12, 187–197.
9. Firman, A., Trisman, I., & Puradireja, R. H. (2022). Economic impact of FMD on cattle and buffalo. *Mimbar Agribisnis*, 8(2), 1123–1129.
10. Aslam, M., & Alkheraije, K. A. (2023). The prevalence of foot-and-mouth disease in Asia. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1201578.
11. Andrian. (2023). Penyakit Mulut dan Kuku pada Hewan Ternak. Retrieved November 9, 2023, from <https://fpp.undip.ac.id/berita-id/penyakit-mulut-dan-kuku-pada-hewan-ternak-dalam-pandangan-pakar-fpp-undip/>
12. Onodera, T., Sakudo, A., Sugiura, K., Haritani, M., & Kirisawa, R. (2023). Antiviral agents and disinfectants for FMD. *Biomedical Reports*, 19(57), 1–9.
13. Rohma, M. R., Zamzami, A., Putri, H. U., Adelia, H. K., & Cahya, D. W. (2022). FMD virus cases in Indonesia. *The 3rd National Conference of Applied Animal Science*.
14. Azeem, A., Rashid, I., Hassan, M. M., Asad, M., Kaukab, G., Tehseen, A., & Amir, S. A. (2020). Review on FMD in dairy animals. *Pure and Applied Biology*, 9(1), 821–832.
15. Pamungkas, P. A., et al. (2023). Risk factors of FMD in small ruminants: A review. *Indonesia Medicus Veterinus*, 12(1), 140–149.
16. Ismail, I., Indarjulianto, S., & Yusuf, S. (2023). Clinical examination of FMD in dairy cows. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*, 1174(1), 0–7.
17. Paton, D. J., Gubbins, S., & King, D. P. (2018). Transmission of FMD virus at different scales. *Current Opinion in Virology*, 28, 85–91.
18. Pramitasari, A., & Khofifah, I. (2022). Analisis wacana kritis: PMK dalam Sindo News. *Jurnal Penelitian Inovatif (JUPIN)*, 2(2), 307–316.
19. Maulana, A., et al. (2023). Clustering vaksinasi PMK using K-Means. *Journal of Information System Research (JOSH)*, 4(3), 894–902.
20. Brown, E., Nelson, N., & Colenutt, C. (2022). Airborne transmission of FMD virus. *Viruses*, 14(109), 1–14.
21. Sarsana, I. N., & Merdana, I. M. (2022). Vaksinasi PMK pada sapi Bali. *Jurnal Altifani*, 2(5), 447–452.
22. Arzt, J., Juleff, N., & Zhang, Z. (2011). The pathogenesis of FMD in cattle. *Transboundary and Emerging Diseases*, 58(4), 291–304.
23. Okti, R. D., et al. (2023). Sosialisasi penanganan PMK di Mojosari. *Jurnal Riset Ilmu Hewani (JURRIH)*, 2(1), 1–9.
24. Amiruddin, Mujiburrahman, & Amalia, R. (n.d.). Penyuluhan PMK pada ternak. *Seminar Nasional Pengabdian Masyarakat LPPM UMJ*.
25. Jamal, S. M., & Belsham, G. J. (2013). Foot-and-mouth disease: Past, present and future. *Veterinary Research*, 44(1160), 1–14.
26. Longjam, N., et al. (2011). Diagnosis of FMD: Conventional to molecular tools. *Veterinary Medicine International*, Article ID 905768.
27. Dinas Pertanian Provinsi Bali. (2023). Penyakit Mulut dan Kuku. Retrieved November 11, 2023, from <https://distanpangan.baliprov.go.id/penyakit-mulut-dan-kuku-pmk/>
28. Dinas Peternakan NTB. (2023). Waspada Penyakit Mulut dan Kuku. Retrieved November 7, 2023, from <https://disnakkeswan.ntbprov.go.id/waspada-penyakit-mulut-dan-kuku-pmk-pada-ternak-sapi/>
29. Yuliana, R., et al. (2023). Clustering vaksinasi PMK in Riau using K-Medoids. *JUKI: Jurnal Komputer dan Informatika*, 5(1), 90–98.
30. Ryspekov, B. Zh., & Saparbayev, A. K. (2020). Combating FMD in Kazakhstan. *Veterinary Medicine of Farm Animals*, 3(45), 12–18.
31. FAO. (2022). Global Foot-and-Mouth Disease Control Strategy. Retrieved October 15, 2023, from <https://www.fao.org/ag/againfo/commissions/docs/gf-tads/strategy/en/>

32. OIE. (2021). Terrestrial Animal Health Code: FMD. Retrieved October 15, 2023, from <https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/>
33. Paton, D. J., et al. (2018). History of FMD virus serotype C. *Virus Evolution*, 4(1), vey004. <https://doi.org/10.1093/ve/vey004>
34. Knight-Jones, T. J. D., & Rushton, J. (2013). Economic impacts of FMD. *Preventive Veterinary Medicine*, 112(3–4), 161–173. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.07.013>
35. GFRA. (2023). Annual report on FMD monitoring in Central Asia. Retrieved October 15, 2023, from <http://www.g-fras.org>

АУСЫЛ: ЭТИОЛОГИЯСЫ, ПАТОГЕНЕЗІ, АЛДЫН-АЛУ ЖӘНЕ ОНЫМЕН КҮРЕСУ ШАРАЛАРЫ

Н.Б. Есимбекова , Б.М. Исмагамбетов *, З.Д. Ершебулов 

«OtarBioPharm» ЖШС, «QazBioPharm» ұлттық холдингі» АҚ,
Гвардейский қтк, Қазақстан
*bekza88@mail.ru

Аннотация. Қазақстан Республикасында аусылдың соңғы өршуі Шығыс Қазақстан облысында 2013 жылы анықталды. Аусылды бақылаудың бекітілген стратегиясы шеңберінде ел аумағы аусылсыз бос 2 аймаққа (вакцинациямен және вакцинациясыз) бөлінген. Республикаға халықаралық эпизоотиялық бюроның мамандары шақырылып, қолданылатын вакциналар талданды. Бұл жұмыс белгілі бір жеміс бергенін мойындау керек. Тоғыз аймақ вакцинациясыз аусылсыз деген мәртебеге ие болды. Кейінірек тағы бес аймаққа аусылсыз деген мәртебе берілді, бірақ вакцинациямен. Алайда, көптеген жылдардан кейін алғаш рет 2022 жылдың қаңтарында Қарағанды облысында аусыл ауруы – адамға жұғуы мүмкін қауіпті вирустық ауру анықталды. Ол осы ауру бойынша сәттілікке қол жеткізу жолында атқарылған барлық жұмыстарды сызып тастап, экспорттық мал шаруашылығын дамыту мүмкіндігін нөлге түсірді.

Аусыл-бұл трансшекаралық ауру, оның тарау көзі үй және жабайы тұяқтылар. Бұл ауруды *Picornaviridae* тұқымдасына жататын *Aphthovirus* тұқымдасының вирусы қоздырады, ол аша тұяқты жабайы да, үй жануарларына да жұғады. Аусыл вирусының ауру жануарлардан басқа қабылдағыш жануарларға берілуі тікелей немесе жанама түрде болуы мүмкін. Аусыл вирусы жануардың денесіне ауыз немесе мұрын арқылы тікелей еніп, мұрын-жұтқыншақ аймағындағы эпителий жасушаларында көбейіп, содан кейін қанға ену арқылы тез таралуы мүмкін (виремия), содан кейін лимфогландулярлы бездерде және аузындағы эпителий жасушаларында және табан жастықшаларында көбейіп, көпіршіктер мен күлбіреуге әкеледі. Үй жануарлары немесе жануарлар арасында аусыл ауруын емдеу және бақылау ауру жануарларды оқшаулау және карантин, вакцинация бағдарламалары, мал шаруашылығындағы биоқауіпсіздік шаралары, мал қозғалысын бақылау және қадағалау арқылы жүзеге асырылуы мүмкін.

Түйінді сөздер: вирус; этиология; патогенез; баламалау; алдын алу.

ЯЩУР: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА И МЕРЫ БОРЬБЫ С НИМ

Н.Б. Есимбекова , Б.М. Исмагамбетов* , З.Д. Ершебулов 

ТОО «OtarBioPharm», АО «Национальный Холдинг «QazBioPharm»,
пгт Гвардейский, Казахстан
*bekza88@mail.ru

Аннотация. Последняя вспышка ящура в Республике Казахстан была выявлена в Восточно-Казахстанской области в 2013 году. В рамках утвержденной стратегии контроля ящура территория страны разделена на 2 свободные зоны ящура (с вакцинацией и без вакцинации).

В республику приглашались специалисты Международного эпизоотического бюро, анализировались используемые вакцины. И надо признать – эта работа дала определенные плоды. Девять регионов получили статус свободных от ящура без вакцинации. Позднее еще пяти областям также дали статус свободных, но с вакцинацией. Однако, впервые за много лет в январе 2022 года в Карагандинской области выявлена вспышка ящура – опасного вирусного заболевания, которое может передаваться человеку. Которая перечеркнула практически весь проделанный труд на пути к благополучию и обнулила шансы для развития экспортного животноводства.

Ящур – это трансграничная болезнь, источником которого являются домашние и дикие копытные животные. Это заболевание вызывается вирусом рода Aphthovirus семейства Picornaviridae, который поражает парнокопытных животных, как диких, так и домашних. Передача вируса ящура от больных животных другим восприимчивым животным может происходить прямо или косвенно. Вирус ящура может передаваться быстро, проникая в организм животного непосредственно через рот или нос и размножаясь в эпителиальных клетках в области носоглотки, затем попадая в кровь (виремия), затем размножаясь в лимфогландулярных железах и эпителиальных клетках во рту и подушечках лап, что приводит к образованию пузырьков и волдырей. Лечение и борьба с ящуром среди домашнего скота или животных могут осуществляться путем изоляции и карантина больных животных, программ вакцинации, мер биобезопасности в животноводстве, мониторинга движения скота и проведения эпиднадзора.

Ключевые слова: вирус; этиология; патогенез; диагностика; профилактика.

КОНТРОЛЬ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ ДЛЯ КРУПНЫХ И МЕЛКИХ ЖИВОТНЫХ

Н.К. Оразымбетова *, М.С. Сейсенбаева , А.С. Жақыпбек ,
Б.К. Умуралиев , А.А. Исахан , Ж.К. Кошембетов 

ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»,
Национальный холдинг «QazBioPharm»,
пгт Гвардейский, Казахстан
*n.oralymbetova@biosafety.kz

Аннотация. Тестирование биопрепаратов на стерильность, безвредность и определение концентрации водородных ионов обязательно в фармацевтической промышленности и регламентировано фармакопеями. Препараты для парентерального введения и некоторые другие растворы маркируются как «стерильно» и должны проходить контроль при производстве. Контаминация препаратов микроорганизмами может вызвать воспалительные процессы и сепсис у животных, поэтому производитель обязан обеспечивать чистоту и безвредность препаратов посредством производственного контроля. В статье представлены результаты испытаний биопрепарата «Вакцина жидкая живая против сибирской язвы из штамма «55-ВНИИВВИМ» для крупных и мелких животных» на контаминацию посторонней микрофлорой, безвредность и концентрацию водородных ионов. Испытания проводились согласно требованиям ГОСТ. Полученные данные подтвердили отсутствие роста посторонней бактериальной и грибной микрофлоры на питательных средах (мясо-пептонный бульон, мясо-пептонный агар, Сабуро и Китта-Тароцци), безвредность вакцины при подкожном применении на кроликах и соответствие показателя pH в большинстве серий нормативам. Исключение составила одна серия, где выявлено отклонение показателя pH на 0,2 единицы.

Ключевые слова: сибирская язва; вакцина; контаминация посторонней микрофлорой; безвредность; биопрепарат; микробиология; испытание.

Введение

Безопасность живых бактериальных вакцин, используемых для вакцинопрофилактики особо опасных инфекций чумы, сибирской язвы, бруцеллеза, туляремии, а также туберкулеза, в первую очередь определяется отсутствием микробной контаминации. Наличие посторонней микрофлоры в препаратах может привести к снижению их эффективности и вызвать нежелательные явления у пациентов. В связи с этим производство вакцин, представляющих собой живые культуры вакцинных штаммов, должно быть направлено на исключение возможности контаминации другими микроорганизмами [1].оборот, качество и безопасность препаратов находятся под особым контролем государства практически во всех странах мира и осуществляются отдельно от других фармацевтических препаратов. Государство гарантирует обеспечение современного уровня производства вакцин и предусматривает социальную защиту по предотвращению поствакцинальных осложнений. Все применяемые вакцины проходят обязательный контроль качества в установленном порядке [2]. Основными требованиями, предъявляемыми к применяемым биопрепаратам, является их безопасность и эффективность.

Для живых вакцин под стерильностью понимают отсутствие в препарате микроорганизмов, относящихся к другим видам, но при наличии того вида аттенуированных бактерий, против которого предназначена вакцина. О стерильности

живых вакцин судят по чистоте и типичности роста культуры, что определяется посевом на питательные среды и микроскопией мазков, окрашенных по Граму. Питательные среды, предназначенные для контроля стерильности препаратов, должны быть свободными от контаминантов живой природы и обеспечивать рост и накопление различных микроорганизмов (аэробных и анаэробных).

В Великобритании и США испытание на стерильность впервые предложили для вакцин, токсинов, сывороток, адреналина и инсулина и включили в фармакопеи в 1932 и 1936 годах, соответственно [3]. В бывшем СССР метод испытания на стерильность через посев на искусственные питательные среды в аэробных и анаэробных условиях был впервые представлен в 1934 году при активном участии профессора Л.А. Тарасевича, председателя Ученого медицинского совета, и был внесен в Государственный фармакопейный справочник VII издания для противодифтерийной и противостолбнячной сывороток [4].

Общеизвестно, что ветеринарный препарат считается безопасным, если у вакцинированных животных не наблюдается признаков ухудшения их общего состояния. Важно отличать патологические симптомы от нормальных прививочных реакций, которые считаются допустимыми при применении биопрепаратов. К таким реакциям можно отнести воспаление в месте введения препарата (чаще всего при использовании адсорбированных вакцин) и небольшое повышение температуры тела (чаще всего при применении живых вакцин).

Чтобы определить безопасность вакцин, их вводят парентерально. При оценке безопасности на производственных животных дозы вакцины должны превышать рекомендуемые для вакцинации в 2-10 раз, а при испытаниях на лабораторных животных – быть максимально переносимыми. В течение 10 дней наблюдают за состоянием опытных животных. Если в этот период они остаются здоровыми, это свидетельствует о безвредности препарата [5].

Основываясь на международном опыте и нормах, применяемых к биологическим препаратам в разных странах, в 1959 году исследовательская группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в составе которой был доктор Г.В. Выгодчиков из Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, впервые установила общие требования к стерильности биологических препаратов. Рекомендовалось применять эти требования ко всем биологическим продуктам, для которых необходимо исключение микробной контаминации [6].

В нашей стране контроль качества биопрепаратов осуществляется согласно правилам разработки производителем лекарственных средств и согласования государственной экспертной организацией нормативного документа по качеству лекарственных средств при экспертизе лекарственных средств в соответствии с подпунктом 2) пункта 5 статьи 231 Кодекса Республики Казахстан от 7 июля 2020 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» утвержден приказом Министр здравоохранения Республики Казахстан от 16 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-20 [2].

Детально проанализированы ключевые подходы по совершенствованию оценки качества по данному показателю, в том числе в отношении выбора оптимальных питательных сред и методик проверки их качества, чувствительных тест-штаммов и условий инкубирования, определения количества отбираемых образцов препарата, необходимого для достоверного подтверждения стерильности всей серии (объем выборки), а также по разработке схемы проведения испытания, учитывающей особенности производства и применения иммунобиологических препаратов [7].

Цель работы – определение контаминацию посторонней микрофлорой, безвредности и концентрации водородных ионов (рН) серий биопрепарата «Вакцина жидкая живая против сибирской язвы из штамма «55-ВНИИВВиМ» для крупных и мелких животных».

Материалы и методы

В работе использовали серии вакцины против сибирской язвы, изготовленные в

условиях цеха по производству препаратов КазНИВИ в 2024 году в соответствии со СТАНДАРТОМ.

- Вакцина жидкая живая против сибирской язвы из штамма «55-ВНИИВВиМ» для крупных животных, объем/доза 50 см³ (50 доз) серий 04030447, 04040447, 04050447, 04080447, 04090447, срок годности 04.2026 г.;

- Вакцина жидкая живая против сибирской язвы из штамма «55-ВНИИВВиМ» для мелких животных, объем/доза 50 см³ (100 доз) серии 04010147, срок годности 01.2026 г.;

- Вакцина жидкая живая против сибирской язвы из штамма «55-ВНИИВВиМ» для мелких животных, объем/Доза 20 см³ (40 доз) серии 04020247, срок годности 02.2026 г.;

- Вакцина жидкая живая против сибирской язвы из штамма «55-ВНИИВВиМ» для КРС, для крупных животных, объем/Доза 20 см³ (20 доз) серии 04060446, срок годности 04.2026 г.;

- Вакцина жидкая живая против сибирской язвы из штамма «55-ВНИИВВиМ», во флаконе 20 мл, серии 04070446.

Контроль качества вакцины проводили по следующим показателям: стерильность, безвредность и концентрация водородных ионов (рН)

Определение контаминации посторонней микрофлорой

Определение контаминации живой вакцины посторонней микрофлорой проводили в соответствии ГОСТ 32808-2014 «Средства лекарственные для ветеринарного применения. Вакцины против бруцеллеза животных. Технические условия» и ГОСТ 28085 - «Средства лекарственные биологические для ветеринарного применения. Метод бактериологического контроля стерильности» [8, 9]. На посев используют по три пробирки и две чашки с питательной средой. На среду Китт-Тароцци делают высевы в две пробирки и два флакона. Для выявления аэробных микроорганизмов и факультативно-анаэробных микроорганизмов высевают 0.5 см³ посевного материала в одну пробирку и 1 - 2 см³ в один флакон, а для выявления анаэробных микроорганизмов - соответственно по 1 и 5 см³. Через трое суток инкубирования посевов из флаконов с МППБ под вазелиновым маслом, проводят пересев на аналогичную питательную среду во флаконах. Посевы инкубируют в течение 10 суток, а пересевы 7 суток при температуре (37±1) °С, для агара Сабуро – при температуре (22±2) °С.

В течение указанного времени посевы ежедневно просматривают на чистоту роста сибиреязвенной культуры. При затруднении дифференциации сибиреязвенной культуры от посторонней бактериальной и грибной микрофлоры из микробных культур готовили мазки на обезжиренных предметных стеклах. Мазки подсушивали на воздухе до полного высыхания, фиксировали над пламенем горелки и окрашивали по Граму. Краску смывали дистиллированной водой, предметные стекла с мазками высушивали фильтровальной бумагой и просматривали под иммерсионной системой микроскопа.

Определение безвредности

Для проведения испытания использовали смесь равных объемов вакцины из трех ампул или флаконов из одной серии, которую готовили согласно ГОСТ.

В случае испытания безвредности препарата на производственных животных дозы его должны превышать рекомендуемые для вакцинации в 2-10 раз, а при проверке на лабораторных животных – быть максимально переносимыми.

Трем клинически здоровым кроликам массой 2,5-3,0 кг вакцину вводили подкожно из расчета 200 млн спор в область наружной поверхности бедра в равных объемах в обе конечности.

Вакцину считают безвредной, если все кролики в течение 10 суток после ее введения остаются живыми. Допускается образование отеков на месте введения вакцины, повышение температуры тела у отдельных животных.

Определение концентрации водородных ионов (рН)

Определение рН проводили в соответствии с фармакопеей [10].

Для испытания использовали 3 флакона с вакциной.

Во флакон с вакциной опускают электроды, предварительно промытые

дистиллированной водой и осушенные фильтровальной бумагой. Электроды не должны касаться стенок и дна стакана.

Показатель активности водородных ионов измеряют согласно прилагаемому к иономеру руководству по эксплуатации. Снятие показаний следует проводить при комнатной температуре не позднее чем через 5 минут после погружения электродов. Допускается при необходимости увеличение времени до 10 минут.

Значение pH устанавливают по трем измерениям каждой пробы, значение pH вакцины должно быть $7,0 \pm 0,2$.

Результаты и обсуждение

Отсутствие контаминации в вакцинах независимо от их природы оценивали в испытании на стерильность. При этом детальное описание методики и указания по учету результатов оценки качества живых вакцин отсутствовали. Требования к живым вакцинам включали в Фармакопейные статьи предприятий (ФСП) или в нормативную документацию, в соответствии с которыми отсутствие контаминации в одних определяли по показателю «Стерильность», в других регламентирующих документах – по показателю «Отсутствие посторонних микроорганизмов и грибов» [11]. В декабре 2015 года осуществлена публикация I тома Государственной фармакопеи Республики Казахстан второго издания (ГФ РК 2.0), гармонизированного со стандартами Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи и Фармакопеи США. Требования Государственной Фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК), применяемые с 2008 года, стали неотъемлемой частью нормативного регулирования фармацевтического рынка республики [12].

Определение отсутствие контаминации посторонней микрофлорой серий биопрепарата «Вакцина жидкая живая против сибирской язвы из штамма «55-ВНИИВВиМ» для крупных и мелких животных» проводили согласно требованиям.

Во всех питательных средах не должно быть роста посторонней бактериальной и грибной микрофлоры. В МПБ и на МПА должен быть типичный рост культуры штамма 55-ВНИИВВиМ. В мазках, приготовленных из микробных культур и окрашенных по Граму, должна быть сибиреязвенная культура штамма «55-ВНИИВВиМ».

По результатам опыта на среде Китта-Тароцци не наблюдался рост культур, так как *V. anthracis* является аэробной бактерией.

В посевах вакцины в МПБ наблюдался характерный рост сибиреязвенной культуры штамма 55-ВНИИВВиМ с образованием на дне пробирки рыхлого осадка, а на поверхности среды – пристеночного кольца. Бульон был прозрачным или с небольшой опалесценцией. При встряхивании пробирки с посевами осадок разбивался в гомогенную взвесь. Рост с образованием пленки, помутнением среды не наблюдался. На поверхности МПА был рост культуры штамма 55-ВНИИВВиМ в виде серовато-беловатых, круглых, шероховатых, с серебристым оттенком колоний R-формы, диаметром 3-4 мм (рисунок 1).

На агаре Сабуро через 24 часов инкубирования формировался серовато-беловатые, круглые и шероховатые колонии диаметром 2- 4 мм.

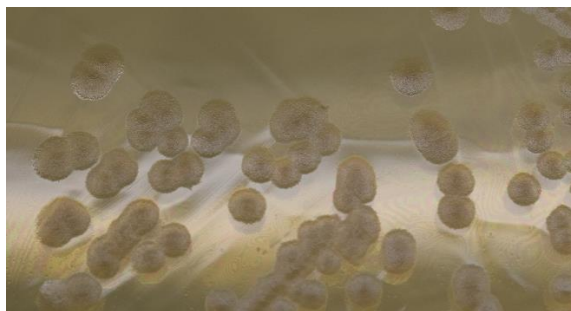


Рисунок 1 – колонии сибиреязвенной культуры на агаре Сабуро (ок. $\times 100$)



Рисунок 2 – мазок культуры из МПА окрашенный по Граму

Для дифференциации проводили микроскопирование мазков из бульонных и агаровых культур, окрашенных по Граму.

Как видно из рисунка 2, в мазке обнаружено типичная и чистая культура штамма 55-ВНИИВВиМ в виде однородных стройных палочек и коротких цепочек темно-синего (фиолетового) цвета, характерный для возбудителя сибирской язвы.

Определение безвредности серий биопрепарата «Вакцина жидкая живая против сибирской язвы из штамма «55-ВНИИВВиМ» для крупных и мелких животных» проводили в асептических условиях, делали последовательные разведения живой сибиреязвенной вакцины стерильным физиологическим раствором до концентрации 200 млн спор/мл. Перед введением препарата кроликов термометрировали и взвешивали ежедневно в течение трех суток и за 30 минут до исследования. Каждую серию вакцины вводили трем кроликам массой 2,0-2,5 кг шприцем подкожно в область наружной поверхности бедра в равных объемах в обе конечности из расчета 200 млн спор сибиреязвенной вакцины.

Наблюдение за животными вели постоянно в течение 10 суток, ежедневно контролируя температуру и массу тела животных (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты определения безвредности живой сибиреязвенной вакцины при подкожном введении

Серия вакцин ы	Номер кролика	Показате ль	Значения показателей на сутки наблюдения												max, ед.изм.
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
04040447	Средний показате ль кроликов №1, 2 и 3	Температура тела, °C	38,8	38,8	39,0	39,0	39,1	39,0	39,0	38,8	38,8	38,8	38,9	+0,2°C	
		Масса тела, кг	2,34	2,35	2,35	2,37	2,39	2,40	2,43	2,44	2,45	2,46	2,46	5,1%	
04050447	Средний показате ль кроликов №4, 5 и 6	Температура тела, °C	38,7	38,8	38,8	38,9	38,7	38,8	38,8	39,0	38,9	38,8	38,8	+0,15°C	
		Масса тела, кг	2,33	2,32	2,35	2,37	2,38	2,34	2,38	2,39	2,40	2,42	2,42	3,9%	
04030447	Средний показате ль кроликов №7, 8 и 9	Температура тела, °C	38,8	38,8	38,9	38,9	38,7	38,7	38,8	39,0	38,9	38,9	38,9	+0,12°C	
		Масса тела, кг	2,41	2,40	2,41	2,43	2,44	2,47	2,48	2,50	2,51	2,51	2,52	4,6%	
04010147	Средний показате ль кроликов №10, 11 и 12	Температура тела, °C	38,7	38,9	38,9	38,8	38,7	38,8	38,8	38,9	38,8	38,9	38,8	+0,15°C	
		Масса тела, кг	2,53	2,52	2,54	2,54	2,55	2,56	2,56	2,57	2,58	2,60	2,60	2,8%	
04080447	Средний показате ль кроликов №13, 14 и 15	Температура тела, °C	38,9	38,8	38,9	38,9	38,7	38,7	38,8	39,0	38,9	38,9	38,9	+0,1°C	
		Масса тела, кг	2,38	2,39	2,40	2,39	2,43	2,43	2,44	2,45	2,46	2,46	2,47	3,8%	
04090447	Средний показате ль кроликов №16, 17 и 18	Температура тела, °C	38,8	38,8	38,9	38,9	38,7	38,7	38,8	39,0	38,9	38,9	38,9	+0,1°C	
		Масса тела, кг	2,51	2,50	2,53	2,54	2,55	2,58	2,60	2,62	2,64	2,65	2,67	6,4%	
04020247	Средний показате ль кроликов №19, 20 и 21	Температура тела, °C	38,8	38,8	38,7	38,8	38,9	39,0	38,8	38,9	38,9	38,9	38,8	+0,1°C	
		Масса тела, кг	2,44	2,44	2,46	2,45	2,48	2,48	2,50	2,52	2,53	2,55	2,55	4,5%	
04060446	Средний	Температура	38,9	38,9	38,9	38,8	38,7	38,7	38,9	39,0	38,9	38,9	38,8	-0,12°C	

суток после введения не оказывал токсического действия на организм кроликов, не вызывал видимых местных и общих проявлений, повышения температуры тела не наблюдалось.

В серии вакцины под номером 04010147 была выявлена расхождения pH на 0,2 единиц.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили отсутствие контаминации посторонней микрофлорой, безвредность и соответствие концентрации водородных ионов (pH) опытно-промышленных партий вакцины, что позволяет рекомендовать использование вакцины для производственных целей.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Rajesh K. Gupta, PhD. Role of Environmental Monitoring and Microbiological Testing During Manufacture of Sterile Drugs and Biologics. Biologics Quality & Regulatory Consultants, LLC // American Pharmaceutical Review. - 2014. - Vol. 17, № 6. P. 46-55.
2. Кодекса Республики Казахстан от 7 июля 2020 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» утвержден приказом Министр здравоохранения Республики Казахстан от 16 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-20.
3. Микробиологический контроль стерильности лекарственных средств. Лекция [Microbiological Control of Sterility of Medicinal Products. Lecture 10 (In Russ.)] Available from: <http://www.gmpua.com/QC/Sterilitytesting.pdf>.
4. Государственная Фармакопея СССР. VII изд. М.–Л.: Медгиз; 1934.
5. Вербицкий А.А. Основные принципы контроля качества вакцин / А.А. Вербицкий, А.П. Медведев, Р.Б. Корочкин // Эпизоотология, микробиология, вирусология. - 2005.
6. Серия технических докладов ВОЗ, № 530, 1975. 25-й доклад.
7. Суханова С.М. Испытание на стерильность иммунобиологических лекарственных препаратов в России / С.М. Суханова, З.Е. Бердникова, Н. Е. Захарова, В.А. Меркулов / История вопроса и современные требования. Профилактика, диагностика, лечение. - 2018, Т. 18, № 1, стр. 5-15
8. ГОСТ 32808-2014 «Средства лекарственные для ветеринарного применения. Вакцины против бруцеллеза животных. Технические условия» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://rosogosts.ru/file/gost/11/220/gost_32808-2014.pdf
9. ГОСТ 28085—2013 Средства лекарственные биологические для ветеринарного применения. Метод бактериологического контроля стерильности [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://rosogosts.ru/11/220/gost_28085-2013.
10. Государственная фармакопея Х. Определение pH. Раствор натрия хлорида 0,9 %-ный изотонический. Эфир для наркоза
11. Суханова С.М., Проблемы оценки «стерильности» живых бактериальных вакцин / Суханова С.М. Саяпина Л.В., Бердникова З.Е., Тихонова А.С., Климов В.И. // Проблемы особо опасных инфекций. -2019. -№ 3.
12. Государственная фармакопея Казахстана – главный стандарт качества лекарств нашей страны [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharm.reviews/ru/stati/vse-o-lekarstvakh/item/890-gosudarstvennaya-farmakopeya-kazakhstana-glavnyj-standart-kachestva-lekarstv-nashej-strany> (дата обращения: 31 марта 2025 г.).

Reference

1. Rajesh K. Gupta, PhD. Role of Environmental Monitoring and Microbiological Testing During Manufacture of Sterile Drugs and Biologics. Biologics Quality & Regulatory Consultants, LLC // American Pharmaceutical Review. - 2014. - Vol. 17, № 6. P. 46-55.
2. The Code of the Republic of Kazakhstan dated July 7, 2020 “On the health of the people and the health care system” was approved by the order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated February 16, 2021 № KR DSM-20.

3. Microbiological control of sterility of medicines. Lecture [Microbiological Control of Sterility of Medicinal Products. Lecture 10 (In Russ.)]
4. State Pharmacopoeia of the USSR 7th ed. Moscow-Leningrad: Medgiz; 1934 (In Russ.).
5. Verbitsky A.A. Basic principles of quality control of vaccines / A.A. Verbitsky, A.P. Medvedev, R.B. Korochkin // Epizootology, Microbiology, Virology. - 2005.
6. WHO Technical Report Series, No. 530, 1975. 25th report (In Russ.).
7. Sukhanova S.M. Sterility testing of immunobiologic drugs in Russia / S.M. Sukhanova, Z.E. Berdnikova, N.E. Zakharova, V.A. Merkulov / Background and modern requirements. Prophylaxis, diagnostics, treatment. - 2018, Vol. 18, No. 1, pp. 5-15
8. STST 32808-2014 "Medicinal products for veterinary use. Vaccines against animal brucellosis. Technical Conditions" [Electronic resource]. – Mode of access: https://rosgosts.ru/file/gost/11/220/gost_32808-2014.pdf
9. STST 28085—2013 Biological medicinal products for veterinary use. Method of bacteriological control of sterility. – Mode of access: https://rosgosts.ru/file/gost/11/220/gost_32808-2014.pdf
10. State Pharmacopoeia X. Determination of pH. Sodium chloride solution is 0.9% isotonic. Ether for anesthesia.
11. Sukhanova S.M. Problems of assessment of “sterility” of live bacterial vaccines / S.M. Sukhanova, L.V. Sayapina, Z.E. Berdnikova, A.S. Tikhonova, V.I. Klimov. // Problems of especially dangerous infections. -2019. -№ 3.
12. Gosudarstvennaya farmakopeya Kazakhstana – glavniy standart kachestva lekarstv nashei strany [Elektronnyy resurs]. – Rezhim dostupa: <https://pharm.reviews/ru/stati/vse-o-lekarstvakh/item/890-gosudarstvennaya-farmakopeya-kazakhstana-glavnyj-standart-kachestva-lekarstv-nashej-strany> (data obrashcheniya: 31 marta 2025 g.).

ІРІ ЖӘНЕ ҰСАҚ ЖАНУАРЛАРҒА АРНАЛҒАН СІБІР ЖАРАСЫНА ҚАРСЫ ВАКЦИНАНЫҢ КЕЙБІР ПАРАМЕТРЛЕРІН БАҚЫЛАУ

Н.К. Оразымбетова* , **М.С. Сейсенбаева** , **А.С. Жақыпбек** ,
Б.К. Умуралиев , **Ә.А. Исахан** , **Ж.К. Кошеметов** 

«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС,
«QazBioPharm» ұлттық холдингі» АҚ,
Гвардейский қтк, Қазақстан
*n.oralymbetova@biosafety.kz

Аннотация. Биологиялық препараттарды стерильділікке, зиянсыздыққа сынау және сутегі иондарының концентрациясын анықтау фармацевтика өнеркәсібінде міндетті болып табылады және фармакопелармен реттеледі. Көктамыр ішіне, тері астына және бұлшықет ішіне енгізуге арналған фармацевтикалық препараттар, сондай-ақ кейбір басқа ерітінділер «стерильді», «құрамында бөтен микрофлора жоқ» деп белгіленген, сондықтан өндірісте тексерілуі керек. Микрофлораның препараттарға енуі қабыну процесін немесе септикалық жағдайды тудыруы мүмкін, сондықтан өндіруші ерітінділердің стерильділігі мен зиянсыздығына толық жауап береді және өндіріс жағдайында үнемі бақылауды жүзеге асырады. Бұл мақалада «ірі және ұсақ жануарларға арналған «55-ВНИИВВИМ» штаммынан сібір жарасына қарсы тірі сұйық вакцина» биопрепаратының сериясының тазалығын, зиянсыздығын және сутегі иондарының концентрациясын анықтау бойынша жүргізілген сынақтардың нәтижелері көрсетілген. Вакцинаны бақылау бекітілген МЕСТ-е қатаң сәйкес жүзеге асырылды. Вакцинаны тексеру кезінде келесі деректер алынды: ет-пептон сорпасы, ет-пептон ағары, Сабуро және Китта-Тароцци сияқты қоректік орталарда бөгде бактериялық және саңырауқұлақ микрофлораның өсуі байқалмады.

Алынған нәтижелер негізінде "55-ВНИИВВИМ" штаммынан сібір жарасына қарсы тірі вакцина таза екендігі анықталды. Вакцинаны тері астына қолданғанда сынақ препараты енгізілгеннен кейін 10 күн ішінде қояндардың денесіне уытты әсер етпеді, енгізілген аумақта және жалпы жағдайына өзгеріс тудырмады, бұл препараттың зиянсыздығын дәлелдейді. Вакцинаның бір сериясында рН-ың 0,2 өлшемге айырмашылығы анықталды.

Түйін сөздер: сібір жарасы; вакцина; бөгдемикрофлорамен ластану; зиянсыздық; биопрепарат; микробиология; сынақ.

CONTROL OF SOME PARAMETERS OF THE ANTHRAX VACCINE FOR CATTLE AND SMALL RUMINANT

N. Orazymbetova *, M. Seisenbaeva , A. Zhakypbek ,
B. Umuraliyev , A. Isakhan , Zh. Koshemetov 

«Research Institute for Biological Safety Problems» LLP, JSC "National Holding
«QazBioPharm», Gvardeysky, Kazakhstan

*n.orazymbetova@biosafety.kz

Annotation. Testing of biological products for sterility, harmlessness and determination of the concentration of hydrogen ions is mandatory in the pharmaceutical industry and is regulated by pharmacopoeias. Pharmaceuticals intended for intravenous, subcutaneous and intramuscular administration, as well as some other solutions, are available marked "sterile", therefore they must be checked at production. The ingress of microflora into sterile preparations can cause an inflammatory process or a septic condition, therefore the manufacturer is fully responsible for the sterility and harmlessness of solutions and carries out constant monitoring in production conditions. This article presents the results of tests conducted to verify sterility, harmlessness and determination of the concentration of hydrogen ions of series of the biological product "Liquid live vaccine against anthrax from the strain " 55-VNIIVVIM " for cattle and small ruminant." The vaccine was monitored in strict accordance with the approved regulatory documentation. When checking the vaccine, the following data were obtained: no growth of extraneous bacterial and fungal microflora was observed on nutrient media such as meat-peptone broth, meat-peptone agar, Saburo and Kitta-Tarozzi media. Based on the analysis of the results obtained, it was established that the live anthrax vaccine from strain "55-VNIIVVIM" is sterile. At subcutaneous application of the vaccine, the tested preparation within 10 days after administration had no toxic effect on the body of rabbits, did not cause visible local and general manifestations, which proves the harmlessness of the preparation. The vaccine series showed non-significant pH differences of 0.1-0.3.

Keywords: anthrax; vaccine; sterility; harmlessness; biopreparation; microbiology; testing.

ПЕРСПЕКТИВЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОДУКТОВ КРОВИ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ В МИКРОБИОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКИХ ОТРАСЛЯХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.Т. Олжабай¹ , Г.С. Шындаулетова*¹ , Е. Манап² , Г.Б. Джуженова² 

¹ТОО «Bioetica», Шымкент, Казахстан.

²ТОО «Дарын-2030», Шымкент, Казахстан.

*office@bioetica.kz

Аннотация. Современная медицина и биофармацевтическая промышленность добились значительных успехов в эффективном использовании крови животных и ее компонентов. Однако в нашей стране динамичное развитие региона требует более активного внимания со стороны государственных органов и отраслевых организаций. Использование продуктов крови домашних животных, таких как овцы и лошади, открывает широкие возможности для производства питательных сред в микробиологии, разработки лекарственных средств и иммунобиологических препаратов. Кровь животных применяется при изготовлении кровяных и сывороточных агаров, что способствует улучшению качества диагностики в клинично-диагностических лабораториях. Международные нормативные акты, включая руководящие принципы ВОЗ и декларации ЮНЕСКО, ограничивают использование человеческой крови в коммерческих целях, что усиливает актуальность перехода к животным источникам. В Казахстане отсутствует стабильное производство крови животных для лабораторных нужд, что приводит к использованию просроченной или человеческой крови, создающей риски заражения и снижения точности диагностики. Рассмотрены примеры успешных отечественных разработок: компаниями «Экофарм Интернейшнл» и «Дарын-2030» налажен выпуск агаровых сред и антитоксических препаратов на основе лошадиной и овечьей крови. Настоящий обзор направлен на выявление перспектив, проблем и инновационных решений, связанных с применением продуктов крови животных, а также подчеркивает необходимость государственной поддержки и нормативного регулирования данной сферы в Республике Казахстан.

Ключевые слова: кровь овечь; кровь лошадиная; сыворотка лошадиная; питательный агар; международные нормативно-правовые акты.

Введение

Роль и значение продуктов крови

Наша страна, по сравнению с развитыми государствами в области мировой медицины и биофармацевтической промышленности, до сих пор не определила эффективное направление развития и недостаточно привлекает внимание государственных органов к вопросам работы с кровью и разумного использования ее компонентов в сфере медицинских учреждениях.

Для правильной диагностики пациентов и достижения максимальной эффективности применения терапии в бактериологических лабораториях проводятся различные виды исследования [4] [5] [6]. В этих целях подготавливаются питательные среды в чашке Петри, обогащённые кровью животных, полученные в асептических условиях и адаптированные для выполнения конкретных задач [7] [8] [1].

Эффективное использование крови и сыворотки животных в микробиологии является перспективным направлением, которое открывает возможности для улучшения диагностики и лечения, а также для разработки новых терапевтических продуктов.

Одними из важных лабораторных диагностических методов исследований, регулярно осуществляемых в медицинских учреждениях, являются микробиологические (культуральные) исследования, направленные на выявление и идентификацию условно или облигатно патогенных микроорганизмов, присутствующих в патологических очагах у пациентов, а также в (на) объектах медицинского санитарного контроля.

Микробиологические исследования проводятся путем отбора проб биоматериалов с соблюдением условий стерильности, их посева и первичного культивирования, пересева и выделения чистой культуры микроорганизмов, последующей видовой их идентификации, а также определения отличительных биологических свойств выделенных микроорганизмов (гемолитической, биохимической активности и, нередко, чувствительности или устойчивости к разнообразным антимикробным препаратам) [10].

Для особо прихотливых к условиям культивирования микроорганизмов необходимо обеспечивать специальные условия для их роста и/или в состав питательных сред дополнительно вносить необходимые для них питательные добавки (специальные, обогатительные или селективные среды). Одним из вариантов таких питательных добавок к плотной микробиологической среде являться комплекс белковых и липоидных компонентов, присутствующих в крови теплокровных животных, в виде свежей стерильной дефибринированной крови. В медицинских лабораториях к приготовленной путем регидратации стерильной агарозной основе питательной среды, охлажденной до 45°C, добавляют в определенных соотношениях дефибринированную кровь и получают 5-7-10 или 15% кровяной агар.

Некоторые микроорганизмы обладают избирательной потребностью в отношении компонентов крови животных определенного вида (быка, лошади, козы или кролика), а другие – успешно культивируются при включении в состав питательной среды крови любого теплокровного животного [11].

Человеческую (донорскую) кровь не рекомендуют для приготовления кровяного агара из-за того, что она может содержать антитела, подавляющие рост бактерий.

В настоящее время бесконтрольное использование человеческих донорских ресурсов законодательно ограничено.

Согласно пункту 1 статьи 23 кодекса Республики Казахстан от 7 июля 2020 года «О здоровья народа и системе здравоохранения», (далее - Кодекс) произведенные в Республики Казахстан, а также ввозимые на ее территорию лекарственные средства и медицинские изделия подлежат государственной регистрации.

Соблюдение этого требования направлено на обеспечение высокого качества клинических диагностических лабораторных исследований, получения при этом достоверных и воспроизводимых результатов, отражающих реальное состояние здоровья пациента.

Потенциал и инновации в использовании крови домашних животных.

Сегодня хорошо известно, что сельскохозяйственные животные, используемые наравне человеческой кровью и плазмой, уже давно способствуют улучшению здоровья и благополучия человека.

1) Например, из крови и плазмы лошадей и овец готовят антитела против природных ядов, различных токсинов, лекарств и микробных пептидов.[9] Если быть более конкретным, можно выделить одно или несколько противоядных, антитоксиновых, противовирусных моно - и поливалентных антител из плазмы лошади для терапевтических целей и профилактики инфекционных заболеваний и сложных иммунных аномальных состояний[10][11][12].

2) Еще одним доказательством является то, что в современной практике клинических бактериологических лабораториях для диагностики инфекционных заболеваний применяются одноразовые питательные среды обогатенные кровью животных (*кровяные агары*) и питательные агары обогатённые сывороткой с добавлением различных антибиотиков (*сывороточный агар*). Эти среды пользуются большим спросом на

международном уровне. Это позволяют работникам медицинских и биофармацевтических лабораторий клинической бактериологии правильно дифференцировать класс бактерий и быстро идентифицировать тип различных антибиотиков, найти правильное терапевтическое решение против вирусной инфекции, а также это безопасно и экономично, а главное, без вреда для окружающей среды.

Материалы и методы

Для подготовки обзора была проведена систематизация и анализ отечественных и зарубежных литературных источников, включая научные статьи, монографии, нормативные правовые акты, а также руководящие документы международных организаций. Основными критериями отбора источников послужили их тематическая релевантность, научная достоверность и доступность. Использовались открытые базы данных, электронные библиотеки, а также официальные сайты регулирующих органов. Анализ включал материалы, описывающие биомедицинское применение продуктов крови домашних животных, их технологическую переработку, нормативные требования к использованию биоматериалов, а также аспекты лабораторной диагностики. Обработка информации осуществлялась методом описательного анализа с классификацией по тематическим направлениям.

Преимущества готовых сред позволяет сотрудникам лабораторий избавиться от самостоятельного средоварения, сэкономить время, не требует дополнительной стерилизаций, удобные в применении, а также безопасность для здоровья сотрудников.

Международные стандарты и проблемы регулирования.

Научный обзор по международным нормативным документам и законодательным требованиям, касающимся донорской крови и компонентов крови, включая их использование и ограничение в коммерческих целях, является важным шагом для понимания правовых и этических основ использования биоматериалов. В обзоре рассматриваются ключевые положения руководящих принципов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ЮНЕСКО и других международных документов, которые направлены на защиту прав человека и обеспечение этических стандартов при использовании биоматериалов. Нужно отметить несколько регламентирующих документы руководящие принципы, ВОЗ которые запрещают по использованию человеческой крови для получения прибыли и ограничение использования исключительно медицинскими целями.

1. *Руководящие принципы ВОЗ по трансплантации клеток, тканей и органов человека (WHA 63.22).* ВОЗ в своей резолюции WHA 63.22 призывает государства регулировать и контролировать трансплантацию биоматериалов с акцентом на обеспечение безопасности доноров и реципиентов, а также на защиту их прав. В частности, в этой резолюции подчеркивается важность предотвращения коммерциализации человеческих клеток, тканей и органов, чтобы избежать возможных злоупотреблений и нарушений прав человека. Этот принцип распространяется и на донорскую кровь, подразумевая запрет на её использование для получения прибыли и ограничение использования исключительно медицинскими целями.

2. *Всеобщая декларация ЮНЕСКО о геноме человека и правах человека.* Принятая в 1997 году, декларация ЮНЕСКО устанавливает основные нормы в области биоэтики и прав человека, в том числе в отношении генетических данных и биоматериалов, таких как кровь. Основным принцип декларации заключается в том, что человеческий геном, а также биоматериалы не должны рассматриваться как объекты для получения прибыли. Декларация подчеркивает, что использование человеческой крови и ее компонентов должно быть строго регламентировано и основано на принципах уважения к правам человека, достоинству и свободе личности.

3. *Международная декларация ЮНЕСКО о генетических данных человека и Всеобщая декларация биоэтики и прав человека.* Эти декларации, также принятые ЮНЕСКО, содержат положения, запрещающие коммерциализацию генетических данных и биоматериалов, включая кровь. В соответствии с этими документами, использование крови человека должно быть ограничено научными, медицинскими и исследовательскими целями и не может быть предметом коммерческих сделок или альтруистического пожертвования с возможностью получения прибыли. Декларации подчеркивают, что любые действия с использованием генетического материала человека должны соответствовать этическим нормам и правовым стандартам, установленным на международном уровне.

На основании международных норм, включая резолюции и декларации ВОЗ и ЮНЕСКО, использование донорской крови регулируется строгими правилами, исключающими возможность её коммерциализации. Эти нормы направлены на защиту прав и безопасности доноров и реципиентов, а также на предотвращение злоупотреблений и неэтичного использования биоматериалов [17][18][19][20].

Проблемы и вызовы в Казахстане

В настоящее время в связи с отсутствием отечественного производства крови животных в стране и высокой стоимостью импортной крови животных, в клинических бактериологических лабораториях отсутствует возможность подготовки бактериологической питательной среды, обогащенной дефибринированной кровью таких животных, как овцы и лошади. Вместо этого лаборатории обычно используют человеческую кровь для подготовки бактериологической питательной среды, или просроченную кровь из больничных банков крови, или кровь добровольцев, чаще всего кровь самих лаборантов. На сегодняшний день, учитывая высокую распространенность ВИЧ, гепатита и других инфекций, передаваемых через кровь, изготовление агаровых чашек, содержащих человеческую кровь, представляет значительный риск заражения сотрудников лаборатории. Кроме того, многие патогенные бактерии демонстрирует измененный рост и гемолитические паттерны, имеют образцы гемолиза на чашках агара, приготовленных из крови человека, по сравнению с кровью животных, которые были исследованы или обработаны [21][22], что приводит к значительному потенциалу для ошибочной диагностики инфекционных заболеваний.

Компании Экофарм Интернейшнл и Дарын-2030, которые сегодня работают в соответствии с мировым законодательством и с учетом установленных международных пунктов, в рамках стимулирования руководящей организации компании, команда молодых квалифицированных специалистов, впервые используя кровь и компоненты овец и лошадей, впервые применив свои технологии и методики для создания медицинского изделия питательные среды с разными добавками, разлитые в одноразовые чашки Петри.

Агары в чашки Петри, изготовленные компанией Экофарм Интернейшнл, на сегодняшний день используются в лабораториях и исследовательских центрах многих больниц Казахстана для определения класса вида и подвида различных бактерий путем культивирования и определения лекарственной устойчивости бактерий на разные виды антибиотиков.

А компания Дарын-2030 в последнее время нацелена на разработку моно-и поливалентных антител против ядов одной или нескольких различных змей и каракуртов из плазмы лошади и предоставление их для беззаботного использования людьми с целью предотвращения попадания в жизнь людей в регионе, пострадавшем от размножения каракуртов, ядовитых змей в Казахстане.

Основная цель состоит в том, чтобы держать интересы пациентов и потребителей в целом под полным контролем, еще больше повысить безопасность крови и ее компонентов и минимизировать вмешательство более человеческих факторов, уделяя приоритетное внимание подготовке и изучению с помощью современной технологий.

Основная цель деятельности компании – обеспечение контроля над интересами пациентов и потребителей, направленного на повышение безопасности крови и ее компонентов путем строгого соблюдения международных стандартов и хранения

биоматериалов, при этом минимизируя вмешательство человеческих факторов.

Выводы

На основании проведённого анализа можно сделать следующие выводы. Во-первых, для проведения микробиологических исследований в клинично-диагностических лабораториях медицинских учреждений Республики Казахстан допускается использование исключительно тех медицинских изделий (включая реагенты, диагностические наборы, контрольные и калибровочные материалы), которые прошли государственную регистрацию в установленном законодательством порядке. Во-вторых, применение в медицинской практике фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных или незарегистрированных медицинских изделий является нарушением и влечёт за собой административную либо уголовную ответственность в соответствии с действующим законодательством. В-третьих, донорская кровь человека может использоваться исключительно в лечебных целях, таких как проведение гемотрансфузий, и её применение в иных целях, включая лабораторные исследования или коммерческое производство, не допускается.

Рекомендации

Эффективное использование крови и ее компонентов у домашних животных – это шаг к лечению и профилактическим мерам. В Казахстане есть все возможности для развития этого направления, что позволит не только повысить качество медицинских услуг, но и обеспечить безопасность и здоровье населения граждан.

1. Активное развитие отечественного производства продуктов крови и сыворотки животных.
2. Привлечение инвестиций и внедрение инновационных технологий.
3. Создание нормативно-правовой базы в соответствии с международными стандартами.

Вклад авторов: Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Литература

1. Byars T. D., Divers T. J. Clinical use of blood transfusions. – 1981.
2. Durham A. E. Blood and plasma transfusion in the horse //Equine Veterinary Education. – 1996. – Т. 8. – №. 1. – С. 8-12.
3. Cotter S. M. Clinical transfusion medicine //Advances in Veterinary Medicine. – 1991. – Т. 36. – С. 187-223.
4. Vincent J. L. et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients //Jama. – 2002. – Т. 288. – №. 12. – С. 1499-1507.
5. Goodnough L. T., Shander A. Blood management //Archives of pathology & laboratory medicine. – 2007. – Т. 131. – №. 5. – С. 695-701.
6. American Association of Blood Banks. Committee on Standards. Standards for blood banks and transfusion services. – The Committee, 1984. – Т. 160. – №. 2410.
7. Goodnough L. T. Alternatives to allogeneic transfusion in patients with surgical anemia //Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice. – 2005. – С. 243-263.
8. Chan T. et al. Consenting to blood: what do patients remember? //Transfusion Medicine. – 2005. – Т. 15. – №. 6. – С. 461-466.
9. Morris D. D. Review of anemia in horses, part II: pathophysiologic mechanisms, specific diseases and treatment. – 1989.
10. Stormont C. J. Blood groups in animals //Journal of the American Veterinary Medical Association. – 1982. – Т. 181. – №. 10. – С. 1120-1124.
11. Wilde H. et al. Heterologous antisera and antivenins are essential biologicals:

perspectives on a worldwide crisis //Annals of internal medicine. – 1996. – T. 125. – №. 3. – C. 233-236.

12. Dart R. C., McNally J. Efficacy, safety, and use of snake antivenoms in the United States //Annals of emergency medicine. – 2001. – T. 37. – №. 2. – C. 181-188.

13. Mountain A., Adair J. R. Engineering antibodies for therapy //Biotechnology and Genetic Engineering Reviews. – 1992. – T. 10. – №. 1. – C. 1-142.

14. Lewis R. J., Garcia M. L. Therapeutic potential of venom peptides //Nature reviews drug discovery. – 2003. – T. 2. – №. 10. – C. 790-802.

15. Galfrè G., Milstein C. [1] Preparation of monoclonal antibodies: Strategies and procedures. – 1981.

16. Harris W. J. Production of humanised monoclonal antibodies for in vivo imaging and therapy //Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects: Proceedings of the Sixth International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology, Nagoya, Japan, November 9–12, 1993. – Dordrecht : Springer Netherlands, 1995. – C. 53-61.

17. World Health Organization et al. World Health Organization (WHO) guiding principles on human cell, tissue and organ transplantation //World Health Organization: Geneva, Switzerland. – 2010.

18. Hendriks A. Council of Europe-Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine //Eur. J. Health L. – 1997. – T. 4. – C. 89.

19. Lamotte K. R. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO): Universal Declaration on Cultural Diversity //International Legal Materials. – 2002. – T. 41. – №. 1. – C. 57-62.

20. Lenk C., Beier K. Is the commercialisation of human tissue and body material forbidden in the countries of the European Union? //Journal of medical ethics. – 2012. – T. 38. – №. 6. – C. 342-346.

21. Russell F. M. et al. As a bacterial culture medium, citrated sheep blood agar is a practical alternative to citrated human blood agar in laboratories of developing countries //Journal of clinical microbiology. – 2006. – T. 44. – №. 9. – C. 3346-3351.

22. Sterzik B., FEHRENBACH* F. J. Reaction components influencing CAMP factor induced lysis //Microbiology. – 1985. – T. 131. – №. 4. – C. 817-820.

References

1. Byars T. D., Divers T. J. Clinical use of blood transfusions. – 1981.
2. Durham A. E. Blood and plasma transfusion in the horse //Equine Veterinary Education. – 1996. – T. 8. – №. 1. – C. 8-12.
3. Cotter S. M. Clinical transfusion medicine //Advances in Veterinary Medicine. – 1991. – T. 36. – C. 187-223.
4. Vincent J. L. et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients //Jama. – 2002. – T. 288. – №. 12. – C. 1499-1507.
5. Goodnough L. T., Shander A. Blood management //Archives of pathology & laboratory medicine. – 2007. – T. 131. – №. 5. – C. 695-701.
6. American Association of Blood Banks. Committee on Standards. Standards for blood banks and transfusion services. – The Committee, 1984. – T. 160. – №. 2410.
7. Goodnough L. T. Alternatives to allogeneic transfusion in patients with surgical anemia //Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice. – 2005. – C. 243-263.
8. Chan T. et al. Consenting to blood: what do patients remember? //Transfusion Medicine. – 2005. – T. 15. – №. 6. – C. 461-466.
9. Morris D. D. Review of anemia in horses, part II: pathophysiologic mechanisms, specific diseases and treatment. – 1989.
10. Stormont C. J. Blood groups in animals //Journal of the American Veterinary Medical

Association. – 1982. – Т. 181. – №. 10. – С. 1120-1124.

11. Wilde H. et al. Heterologous antisera and antivenins are essential biologicals: perspectives on a worldwide crisis //Annals of internal medicine. – 1996. – Т. 125. – №. 3. – С. 233-236.

12. Dart R. C., McNally J. Efficacy, safety, and use of snake antivenoms in the United States //Annals of emergency medicine. – 2001. – Т. 37. – №. 2. – С. 181-188.

13. Mountain A., Adair J. R. Engineering antibodies for therapy //Biotechnology and Genetic Engineering Reviews. – 1992. – Т. 10. – №. 1. – С. 1-142.

14. Lewis R. J., Garcia M. L. Therapeutic potential of venom peptides //Nature reviews drug discovery. – 2003. – Т. 2. – №. 10. – С. 790-802.

15. Galfrè G., Milstein C. [1] Preparation of monoclonal antibodies: Strategies and procedures. – 1981.

16. Harris W. J. Production of humanised monoclonal antibodies for in vivo imaging and therapy //Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects: Proceedings of the Sixth International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology, Nagoya, Japan, November 9–12, 1993. – Dordrecht : Springer Netherlands, 1995. – С. 53-61.

17. World Health Organization et al. World Health Organization (WHO) guiding principles on human cell, tissue and organ transplantation //World Health Organization: Geneva, Switzerland. – 2010.

18. Hendriks A. Council of Europe-Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine //Eur. J. Health L. – 1997. – Т. 4. – С. 89.

19. Lamotte K. R. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO): Universal Declaration on Cultural Diversity //International Legal Materials. – 2002. – Т. 41. – №. 1. – С. 57-62.

20. Lenk C., Beier K. Is the commercialisation of human tissue and body material forbidden in the countries of the European Union? //Journal of medical ethics. – 2012. – Т. 38. – №. 6. – С. 342-346.

21. Russell F. M. et al. As a bacterial culture medium, citrated sheep blood agar is a practical alternative to citrated human blood agar in laboratories of developing countries //Journal of clinical microbiology. – 2006. – Т. 44. – №. 9. – С. 3346-3351.

22. Sterzik B., FEHRENBACH* F. J. Reaction components influencing CAMP factor induced lysis //Microbiology. – 1985. – Т. 131. – №. 4. – С. 817-820.

ҮЙ ЖАНУАРЛАРЫНЫҢ ҚАН ӨНІМДЕРІН МИКРОБИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА САЛАЛАРЫНДА ПАЙДАЛАНУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ МЕН ТИІМДІЛІГІ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

А.Т. Олжабай¹ , Г.С. Шындаулетова^{*1} , Е. Манап² , Г.Б. Джузенова² 

¹ "Bioetica" ЖШС, Шымкент, Қазақстан.

² "Дарын-2030" ЖШС, Шымкент, Қазақстан.

*office@bioetica.kz

Аннотация. Қазіргі заманғы медицина мен биофармацевтикалық өнеркәсіп жануарлар қаны мен оның компоненттерін тиімді пайдалану саласында елеулі жетістіктерге жетті. Алайда елімізде өңірдің қарқынды дамуы мемлекеттік органдар мен салалық ұйымдардың бұл мәселеге белсендірек назар аударуын талап етеді. Үй жануарларының, атап айтқанда қой мен жылқы қанының өнімдерін қолдану микробиологияда қоректік орталарды өндіру, дәрілік заттар мен иммунобиологиялық препараттарды әзірлеу бағыттарында кең

мүмкіндіктер ашады. Жануарлар қаны қан және сарысу агарларын дайындауда қолданылады, бұл клиникалық-диагностикалық зертханаларда диагностика сапасын арттыруға ықпал етеді. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) нұсқаулықтары мен ЮНЕСКО декларацияларын қоса алғанда, халықаралық нормативтік актілер адам қанының коммерциялық мақсатта қолданылуына шектеу қояды, бұл жануар тектес көздерге көшу қажеттілігін өзекті етеді. Қазақстанда зертханалық қажеттіліктерге арналған жануарлар қанын тұрақты түрде өндіру жолға қойылмаған, бұл мерзімі өткен немесе адам қанын қолдануға әкеліп соғады, ал ол өз кезегінде жұкпалы аурулар қаупін арттырып, диагностика дәлдігін төмендетеді. Мақалада табысты отандық бастамалар мысал ретінде келтіріледі: «Экофарм Интернейшнл» және «Дарын-2030» компаниялары жылқы мен қой қаны негізінде агарлық орталар мен антитоксикалық препараттар өндіруді жолға қойған. Бұл шолу жануарлар қаны өнімдерін қолдануға байланысты перспективалар мен мәселелерді қарастырып, Қазақстан Республикасында осы саланы мемлекеттік қолдау мен нормативтік реттеудің маңыздылығын айқындайды.

Түйін сөздер: қой қаны; жылқы қаны; жылқы сарысуы; қоректік агар; халықаралық нормативтік-құқықтық актілер.

PROSPECTS AND EFFICIENCY OF USING DOMESTIC ANIMAL BLOOD PRODUCTS IN MICROBIOLOGY AND MEDICAL FIELDS (LITERATURE REVIEW)

A.T. Olzhabay¹ , G.S. Shyndautetova*¹ , E. Manap² , G.B. Juzenova² 

¹"Bioetica" LLP, Shymkent, Kazakhstan.

²"Daryn-2030" LLP, Shymkent, Kazakhstan.

*office@bioetica.kz

Annotation. Modern medicine and the biopharmaceutical industry have achieved significant progress in the effective use of animal blood and its components. However, in our country, the dynamic development of the region requires greater attention from governmental bodies and sectoral organizations. The use of blood products derived from domestic animals, such as sheep and horses, presents broad opportunities for the production of microbiological culture media, as well as the development of medicinal products and immunobiological agents. Animal blood is utilized in the preparation of blood and serum agars, which contributes to improving the quality of diagnostics in clinical diagnostic laboratories. International regulatory acts, including the guidelines of the World Health Organization (WHO) and UNESCO declarations, restrict the commercial use of human blood, thus reinforcing the relevance of transitioning to animal-based sources. In Kazakhstan, the absence of stable domestic production of animal blood for laboratory purposes has led to the use of expired or human blood, posing infection risks and reducing diagnostic accuracy. The article highlights successful domestic developments, including the production of agar media and antitoxic preparations from horse and sheep blood by companies such as "EcoPharm International" and "Daryn-2030." This review aims to identify the prospects, challenges, and innovative solutions related to the use of animal blood products, and emphasizes the need for governmental support and regulatory oversight of this sector in the Republic of Kazakhstan.

Keywords: sheep blood; horse blood; horse serum; nutrient agar; international regulatory acts.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛОСТРИДИЙ ОТ САЙГАКОВ

С.К. Копеев , Ж.К. Кыдырбаев , Р.А. Рыстаева , К.А. Шораева 
М.Д. Алмежанова* , А.А. Керимбаев , М.Б. Орынбаев 

ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»,
Национальный холдинг «QazBioPharm»,
пгт Гвардейский, Казахстан
*m.almezhanova@biosafety.kz

Аннотация. По результатам эпизоотологического обследования местности и микробиологических исследований патологического материала от сайгаков, доставленных из Западно-Казахстанской области во время эпизоотий 2010 и 2011 годов установлена причина массового падежа сайгаков. В мазках-отпечатках из внутренних органов павшего сайгака обнаружены грамположительные бактерий со спорами, расположенные преимущественно субтерминально. На бактериологических питательных средах показан рост колоний бактерий в виде интенсивной мути (МПБ), равномерного помутнения (Китта-Тароцци) с обильным газообразованием, колоний мелких, круглых, гладких, бесцветных (кровяной агар). При микроскопировании колоний на среде Китта-Тароцци обнаружены грамположительные толстые короткие бактерии. Зараженные культурой бактерий белые мыши погибли через 16-18 часов с признаками полнокровия и отека. В мазках-отпечатках от внутренних органов павших мышей обнаружены грамположительные бактерий с закругленными концами.

На основании проведенных исследований утверждается, что сайгак пал от анаэробных клостридиозов. Определена видовая принадлежность выделенных бактерий (*Clostridium histolyticum* и *Clostridium perfringens*) по результатам изучения биохимических, молекулярно-генетических свойств культур.

Ключевые слова: сайгак; эпизоотология; клостридия; микроскопия; идентификация; биохимические свойства; вспышка; инфекционная болезнь; бактерия.

Введение

Сайгак - уникальный представитель древнего рода животных, относящийся к семейству полорогих, отряду парнокопытных, который обитает в степях и полупустынях Казахстана, в Узбекистане, России и западной Монголии [1]. В настоящее время около 90 % популяции сайгаков обитает в Казахстане, по ареалу обитания они разделены на три популяции: устюртская, обитающие в Актюбинской и Кызылординской областях, бетпакдалинская – в регионах центрального Казахстана (Костанайская, Карагандинская и Акмолинская области) и уральская, сосредоточенная в Западно-Казахстанской области. По оценке специалистов, за последние 20 лет, популяция степных антилоп в Казахстане сократилась в 24,7 раза и в 2009 году численность сайгаков составила 81000 голов (в 2000 году насчитывалось около миллиона сайгаков) [2].

Начиная с 2010 года состояние популяции сайгаков ежегодно весной невольно у всех, кто как-то в силу своих функциональных обязанностей связан с ними, а также у простых граждан вызывает тревогу. Это во многом связано с их здоровьем и сохранностью, как свидетельствуют многолетние наблюдения, именно весной в период окота отмечается внезапная массовая гибель животных. В период 2010-2015 гг. в различных регионах Казахстана ежегодно отмечена массовая гибель сайгаков, что угрожает сохранению популяции этих древних животных в мировом масштабе. Свидетельством сказанному является падеж сайгаков в Жаныбекском районе ЗКО в 2010 и 2011 гг., соответственно 11920 гол. и 441 гол.; в 2012 г. в Костанайской области – 1000 гол.; 2013 г. – в Акмолинской области – 800 гол.; 2015 г. – в Костанайской и Актюбинской областях более 150000 гол. [3].

Инфекционные болезни на протяжении последних двадцати лет не рассматривались в качестве потенциальной угрозы для вида, поскольку в течение ряда лет не отмечались эпизоотические вспышки среди сайгаков. Но, массовая гибель сайгаков, произошедшая в мае месяце 2010 и 2011 годов в Западно-Казахстанской области, показала, что инфекционные заболевания являются основным лимитирующим фактором численности сайгаков.

Клостридии широко распространены в окружающей среде и представляют собой довольно разнородную группу. Представители рода *Clostridium* относятся к числу широко распространенных микроорганизмов. Они встречаются повсеместно в окружающей среде: воздухе, почве, воде, разлагающейся растительности, продуктах питания, а также в кишечном тракте людей и животных [4].

Клостридии вызывают три смертельно опасных заболевания – газовую гангрену (*C. perfringens* и другие «гистотоксические» клостридии), столбняк (*C. tetani*) и ботулизм (*C. botulinum*). Кроме того, они причастны к патологии пищеварительного тракта, включая относительно легко протекающие гастроэнтериты и деструктивные процессы, требующие активного лечения (*C. perfringens*, *Clostridioides difficile*). К патогенным видам также относятся *C. chauvoei*, *C. septicum*, *C. novyi* типов А и В, *C. haemolyticum*, *C. sordellii*, *C. colinum*, *C. spiroforme* и др. Патогенность клостридий связана со способностью продуцировать мощные токсины, которые образуются в инфицированном организме или во внешней среде.

К санитарно-показательным микроорганизмам относят клостридии, редуцирующие сульфит-ионы на железосульфитном агаре при температуре $44\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 16-18 ч. Эта группа на 90 % представлена *C. perfringens*, обитающей в кишечнике большинства людей и животных. Количественный учет клостридий предусмотрен при исследовании потенциальных источников пищевых отравлений – пищевых продуктов (мясных, молочных, рыбных, мяса птицы), почвы, воды открытых водоемов и лечебных грязей [5].

Целью нашего исследования являлось определение возбудителя болезни сайгаков, вызвавшей массовую гибель в 2010-2011 годах в Западно-Казахстанской области.

Исходя из этого, нами были проведены исследования по выделению и идентификации клостридий от сайгаков.

Материалы и методы

Изучение причин массовой гибели сайгаков в Западно-Казахстанской области проводилось на территории Борсинского и Жаксыбайского сельских округов Жанибекского района путем эпизоотологического обследования территории и сбором проб патологического материала. Для лабораторного исследования отбирались пробы патологического материала у павших сайгаков (кровь, кусочки сердца, печени, почки и селезенки) и готовили мазки-отпечатки внутренних органов. Транспортировка осуществлялась в термоконтейнере со льдом. Пробы биологического материала, доставленные в НИИПББ подвергались комплексному бактериологическому исследованию на наличие возбудителей инфекционной болезни.

Исследования биоматериала на выявление и идентификацию возбудителей бактериальных инфекций состояли из микроскопии мазков крови и отпечатков из органов сайгака, окрашенных по Граму, выделения бактериальной культуры из проб высевом на питательные среды и идентификации культуры.

В качестве редуцирующих веществ используют кусочки животных тканей (печень, мозг, почки, селезенка), которые связывают растворенный в среде кислород и адсорбируют бактерии. Согласно литературным данным, некоторыми нормативными документами в Российской Федерации для культивирования мезофильных и термофильных анаэробных микроорганизмов рекомендована среда Китта–Тароцци – жидкая или полужидкая среда, содержащая в своем составе кусочки печени, мяса или рыбы [6, 7]. В МУК 4.2.2316-08 она названа среда Тароцци [8].

Тем самым, научные эксперименты были проведены на бактериологических питательных средах Китта-Тароцци, МПБ – мясопептонный бульон, МПА – мясопептонный

агар, кровяном агаре и кровяно-солевом агаре с последующим идентифицированием молекулярно-генетическим методом ПЦР.

Результаты исследований и их обсуждение

При сборе эпизоотологических данных во время эпизоотии 2010-2011 годах среди сайгаков были замечены следующие клинические признаки: понос, шаткая походка, нарушение координации движения, животные падали, попытки подняться были безуспешны и наблюдались судороги задних конечностей. При этом животные находились в сознании и реагировали на окружающее. У погибших животных наблюдалось вздутие живота, пена изо рта и носа.

В мазках-отпечатках из внутренних органов павшего сайгака, приготовленных в полевых условиях, видны крупные палочки, окрашенные по Граму, которые имеют округлые концы, на некоторых заметно образование капсулы и просматриваются споры, расположенные преимущественно субтерминально (ближе к концу бактерии). Микрофотоснимок препарата представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Мазок-отпечаток из печени сайгака, толстые грамположительные палочки. Окраска по Граму. Ув. 1000.

Микроскопия препаратов крови и внутренних органов мертвого сайгака, доставленных через сутки после отбора пробы показали наличие спорообразующих бактерий. Споры большие овальной формы, превышают в диаметре размер палочки, расположены субтерминально и по центру бактериальной палочки. Как видно из рисунка 2, в мазках крови (Рисунок 2 (а, в)) просматриваются бактерии – палочки с закругленными концами и бактерии со спорами. В отпечатке печени сайгака (Рисунок 2 (б)) обнаружены веретенообразные бактерии со спорами, что характерно для возбудителя клостридиозов. Заметно, что споры большие овальной формы, превышают в диаметре размер палочки.

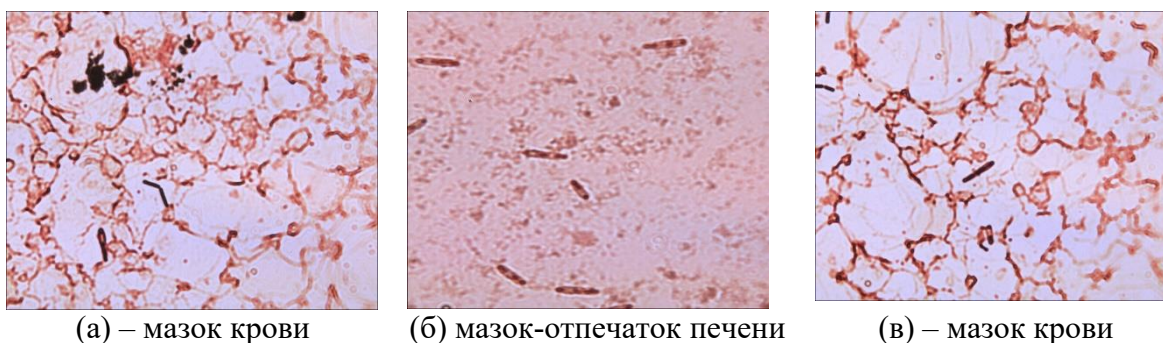


Рисунок 2 – Спорообразующие бактерии в мазках крови и печени павшего сайгака. Окраска по Граму. Ув. 1000

Выделение бактериальных культур проводили на средах Китта-Тароцци, МПБ, МПА, кровяном агаре и кровяно-солевом агаре [9]. Посевной материал инкубировали в термостате

при 37 °С, а для выделения анаэробов в эксикаторе с углекислым газом. На бактериологических питательных средах рост культур наблюдается на вторые сутки. Через 18-24 часа культивирования в среде Китта-Тароцци наблюдался рост бактерий в виде равномерного помутнения с обильным газообразованием. Культуральная характеристика роста бактерий в среде Китта-Тароцци представлена на рисунке 3, где заметно образование газовой пены на поверхности масляного слоя.



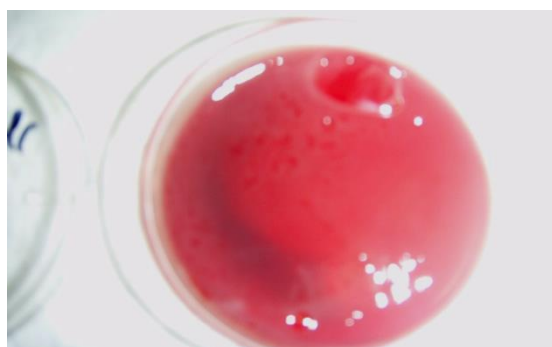
Рисунок 3 – Рост бактериальной культуры в среде Китта-Тароцци

На 3-4 сутки заметно просветление бульона и осадок на дне пробирки. На МПБ наблюдается интенсивная муть, равномерно распределенная по всей пробирке.

На кровяном агаре на 2-3 сутки в анаэроостате выросли колонии мелкие, круглые, гладкие, бесцветные, гемолиз слабый (Рисунок 4 (а)). Кроме этого, имеет рост вуалеобразных, слизистых колоний, бежевого цвета (Рисунок 4 (б)).



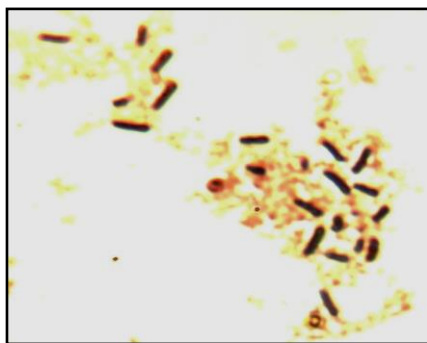
а) мелкие, круглые, блестящие колоний



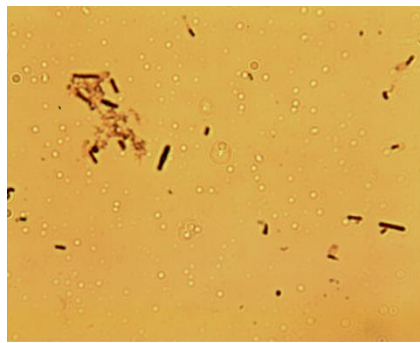
б) беловатый налет

Рисунок 4 – Рост колоний на кровяном агаре

Микроскопирование мазков, приготовленных из 24-часовой бактериальной культуры, проросшие на среде Китта-Тароцци, показало, что бактерии в среде Китта-Тароцци имеют вид грамположительных толстых коротких палочек с закругленными концами, расположенные одиночно. При рассмотрении бактерий заметно формирование спор по центру и ближе к концу бактерий. Фотоснимки бактерий представлены на рисунке 5.



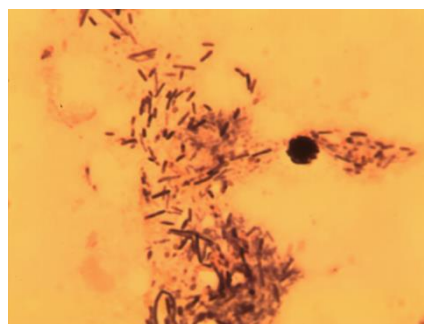
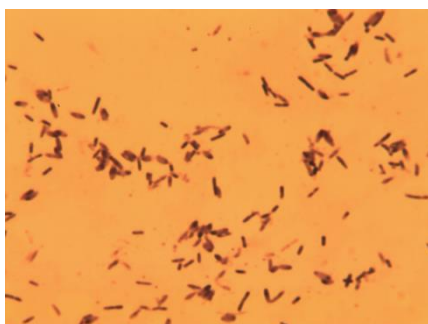
а) рост бактерий из почки



б) рост бактерий из печени

Рисунок 5 – Грамположительные палочки в среде Китта-Тароцци.
Окраска по Граму. Ув. 1000

Микроскопия мазков культур, проросших на кровяном агаре показала наличие преимущественно одиночно расположенных грамположительных бактерий (Рисунок 6). Встречаются бактериальные палочки, расположенные параллельно и цепочкой из двух бактерий. При рассмотрении заметно формирование спор, а также рост нитевидных бактерий.



а) рост бактерий на кровяносолевом агаре из селезенки; б) рост бактерий на кровяном агаре из сердца

Рисунок 6 – Бактерии на кровяном агаре. Окраска по Граму. Ув. 1000

Суточной культурой выделенных бактерий была поставлена биопроба на лабораторных животных. Белых мышей заразили внутрибрюшинно по 0,3 мл микробной суспензии. Животные погибли через 16-18 часов. При вскрытии павших животных в брюшной полости обнаружен серозно-геморрагический выпот. Кишечник вздут, сосуды его кровенаполнены. Печень набухшая, полнокровная, бордового цвета, на разрезе сглажен. Мышцы отекающие, сочные, имеются геморрагические инфильтраты. Подкожные сосуды полнокровны.

У подопытных мышей из органов приготовили мазки-отпечатки и провели микроскопию, при этом также обнаружены микроорганизмы сходные с выделенными микроорганизмами у сайгаков. Грамположительные палочки с закругленными концами, находящиеся в капсуле расположены одиночно, парно и короткими цепочками.

Данный опыт подтверждает, что падеж сайгаков был бактериальной этиологии и возбудителем инфекции были анаэробные клостридии.

Для определения видовой принадлежности выделенных бактерий провели исследования по определению биохимических свойств культур. Были отобраны две культуры, обладающие выраженными патогенными свойствами и культурально-морфологические характеристики, которые соответствовали клостридиозам. При этом культура №1 не проявляла ярких сахаролитических свойств и не образует индол, но вырабатывают сероводород и разжижают желатин (Рисунок 7), что характерно для

Clostridium histolyticum. Культура №2 обладала сахаролитическими свойствами на глюкозу, лактозу, глицерин, мальтозу и сахарозу с образованием кислоты, что заметно на рисунке 8 по лакмусовой бумаге. Не ферментируют манит. Протеолитическая активность по отношению к желатину слабая, по сравнению с культурой №1. На основании полученных данных по культурально-морфологическим и биохимическим свойствам данная культура отнесена к виду *Clostridium perfringens*.

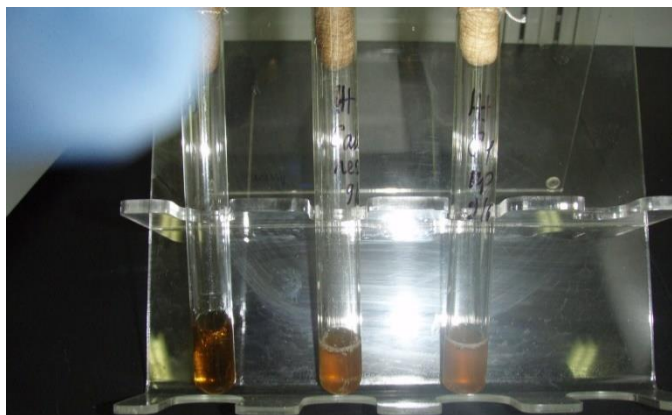


Рисунок 7 – Разжижение желатина

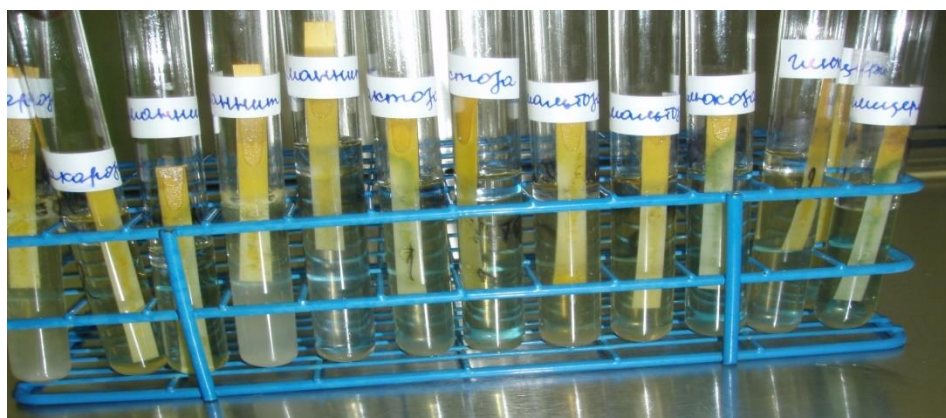
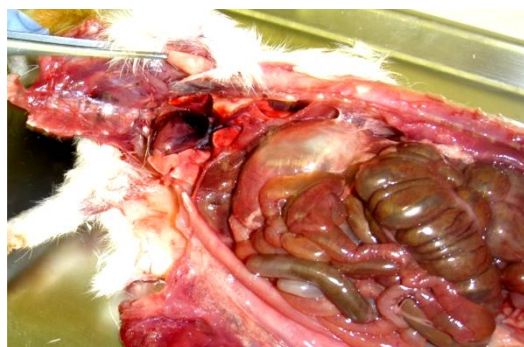


Рисунок 8 – Сахаролитические свойства культур

Выделенными культурами *Clostridium perfringens* и *Clostridium histolyticum* заразили морских свинок подкожно в области бедра по 0,5 суточной культуры и мышей подкожно по 0,3 мл. Животные пали через 8-18 часов.



а) лизис мышечной ткани (культура *C. histolyticum*)



б) пораженная брюшная полость (культура *C. perfringens*)

Рисунок 9 – Патологические изменения в органах морской свинки

Трупы животных вздуты. При вскрытии павших животных подкожные сосуды полнокровны, на месте инокуляции наблюдается серозно-геморрагический инфильтрат. Толстый и тонкий отделы кишечника геморрагически воспалены. В сердце геморрагический инфаркт миокарда, сосуды сердца инъецированы. Легкие местами спавшиеся ателектаз. Печень неоднородно окрашена, кровенаполнена. На животных, зараженных культурой *C. histolyticum* мышцы бедра на месте инокуляции темно-красного цвета. Мышцы деструктивно изменены, обнаруживаются геморрагические инфильтраты в скелетной мускулатуре.

В то время как предполагаемый диагноз *C. perfringens* может быть поставлен на основании клинических и патологических данных, подтверждение обычно выполняется с помощью традиционных методов микробиологического выделения и характеристики, включая бактериальный посев, биохимический анализ и иммуноферментный анализ [10, 11]. Традиционные процедуры культивирования являются дорогостоящими и трудоемкими и позволяют обнаружить только живые микроорганизмы. Таким образом, современные традиционные методы обнаружения неприменимы для обнаружения нежизнеспособных бактерий, таких как те, которые обнаружены в образцах тканей, зафиксированных формалином. ПЦР является общепринятым, быстрым и чувствительным методом обнаружения микробных патогенов, особенно в ситуациях с низким числом бактериальных копий [12]. Для выявления *C. perfringens* у сайгаков использовали ПЦР-анализы [13, 14, 15, 12].

Бактериальные культуры *Clostridium perfringens*, выделенные из органов павших сайгаков были идентифицированы методом ПЦР.

Для постановки ПЦР использовали фермент Taq DNA Polymerase. Реакционный состав и температурно-временные режимы подбирали согласно аннотации, прилагаемой к ферменту и характеристикам праймеров.

Наработка специфических участков ДНК проведена в термоциклере GeneAmp PCR 9700, AppliedBiosystems.

Электрофорез продуктов амплификации ДНК проводили в аппарате для горизонтального электрофореза «G-100», фирмы «Pharmacia». Для электрофореза использовали 1,5 % раствор агарозы в TBE-буфере. Документирование полученных результатов проведено при помощи фотографирования гелей в гель-документирующей системе «BioRad». В качестве сравнительного маркера молекулярных масс использовали 1 kb Marker, фирмы Invitrogen.

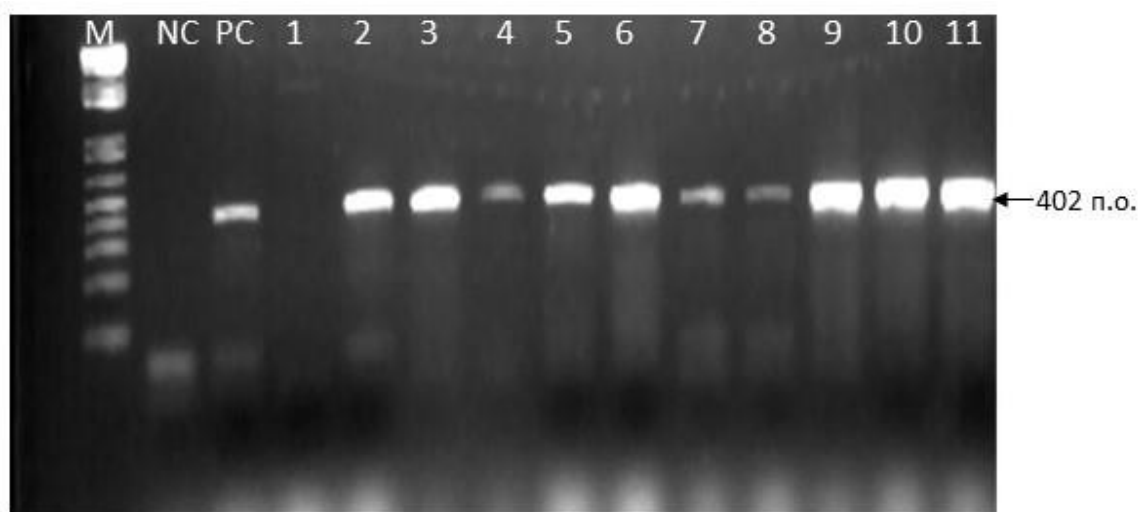


Рисунок 12 - Электрофореграмма продуктов амплификации α -токсина *Clostridium perfringens*

М – молекулярный маркер, NC – отрицательный контроль, PC – положительный контроль, № - 1 по 11 образцы, размер продукта амплификации – 402 п.н.

В результате проведения ПЦР наработаны все образцы в размере 402 п.о., кроме пробы №1, тогда как положительный контроль сработал положительно, отрицательный контроль – отрицательно. Тем самым, подтверждается наличие ДНК возбудителя клостридий у павших сайгаков.

Установлено, что штаммы *Clostridium perfringens* продуцируют только альфа-токсин и относятся к типу А. *C. perfringens* типа А – возбудитель некротического энтерита крупного рогатого скота, гангренозного мастита коров, энтеротоксемии телят [16]. Бактерия образует α-токсин невысокой активности (100-200 Dlm/ml для белых мышей), поэтому болезни протекают менее остро, чем при заражении другими типами бактерии, а летальность животных не превышает 25 % [17, 18, 19].

По характеру клинических признаков и по результатам бактериологических исследований падеж сайгаков вызван клостридиозами. При этом этиологическую роль сыграла ассоциативная форма клостридиоза. Выделенные у сайгаков патогенные формы анаэробов по культурально-морфологическим и биохимическим свойствам относятся видам *C. histolyticum* и *C. perfringens*. Следовательно, можно утверждать, что на территории Западно-Казахстанской области имеются природные очаги, обсемененные возбудителями клостридий, которые вызывали эпизоотии в 2010 и 2011 годах среди Волго-Уральской популяции сайгаков. При этом у одного животных выделяется как *C. perfringens*, так и *C. histolyticum*, что подтверждает о смешанной форме инфекции в данном регионе.

Заключение

При вспышке клостридиозов в хозяйстве невозможно выделить какой-либо отдельный вид возбудителя, являющийся этиологической причиной заболевания. Например, злокачественный отек может быть вызван ассоциацией бактерий: *C. perfringens*, *C. oedematiens*, *C. septicum*, *C. sordellii*. В некоторых случаях изолируют нетоксигенные или слаботоксигенные бактерии вида *C. histolyticum*, образующие протеолитические ферменты, в значительной степени осложняющие течение болезни и вызывающие гнилостный распад тканей. Заболевания, протекающие по смешанному типу, клинически проявляются тяжелее, быстрее и, как правило, заканчиваются летально [20, 21, 22].

Массовый падеж сайгаков в 2010 и 2011 годах на территории Западно-Казахстанской области произошел вследствие заражения животных почвенной инфекцией, вызванной *C. histolyticum* и *C. perfringens*. Заболевание животных протекало в смешанной форме с преобладанием одного или другого возбудителя.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Сидорчук А.А., Воронин Е.С., Глушков А.А. Общая эпизоотология. М. – 2004. – С. 173.
2. Бесследный исход сайгаков [Электронный ресурс]. – URL: https://my.mail.ru/community/blog_nafs961/436A4DC7FE79F302.html?ysclid=lyh2ht1njs139744240
3. Абсатиров Г.Г., Ищанова А.С. Ретроспективный анализ массовой гибели и пути сохранения сайгаков в Казахстане | Институт степи (orensteppe.org) [Электронный ресурс].
4. Лобзин Ю.В., Кветная А.С., Скрипченко Н.В., Железова Л.И. Современные представления об этиопатогенетических и генетических особенностях токсинов *Clostridium perfringens* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2021. – №98(1). – С. 91-103. DOI: 10.36233/0372-9311-37.
5. Домотенко Л.В., Подкопаев Я.В., Косилова И.С., Храмов М.В., Шепелин А.П. Питательные среды для выявления и культивирования клостридий // Бактериология. – 2021. – Том 6, (4). – С. 62-69. DOI: 10.20953/2500-1027-2021-4-62-69.

6. Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы выявления и определения количества сульфитредуцирующих клостридий: ГОСТ 7702.2.6-2015. М.: Стандартинформ. – 2016.
7. Консервы. Приготовление растворов реактивов, красок, индикаторов и питательных сред, применяемых в микробиологическом анализе: ГОСТ 10444.1-84. М.: Стандартинформ – 2010.
8. Методы контроля бактериологических питательных сред: методические указания МУК 4.2.2316-08. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора – 2008.
9. Справочник. Лабораторные исследования в ветеринарии. Бактериальные инфекции / Под ред. Б.И.Антонова. М.: Агропромиздат. – 1986. – С. 48-52.
10. Kadra B, Guillou J.P., Popoff M., Bourlioux P. Typing of sheep clinical isolates and identification of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* strains by classical methods and by polymerase chain reaction (PCR) // FEMS Immunol Med Microbiol. – 1999. – Vol.24 (Pt 3). – P. 259-266. doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01292.x.
11. Meer R.R., Songer J.G. Multiplex polymerase chain reaction assay for genotyping *Clostridium perfringens* // Am J Vet Res. – 1997. – Vol.58 (Pt 7). – P. 702-705. [PubMed] [Google Академия].
12. Yoo H.S., Lee S.U., Park K.Y., Park Y.H. Molecular typing and epidemiological survey of prevalence of *Clostridium perfringens* types by multiplex PCR // J Clin Microbiol. – 1997. – Vol.35 (Pt 1). – P. 228–232. doi: 10.1128/jcm.35.1.228-232.1997.
13. Gkiourtzidis K., Frey J., Bourtzis-Hatzopoulou E., Iliadis N., Sarris K. PCR detection and prevalence of alpha-, beta-, beta 2-, epsilon-, iota- and enterotoxin genes in *Clostridium perfringens* isolated from lambs with clostridial dysentery // Vet Microbiol. – 2001. – Vol.82 (Pt 1). – P. 39-43. doi: 10.1016/s0378-1135(01)00327-3.
14. Møller K., Ahrens P. Comparison of toxicity neutralization-, ELISA- and PCR tests for typing of *Clostridium perfringens* and detection of the enterotoxin gene by PCR // Anaerobe. – 1996. – Vol.2 (Pt 2). – P. 103-110.
15. Songer J.G., Meer R.R. Genotyping of *Clostridium perfringens* by polymerase chain reaction is a useful adjunct to diagnosis of clostridial enteric disease in animals // Anaerobe. – 1996. – Vol.2. – P. 197-203.
16. Silva R.O.S., Uzal F.A., Oliveira Jr.C.A., Lobato F.C.F. Clostridial Diseases of Animals // John Wiley & Sons, Ltd.; Hoboken, NJ, USA. Gangrene Gas (Malignant Edema). – 2016. – P. 243 – 254. DOI:10.1002/9781118728291.ch20
17. Пименов Н.В., Колесникова Ю.Н. Этиология анаэробной энтеротоксемии у молодняка крупного рогатого скота // Труды Всероссийского совета молодых ученых и специалистов аграрных образовательных и научных учреждений. – 2015. – С. 175-178.
18. Терентьева Т.Е., Глотов А.Г., Глотова Т.И., Котенева С.В. Видовой спектр бактерий рода *Clostridium*, выделенных от крупного рогатого скота на молочных комплексах // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2016. – Т. 1. – С. 5-9.
19. Choi Y.K., Kang M.S., Yoo H.S., Lee D.Y., Lee H.C., Kim D.Y. *Clostridium perfringens* type A myonecrosis in a horse in Korea // J. Vet. Med. Sci. – 2003. – vol.65 (pt.11). – pp. 1245-1247. DOI: 10.1292/jvms.65.124
20. Глотова Т.И., Терентьева Т.Е., Глотов А.Г. Возбудители и возрастная восприимчивость крупного рогатого скота // Сибирский вестник с.-х. науки. – 2017. – Т. 47 (Ч.1). – С. 90-96.
21. Капустин А.В., Лаишевцев А.И., Скляр О.Д., Абросимова Н.С. Разработка метода контроля иммуногенной активности ассоциированной вакцины против клостридиозов крупного рогатого скота // Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences. – 2017. – Т.63. – С. 170-175. DOI: 10.18551/rjoas.2017-03.21

22. Колесникова Ю.Н., Пименов Н.В., Капустин А.В. Этиология анаэробных инфекций у крупного рогатого скота и сравнительная характеристика выделенных штаммов клостридий // Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences. – 2016. – Т.8 (Ч.56). – С.39-48.

References

1. Sidorchuk A.A., Voronin E.S., Glushkov A.A. (2004) Obshchaya epizootologiya [General epizootology]. M., p. 173.
2. Besslednyj iskhod sajgakov [The untraceable exodus of saigas] [Elektronnyj resurs]. – URL: https://my.mail.ru/community/blog_nafs961/436A4DC7FE79F302.html?ysclid=lyh2ht1njs139744240
3. Absatirov G.G., Ishchanova A.S. Retrospektivnyj analiz massovoj gibeli i puti sohraneniya sajgakov v Kazakhstane [A retrospective analysis of the mass death and conservation of saigas in Kazakhstan] | Institut stepi (orensteppe.org) [Elektronnyj resurs].
4. Lobzin Yu.V., Kvetnaya A.S., Skripchenko N.V., Zhelezova L.I. (2021) Sovremennye predstavleniya ob etiopatogeneticheskikh i geneticheskikh osobennostyakh toksinov Clostridium perfringens [Modern ideas about the etiopathogenetic and genetic features of Clostridium perfringens toxins]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii, no 98(1), pp. 91-103. DOI: 10.36233/0372-9311-37.
5. Domotenko L.V., Podkopaev Ya.V., Kosilova I.S., Hramov M.V., Shepelin A.P. (2021) Pitatel'nye sredy dlya vyyavleniya i kul'tivirovaniya klostridij [Nutrient media for the detection and cultivation of clostridium]. Bakteriologiya, vol. 6, no 4, pp. 62-69. DOI: 10.20953/2500-1027-2021-4-62-69
6. Myaso pticy, subprodukty i polufabrikaty iz myasa pticy. Metody vyyavleniya i opredeleniya kolichestva sul'fitoreduciyushchih klostridij [Poultry meat, offal and semi-finished products from poultry meat. Methods for detecting and determining the amount of sulfite-reducing clostridium]: GOST 7702.2.6-2015. M.: Standartinform (2016).
7. Konservy. Prigotovlenie rastvorov reaktivov, krasok, indikatorov i pitatel'nyh sred, primenyaemyh v mikrobiologicheskom analize [Preserves. Preparation of solutions of reagents, paints, indicators and nutrient media used in microbiological analysis]: GOST 10444.1-84. M.: Standartinform (2010).
8. Metody kontrolya bakteriologicheskikh pitatel'nyh sred: metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.2316-08 [Methods of control of bacteriological nutrient media: methodological guidelines of the MUC 4.2.2316-08]. (2008) M.: Federal'nyj centr gigeny i epidemiologii Rospotrebnadzora.
9. Spravochnik. Laboratornye issledovaniya v veterinarii [Guide. Laboratory research in veterinary medicine]. Bakterial'nye infekcii / Pod red. B.I.Antonova. (1986). M.: Agropromizdat, pp. 48-52.
10. Kadra B, Guillou J.P., Popoff M., Bourlioux P. Typing of sheep clinical isolates and identification of enterotoxigenic Clostridium perfringens strains by classical methods and by polymerase chain reaction (PCR) // FEMS Immunol Med Microbiol. – 1999. – Vol.24 (Pt 3). – P. 259-266. doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01292.x.
11. Meer R.R., Songer J.G. Multiplex polymerase chain reaction assay for genotyping Clostridium perfringens // Am J Vet Res. – 1997. – Vol.58 (Pt 7). – P. 702-705. [PubMed] [Google Академия].
12. Yoo H.S., Lee S.U., Park K.Y., Park Y.H. Molecular typing and epidemiological survey of prevalence of Clostridium perfringens types by multiplex PCR // J Clin Microbiol. – 1997. – Vol.35 (Pt 1). – P. 228–232. doi: 10.1128/jcm.35.1.228-232.1997.
13. Gkiourtzidis K., Frey J., Bourtzi-Hatzopoulou E., Iliadis N., Sarris K. PCR detection and prevalence of alpha-, beta-, beta 2-, epsilon-, iota- and enterotoxin genes in Clostridium perfringens isolated from lambs with clostridial dysentery // Vet Microbiol. – 2001. – Vol.82 (Pt 1). – P. 39-43. doi: 10.1016/s0378-1135(01)00327-3.

14. Møller K., Ahrens P. Comparison of toxicity neutralization-, ELISA- and PCR tests for typing of *Clostridium perfringens* and detection of the enterotoxin gene by PCR // *Anaerobe*. – 1996. – Vol.2 (Pt 2). – P. 103-110.
15. Songer J.G., Meer R.R. Genotyping of *Clostridium perfringens* by polymerase chain reaction is a useful adjunct to diagnosis of clostridial enteric disease in animals // *Anaerobe*. – 1996. – Vol.2. – P. 197-203.
16. Silva R.O.S., Uzal F.A., Oliveira Jr.C.A., Lobato F.C.F. Clostridial Diseases of Animals // John Wiley & Sons, Ltd.; Hoboken, NJ, USA. Gangrene Gas (Malignant Edema). – 2016. – P. 243 – 254. DOI:10.1002/9781118728291.ch20
17. Pimenov N.V., Kolesnikova Yu.N. (2015) Etiologiya anaerobnoj enterotoksemii u molodnyaka krupnogo rogatogo skota [Etiology of anaerobic enterotoxemia in young cattle]. *Trudy Vserossijskogo soveta molodyh uchenyh i specialistov agrarnyh obrazovatel'nyh i nauchnyh uchrezhdenij*, pp. 175-178.
18. Terent'eva T.E., Glotov A.G., Glotova T.I., Koteneva S.V. (2016) Vidovoj spektr bakterij roda *Clostridium*, vydelennyh ot krupnogo rogatogo skota na molochnyh kompleksah [Species spectrum of bacteria of the genus *Clostridium* isolated from cattle in dairy complexes]. *Rossiiskij veterinarnyj zhurnal. Sel'skohozyajstvennye zhivotnye*, vol. 1, pp. 5-9.
19. Choi Y.K., Kang M.S., Yoo H.S., Lee D.Y., Lee H.C., Kim D.Y. *Clostridium perfringens* type A myonecrosis in a horse in Korea // *J. Vet. Med. Sci.* – 2003. – vol.65 (pt.11). – pp. 1245-1247. DOI: 10.1292/jvms.65.124
20. Glotova T.I., Terent'eva T.E., Glotov A.G. (2017) Vozbuditeli i vozrastnaya vospriimchivost' krupnogo rogatogo skota [Pathogens and age-related susceptibility of cattle]. *Sibirskij vestnik s.-h. nauki*, vol. 47 (pt.1), pp. 90-96.
21. Kapustin A.V., Laishevcev A.I., Sklyarov O.D., Abrosimova N.S. (2017) Razrabotka metoda kontrolya immunogennoj aktivnosti associirovannoj vakciny protiv klostridiozov krupnogo rogatogo skota [Development of a method for monitoring the immunogenic activity of an associated vaccine against bovine clostridiosis]. *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*, vol. 63, pp. 170-175. DOI: 10.18551/rjoas.2017-03.21
22. Kolesnikova Yu.N., Pimenov N.V., Kapustin A.V. (2016) Etiologiya anaerobnyh infekcij u krupnogo rogatogo skota i sravnitel'naya harakteristika vydelennyh shtammov klostridij [Etiology of anaerobic infections in cattle and comparative characteristics of isolated clostridium strains]. *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*, vol.8 (pt.56), pp. 39-48.

АҚБӨКЕНДЕРДЕН КЛОСТРИДИЯЛАРДЫ ОҚШАУЛАУ ЖӘНЕ АНЫҚТАУ

**С.К. Копеев , Ж.К. Кыдырбаев , Р.А. Рыстаева , К.А. Шораева ,
М.Д. Алмежанова* , А.А. Керимбаев , М.Б. Орынбаев **

«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС,
«QazBioPharm» ұлттық холдингі» АҚ,
Гвардейский қтк, Қазақстан
*m.almezhanova@biosafety.kz

Аннотация. 2010 және 2011 жылдардағы эпизоотия кезінде Батыс Қазақстан облысынан әкелінген ақбөкендердің патологиялық материалына аймақты эпизоотологиялық зерттеу және микробиологиялық зерттеу нәтижелері бойынша ақбөкендердің жаппай қырылуының себебі анықталды. Құлаған ақбөкеннің ішкі мүшелерінен алынған саусақ ізінен алынған жағындыларда негізінен субтерминалды орналасқан споралары бар грам-оң бактериялары табылды. Бактериологиялық қоректік орталарда интенсивті лайлану (ЕПС), біркелкі лайлану (Китта-Тароцци) мол газ түзілуімен, ұсақ, дөңгелек, тегіс, түссіз колониялар

(қанды агар) түріндегі бактерия колонияларының өсуі байқалады. Китта-Тароцци ортасындағы колонияларды микроскопиялағанда грам-оң, жуан, қысқа бактериялар анықталды. Бактериялық культураны жұқтырған ақ тышқандар 16-18 сағаттан кейін толыққандық пен ісіну белгілерімен өлді. Өлген тышқандардың ішкі мүшелерінен алынған саусақ ізінің жағындыларында ұштары дөңгелектелген грам-оң бактериялары табылды.

Зерттеулерге сүйене отырып, ақбөкеннің анаэробты клостридиоздан өлгендігі дәлелденген. Бөлінген бактериялардың (*Clostridium histolyticum* және *Clostridium perfringens*) түр сәйкестігі культуралардың биохимиялық, молекулалық және генетикалық қасиеттерін зерттеу нәтижелері бойынша анықталды.

Түйін сөздер: ақбөкен; эпизоотология; клостридия; микроскопия; анықтау; биохимиялық қасиеттері; ошақ; жұқпалы ауру; бактерия

ISOLATION AND IDENTIFICATION OF CLOSTRIDIUM FROM SAIGAS

S.K. Kopeyev^{id}, Zh.K. Kydyrbayev^{id}, R.A. Rystayeva^{id}, K.A. Shorayeva^{id},
M.D. Almezhanova*^{id}, A.A. Kerimbayev^{id}, M.B. Orynbayev^{id}

«Research Institute for Biological Safety Problems» LLP, JSC "National Holding
«QazBioPharm», Gvardeysky, Kazakhstan
*m.almezhanova@biosafety.kz

Annotation. Based on the results of an epizootological survey of the area and microbiological studies of pathological material from saigas brought from the West Kazakhstan region during the epizootics of 2010 and 2011, the cause of the mass death of saigas was established. Gram-positive bacteria with spores, located predominantly subterminally, were found in fingerprint smears from the internal organs of a fallen saiga. Bacteriological nutrient media show the growth of bacterial colonies in the form of intense turbidity (MPA), uniform turbidity (Kitt-Tarozzi) with abundant gas formation, colonies of small, round, smooth, colorless (blood agar). Microscopic examination of colonies on Kitt-Tarozzi medium revealed gram-positive, thick, short bacteria. White mice infected with the bacterial culture died after 16-18 hours with signs of plethora and edema. Gram-positive bacteria with rounded ends were found in fingerprint smears from the internal organs of dead mice.

Based on the research, it is argued that the saiga died from anaerobic clostridiosis. The species identity of the isolated bacteria (*Clostridium histolyticum* and *Clostridium perfringens*) was determined based on the results of studying the biochemical, molecular and genetic properties of the cultures.

Key words: saiga; epizootology; clostridium; microscopy; identification; biochemical properties; outbreak; infectious disease; bacterium.

ПОЛИФЕНОЛЫ: СТРУКТУРА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Е.В. Фокина 

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
Институт биомедицинских систем и биотехнологий,
Высшая школа биотехнологий и пищевых производств,
г. Санкт-Петербург, Россия
elizabeth_fox@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрены полифенольные соединения, их структура и биологическая активность, а также современные методы анализа полифенолов в плодах зизифуса *Zyzyphus jujuba* Mill нового селекционного сорта «Конфетный». Полифенолы обладают антиоксидантной, противовоспалительной и антимикробной активностью, что делает их перспективными для использования в пищевой и медицинской промышленности. Проведен обзор методов, таких как спектрофотометрия, хроматография и электрохимические методы, применяемых для качественного и количественного анализа полифенолов. Представленные результаты подчеркивают важность этих соединений для здоровья человека и их потенциал в создании функциональных продуктов питания и фармацевтических препаратов.

Ключевые слова: полифенолы; антиоксиданты; биологическая активность; хроматография; спектрофотометрия; растительное сырье; методы анализа.

Введение

Полифенолы представляют собой обширный класс природных соединений, содержащихся в растениях, и проявляют значительную биологическую активность. Эти вещества обладают антиоксидантными свойствами, что делает их важными в защите клеток от окислительного стресса и связанных с ним заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания и рак. Полифенолы также оказывают противовоспалительное и антимикробное действие, что позволяет использовать их в качестве активных ингредиентов в функциональных продуктах питания и фармацевтических препаратах.

Фрукты и овощи являются важным компонентом рациона человека, что обусловлено содержанием высоких уровней биологически активных компонентов и микроэлементов, благотворно влияющих на здоровье человека [1, 13]. Известно, что нутриенты фруктов и овощей, такие как клетчатка, полифенолы, изофлавоны, витамины А, В, С и Е (группа токоферолов), β-каротиноиды и другие проявляют антиоксидантные свойства [19, 20, 21]. Благодаря наличию биологически активных фитокомпонентов, употребление некоторых фруктов и овощей помогает контролировать физиологическое состояние (артериальное давление, уровень сахара в крови) [6, 10, 11, 15].

Фенольные соединения в растениях обычно содержатся в виде смеси близких по структуре веществ с молекулярной массой порядка 300–5000 и более [8]. Из-за большого разнообразия полифенолов и растений, в которых они содержатся, эти соединения разделяют в зависимости от источника происхождения, функции полифенолов и их химической структуры. Основные из них – флавоноиды, фенольные кислоты, стильбены и лигнаны [16].

Большинство полифенолов растворяются в воде и придают плодам характерный вяжущий вкус. В их основе лежат простые ароматические кислоты (галловая, коричная, кумариновая и другие), которые образуют полиэфиры с сахарами или сложные дипептидные

соединения [8]. При нагревании одни из них гидролизуются до более мелких растворимых осколков, другие, наоборот, уплотняются. Благодаря наличию большого количества спиртовых групп полифенолы могут вступать в необратимую связь с белками, образуя плотные нерастворимые конгломераты - оказывать дубящий эффект. Эти полифенолы образуют группу дубильных веществ или танинов [8].

Полифенолы проявляют антиоксидантную активность, благодаря чему они предотвращают окислительное повреждение, связанное со старением и дегенеративными заболеваниями. Установлено, что регулярное употребление растительных продуктов с высоким содержанием полифенолов, особенно флавоноидов, способствует снижению риска образования тромбов и бляшек, снижению кровяного давления и риска сердечных приступов [14]. Исследования показывают, что полифенолы помогают в профилактике и борьбе с сахарным диабетом 2 типа. Так, ресвератрол, кверцетин, катехины и антоцианы влияют на уровень глюкозы в крови, стимулируя ее поглощение тканями, повышая при этом чувствительность к инсулину.

Благодаря противовоспалительному и антиоксидантному действию полифенолы участвуют в регулировании биологических процессов, связанных с развитием рака [17]. Окислительный стресс увеличивает число повреждений ДНК, что приводит к потере контроля над делением клеток и увеличивает риск развития саркомы, меланомы, рака груди, легких, печени и предстательной железы [17].

Основными методами определения полифенолов благодаря наличию в их структуре легко окисляющихся гидроксильных, а также хромофорных групп являются спектроскопические, хроматографические, электрохимические и химические.

Однако, основными методами анализа реальных объектов, содержащих полифенольные соединения, являются хроматографические и химические. Значительно меньшее число работ посвящено определению полифенолов спектроскопическими методами [18].

Наиболее распространенным методом определения полифенолов в растительных и биологических объектах является обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым или электрохимическим детектированием.

В последние годы для идентификации фенолов, присутствующих в растительном сырье и продуктах питания, в основном используют метод высоко-эффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием или сочетание диодно-матричного и масс-спектрометрического детектирования с различными источниками ионизации. Последний метод особенно ценен при изучении ацилированных флавоноидных гликозидов, содержащихся в растениях, овощах, фруктах в малых количествах.

Хроматография с амперометрическим детектированием применяется для оценки антиоксидантной активности продуктов питания, напитков и лекарств. Большинство природных биологически активных фенолов способны окисляться на электроде, поэтому для их определения удобно использовать амперометрический детектор. Он позволяет устанавливать присутствие неизвестных соединений в сложных природных источниках фенолов, тогда как с помощью классических химических методов можно оценить лишь общую антиоксидантную активность образца или активность известного соединения [5].

Адсорбционную тонкослойную хроматографию используют для качественного и количественного определения индивидуальных катехинов. Как правило, в качестве неподвижной фазы используют силикагель.

Все полифенольные соединения принадлежат к высоко электродо-активным веществам, которые могут быть легко окислены из-за присутствия большого числа гидроксильных групп в их молекулах. Благодаря этому свойству они легко окисляются на электродах, в связи с чем, электрохимические методы широко применяются для их определения [7].

Амперометрический метод, позволяющий определять содержание всех антиоксидантов в пробе, был успешно применен для установления содержания природных антиоксидантов в пищевых продуктах, биологически активных добавках и винах.

В настоящее время метод капиллярного электрофореза используют как дополнительный к высокоэффективной жидкостной хроматографии при разделении и определении фенолов. Одним из распространенных способов обнаружения фенолов является кулонометрическое детектирование. В таком случае, в отличие от амперометрического определения, исследуемые соединения полностью окисляются [2].

В основе спектроскопических методов лежат реакции получения хромофоров (метод Фолина-Кокто, применение HCl-BuOH , ванилина и другие).

Однако данные методы не дают информации о количестве и структуре индивидуальных соединений. Среди существующих спектрофотометрических методов определения структурно схожих флавонолов на основе реакции окисления-восстановления следует выделить метод Фолина-Дениса, основанный на образовании голубых продуктов окисления фенольных соединений вольфрамовой кислотой в щелочной среде. Однако этот метод позволяет определять только сумму флавонолов и при использовании рекомендованных в методике соотношений компонентов реакции часто выпадает осадок, который приводит к получению заниженных результатов. Полифенолы имеют полосы поглощения в УФ-области, которые используют для определения их общего содержания.

Удобным и простым методом определения танинов является спектрофотометрический метод Фолина-Чокальтеу, основанный на окислительно-восстановительной реакции, в ходе которой восстанавливается фосфорно-молибденовая кислота. Определению танинов этим способом мешают присутствующие в настое восстанавливающие сахара, аскорбиновая кислота, белки и аминокислоты (цистеин и тирозин).

В последнее время нашли применение сорбционно-спектроскопические методы определения полифенольных соединений. Так разработаны методики твердофазного люминесцентного определения флавоноидов (кверцетина, рутина, морина) в растительном сырье и фармацевтических препаратах.

Известны методики для сорбционно-люминесцентного определения производных фенолкарбоновых кислот – пропилгаллатов пищевых и косметических масел и хлорогеновой кислоты в зернах кофе. Экспрессное твердофазное определение суммы полифенольных соединений в лекарственном растительном сырье является наиболее актуальной задачей в пищевой и фармацевтической промышленности [9]. Для анализа объектов со сложной матрицей целесообразно применять хроматографические и электрохимические методы.

Изучение полифенолов и разработка методов их анализа являются актуальными направлениями исследований в связи с потребностью в безопасных и эффективных природных компонентах для поддержания здоровья и профилактики заболеваний.

Материалы и методы

Определение полифенольных веществ в пересчете на дубильные вещества. Содержание полифенольных веществ в экстрактах определяли титриметрическим методом в соответствии с ГОСТ 24027.2–80 [3].

Приготовление 0.1 н. раствора марганцовокислого калия: 3,3 г марганцовокислого калия растворяли в 1000 см³ воды и кипятили в течение 10 минут. Колбу закрывали пробкой и оставляли на двое суток в темном месте, затем фильтровали через стеклянный фильтр.

Приготовление индиго сульфокислоты: 1 г индигокармина растворяли в 25 см³ концентрированной уксусной кислоты, затем прибавляли 25 см³ концентрированной серной кислоты и разбавляли дистиллированной водой до 1000 см³, осторожно приливая раствор в воду.

Приготовление водного раствора этилового спирта с массовой долей 70%: В цилиндр вместимостью 1000 см³ вносили 700 см³ этилового спирта. Объем доводили дистиллированной водой до 1000 см³.

*Приготовление навески из плодов *Ziziphus jujuba* сорта «Конфетный»*

Плоды промывали и отделяли косточку от мякоти, мякоть гомогенизировали до однородной массы.

*Приготовление водно-спиртового экстракта из плодов *Ziziphus jujuba* сорта «Конфетный»:*

В колбу вместимостью 100 см³ вносили навеску, с погрешностью не более 0.001 г, массой 1 г и 30 см³ водного раствора этилового спирта.

*УЗ-обработка экстрактов из плодов *Ziziphus jujuba* сорта «Конфетный»:*

Подготовленные водно-спиртовые экстракты из плодов *Ziziphus jujuba* сорта «Конфетный» обрабатывали в гомогенизаторе Scientz-IID (рисунок 5) в течение 10 минут с варьированием мощности ультразвука в диапазоне от 25 до 75 Вт.

Проведение испытания:

Испытание проводили в течение 7 суток. Пробы для проведения испытания отбирали каждые 12 часов.

В колбу 250 см³ отбирали 10 см³ водно-спиртового экстракта, добавляли 250 см³ воды, 10 см³ индиго сульфокислоты и титровали при постоянном помешивании 0.1 н. раствором калия марганцовокислого до золотисто-желтого окрашивания, сравнивая с окраской раствора контрольного испытания.

Для проведения контрольного испытания в колбу вместимостью 250 см³, наливали 210 см³ дистиллированной воды, добавляли 10 см³ индигосульфокислоты и титровали при постоянном помешивании 0.1 н. раствором марганцовокислого калия до золотисто-желтого окрашивания.

Обработка результатов:

Содержание дубильных веществ (X) в процентах в экстрактах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V-V_1) \cdot 0.004157 \cdot 250 \cdot 50 \cdot 100}{m \cdot 10 \cdot (100-W)}, \quad (1)$$

где

V – объем точно 0.1 н. раствора марганцовокислого калия, израсходованного на титрование извлечения, см³;

V₁ – объем точно 0.1 н. раствора марганцовокислого калия, израсходованного на титрование в контрольном анализе, см³;

0,004157 – количество дубильных веществ, соответствующее 1 см³ точно 0.1 н. раствора марганцовокислого калия (в пересчете на танин), г;

m – масса сырья, г;

W – потеря в массе при высушивании сырья, %;

250 – вместимость мерной колбы, см³;

10 – объем жидкого извлечения, взятого для титрования, см³.

Определение полифенольных веществ в пересчете на галловую кислоту.

Определение полифенольных веществ в перерасчете на галловую кислоту проводили в соответствии с ГОСТ Р 55488–2013 [4].

Приготовление водного раствора этилового спирта с массовой долей 70 %. В цилиндр, вместимостью 1000 см³, вносили 730 см³ этилового спирта. Объем раствора доводили дистиллированной водой по до 1000 см³.

*Приготовление водно-спиртового экстракта из плодов *Ziziphus jujuba* сорта «Конфетный»:*

В колбу вместимостью 100 см³ вносили навеску, с погрешностью не более 0,001 г, массой 1 г и 30 см³ водного раствора этилового спирта. Выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч.

Приготовление раствора натрия углекислого с массовой долей 20 %

В конической колбе вместимостью 750 см³ растворяли натрий углекислый безводный массой (100,00 ± 0,01) г в 400 см³ дистиллированной воды и доводили до кипения на электрической плитке. Охлаждали, фильтровали через бумажный складчатый фильтр в мерную колбу вместимостью 500 см³ и доводили объем до метки дистиллированной водой.

Приготовление основного раствора галловой кислоты с массовой концентрацией 5 мг/см³

В мерной колбе вместимостью 100 см³ растворяли галловую кислоту массой (0,500 ± 0,001) г в 10 см³ этилового спирта. Объем раствора в колбе доводили до метки дистиллированной водой, перемешивали.

Основной раствор хранили при температуре 4 °С в течение 14 сут.

Приготовление рабочих растворов галловой кислоты

В пять мерных колб вместимостью 100 см³ последовательно добавляли 1; 2; 3; 5; 10 см³ основного раствора галловой кислоты. Объем растворов в колбах доводили до метки дистиллированной водой, перемешивали. Массовая концентрация галловой кислоты составляла 0,05; 0,1; 0,15; 0,25; 0,5 мг/см³, соответственно.

Построение градуировочного графика

В шесть мерных колб вместимостью 50 см³ вносили по 1 см³ рабочих растворов галловой кислоты, и 10 см³ дистиллированной воды, в каждую колбу добавляли 4 см³ реактива Фолина-Чокальтеу, 6 см³ раствора натрия углекислого, перемешивали и доводили до метки дистиллированной водой. В шестую колбу - контрольный раствор, добавляли 1 см³ дистиллированной воды. Через 2 часа измеряли оптическую плотность растворов на спектрофотометре при длине волны 765 нм по отношению к контрольному раствору.

Для построения градуировочного графика использовали среднеарифметическое значение результатов трех измерений оптической плотности каждого рабочего раствора галловой кислоты. Строили градуировочный график, откладывая на оси ординат значение массовой концентрации галловой кислоты, а на оси абсцисс – оптическую плотность.

Обработка результатов

По градуировочному графику находили значение массовой концентрации галловой кислоты в экстракте (С), мг/см³.

Массовую концентрацию полифенолов Х, г/кг в экстрактах в пересчете на галловую кислоту, вычисляли по формуле

$$X = \frac{C \cdot 100 \cdot 50}{1 \cdot 1} \cdot 1000, \quad (2)$$

где С - массовая концентрация галловой кислоты, найденная по градуировочному графику, мг/см³;

100 - объем разведения, см³;

50 - объем разведения, см³;

1 - масса пробы прополиса, г;

1 - аликвота пробы, см³;

1000 - коэффициент пересчета г в кг.

Основными методами исследования являлись спектрофотометрия, хроматография и электрохимические методы. Спектрофотометрический анализ проводился с использованием реактива Фолина-Чокальтеу, что позволяет определять общее содержание полифенолов. Хроматографические методы включали высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), обеспечивающую разделение и идентификацию отдельных полифенольных соединений. Электрохимические методы использовались для оценки антиоксидантной активности полифенолов за счет их способности к окислению.

Результаты и обсуждение

На первом этапе работ определяли содержание полифенольных веществ в плодах зизифуса. Полифенольные вещества экстрагировали из плодов 70% спиртом. Экстрагирование вели в течение 7 сут. Ежедневно определяли уровень полифенолов в экстракте.

В ходе эксперимента изучали влияние ультразвука на экстракцию полифенолов. В работе использовали ультразвуковой гомогенизатор Scientz-III. Принцип действия прибора

основан на использование свойств ультразвуковых колебаний высокой интенсивности в водно-спиртовой среде. Обработка УЗ приводит к повышению температуры растительных тканей. Для выбора оптимальной мощности ультразвука гомогенат мякоти плодов с экстрагирующим веществом подвергали обработке УЗ с различной мощностью от 25 до 200 Вт.

Таблица 1 – Изменение температуры экстрактов под воздействие УЗ-обработки

Время обработки, мин	Мощность УЗ, Вт (номер группы)							
	25 (1х)	50 (2х)	75 (3х)	100 (4х)	125 (5х)	150 (6х)	175 (7х)	200 (8х)
0	16,8	16,8	16,8	16,8	16,8	16,8	16,8	16,8
1	16,8	16,8	16,8	16,8	17,1	17,1	17,5	17,5
2	16,8	16,8	16,8	16,8	17,3	17,5	17,8	18,5
3	16,8	16,8	17,0	17,0	17,4	17,8	18,7	19,6
4	16,8	16,8	17,0	17,1	17,5	18,1	19,4	20,4
5	16,8	16,8	17,0	17,3	17,7	18,5	20,1	21,9
6	16,8	17,0	17,0	17,4	17,8	18,9	20,8	22,7
7	16,8	17,0	17,0	17,5	18,1	19,3	21,9	23,8
8	16,8	17,0	17,3	17,7	18,3	19,6	22,9	25
9	16,8	17,0	17,3	17,7	18,4	19,9	23,4	25,5
10	16,8	17,0	17,3	17,7	18,4	20,1	24	26,5

Апостериорный тест Тьюки-Крамера показал, что средние значения следующих пар значительно отличаются: x1-x7, x1-x8, x2-x7, x2-x8, x3-x7, x3-x8, x4-x7, x4-x8, x5-x7, x5-x8, x6-x8 (таблица 2), что свидетельствует о существенном повышении температуры экстракта при использовании для обработки УЗ мощностью 175 и 200 Вт. Однако, для групп 4-6 значение Q близко к критическому значению (таблица 3). В связи с этим в дальнейших исследованиях для дополнительной обработки экстрактов были выбраны три значения мощности УЗ.

Таблица 2 – Определение влияния мощности УЗ на температуру экстракта. Тест Тьюки-Крамера ($\alpha=0,05$, $n=10$)

Паpa	Difference	Critical Mean	p-value
x1-x2	0.1	2.0048	1
x1-x3	0.25	2.0048	0.9999
x1-x4	0.5	2.0048	0.9937
x1-x5	1	2.0048	0.7736
x1-x6	1.88	2.0048	0.082
x1-x7	3.85	2.0048	0.000002016
x1-x8	5.34	2.0048	6.246e-11
x2-x3	0.15	2.0048	1
x2-x4	0.4	2.0048	0.9984
x2-x5	0.9	2.0048	0.8537
x2-x6	1.78	2.0048	0.1186
x2-x7	3.75	2.0048	0.000003795
x2-x8	5.24	2.0048	1.674e-10
x3-x4	0.25	2.0048	0.9999
x3-x5	0.75	2.0048	0.9384
x3-x6	1.63	2.0048	0.1966

x3-x7	3.6	2.0048	0.000009694
x3-x8	5.09	2.0048	5.39e-10
x4-x5	0.5	2.0048	0.9937
x4-x6	1.38	2.0048	0.3947
x4-x7	3.35	2.0048	0.00004472
x4-x8	4.84	2.0048	3.064e-9
x5-x6	0.88	2.0048	0.8675
x5-x7	2.85	2.0048	0.0008066
x5-x8	4.34	2.0048	8.493e-8
x6-x7	1.97	2.0048	0.05761
x6-x8	3.46	2.0048	0.00002295
x7-x8	1.49	2.0048	0.2973

В процессе экстракции гомогенизированные плоды в водно-спиртовом растворе обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут с использованием трех режимов мощности 25 Вт, 50 Вт и 75 Вт. Соотношение массы плодов и экстрагента устанавливалось одинаковое для всех исследуемых образцов – 1:30.

Содержание полифенолов определяли в пересчете на дубильные вещества (рисунок 1) и галловую кислоту (рисунок 4).

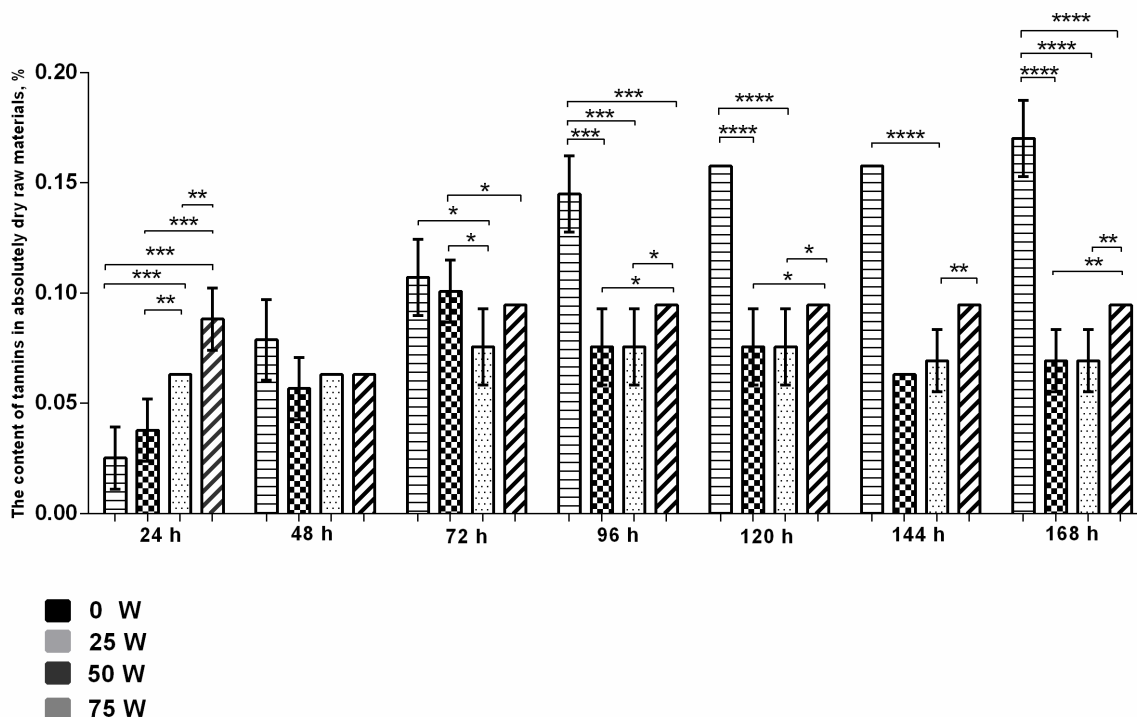


Рисунок 1 – Влияние УЗ-обработки на экстрагирование полифенольных веществ из плодов *Ziziphus jujuba* Mill

Как видно из рисунка 6, полифенольные соединения хорошо экстрагируются 70 % спиртом и к 7 сут их содержание (в пересчете на дубильные вещества) в экстракте достигает до 170 мкг/100 г (таблица 3). Содержание полифенолов в экстрактах после обработки ультразвуком почти в два раза ниже (таблица 3). При этом следует отметить, что максимальный выход полифенолов из растительной ткани, обработанной ультразвуком, достиг своего максимума уже на 3 сут вне зависимости от мощности УЗ.

Анализ полученных результатов показал, что обработка ультразвуком в процессе экстракции влияет на выход полифенольных соединений при пересчете на дубильные вещества (рисунок 1, таблица 4). Если через 24 часа обработка УЗ приводила к увеличению

выхода полифенолов, то уже через 96 часов можно наблюдать обратный эффект – выход полифенолов существенно ниже после обработки УЗ не зависимо от используемой мощности. Вероятно, дубильные вещества разрушаются под воздействием ультразвука.

Таблица 3 – Результаты количественного определения полифенолов в пересчете на дубильные вещества

Обработка УЗ	Время экстрагирования, ч	Содержание полифенолов, %	Метрологические данные			
			$\bar{X}$	$S_{\bar{X}}$	$\Delta \bar{X},$ $\alpha=0,05$	$\varepsilon, \%$
Без УЗ	24	0,025	0,025	0,014	0,012	25,0
	48	0,076	0,076	0,017	0,015	10,2
	72	0,107	0,107	0,017	0,015	7,2
	96	0,145	0,145	0,017	0,015	5,3
	120	0,158	0,158	0,000	-	0,0
	144	0,158	0,158	0,000	-	0,0
	168	0,170	0,170	0,017	0,015	4,5
25 Вт	24	0,038	0,038	0,014	0,012	16,7
	48	0,057	0,057	0,014	0,012	11,1
	72	0,101	0,101	0,014	0,012	6,3
	96	0,076	0,076	0,017	0,015	10,2
	120	0,076	0,076	0,017	0,015	10,2
	144	0,063	0,063	0,000	-	0,0
	168	0,069	0,069	0,014	0,012	9,1
50 Вт	24	0,063	0,063	0,000	-	0,0
	48	0,063	0,063	0,000	-	0,0
	72	0,076	0,076	0,017	0,015	10,2
	96	0,076	0,076	0,017	0,015	10,2
	120	0,076	0,076	0,017	0,015	10,2
	144	0,069	0,069	0,014	0,012	9,1
	168	0,069	0,069	0,014	0,012	9,1
75 Вт	24	0,088	0,088	0,014	0,012	7,1
	48	0,063	0,063	0,000	-	0,0
	72	0,095	0,095	0,000	-	0,0
	96	0,095	0,095	0,000	-	0,0
	120	0,095	0,095	0,000	-	0,0
	144	0,095	0,095	0,000	-	0,0
	168	0,095	0,095	0,000	-	0,0

Таблица 4 – Определение влияния обработки УЗ на выход полифенолов (однофакторный ANOVA тест)

Extraction time, h	Source	DF	Sum of Square	Mean Square	F	P-value	F crit, $\alpha=0,05$	Significant?
24	Between groups	3	0,01172	0,003906	26,2	0,000002049	3,2	Yes
	Within groups	16	0,002383	0,000149				
	Total	19	0,0141	0,000742				
48	Between groups	3	0,000149	4,97E-05	0,1	0,9484	3,2	No
	Within groups	16	0,006752	0,000422				
	Total	19	0,006901	0,000363				
72	Between groups	3	0,00278	0,000927	4,7	0,01583	3,2	Yes
	Within groups	16	0,003177	0,000199				
	Total	19	0,005957	0,000314				
96	Between groups	3	0,01609	0,005362	24	0,00000365	3,2	Yes
	Within groups	16	0,003575	0,000223				
	Total	19	0,01966	0,001035				
120	Between groups	3	0,02264	0,007546	50,7	2.162e-8	3,2	Yes
	Within groups	16	0,002383	0,000149				
	Total	19	0,02502	0,001317				
144	Between groups	3	0,02795	0,009317	187,7	1.121e-12	3,2	Yes
	Within groups	16	0,000794	4,97E-05				
	Total	19	0,02874	0,001513				
168	Between groups	3	0,03416	0,01139	65,5	3.322e-9	3,2	Yes
	Within groups	16	0,00278	0,000174				
	Total	19	0,03694	0,001944				

Полифенолы в плодах зизифуса были также определены спектрофотометрическим методом в пересчете на галловую кислоту. Для расчета содержания полифенолов использовали градуировочный график (рисунок 2).

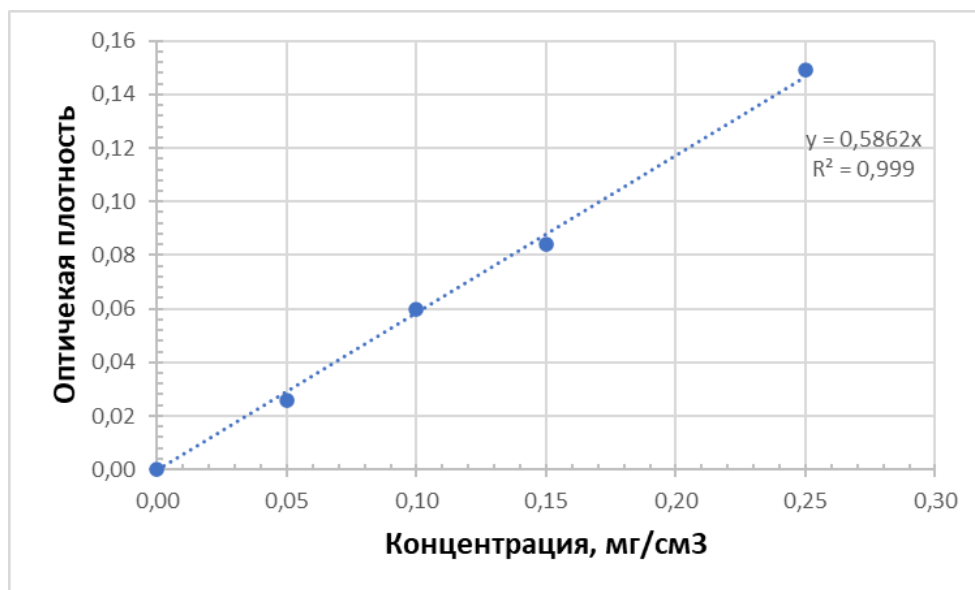


Рисунок 2 – Градуировочный график для определения полифенольных веществ по галловой кислоте

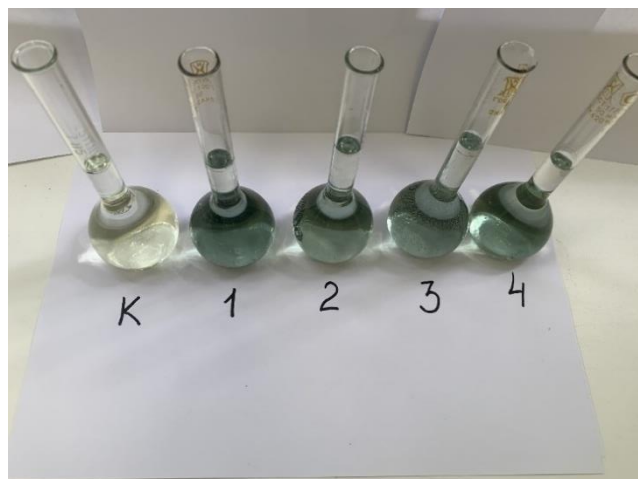
Экстракцию полифенолов проводили в течение 24 часов спиртовым раствором с обработкой УЗ и без нее. Учет результатов проводили путем измерения оптической плотности растворов (рисунок 3) при длине волны 765 нм используя спектрофотометр SHIMADZU UV-1280.

Содержание фенольных кислот в плодах зизифуса достигало 20 г/кг (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты количественного определения полифенолов в пересчете на галловую кислоту

Обработка УЗ, Вт	Содержание полифенолов, г/кг	Метрологические данные			
		$\bar{X}$	$S_{\bar{X}}$	$\Delta\bar{X}, \alpha=0,05$	$\varepsilon, \%$
0	5,97	5,97	1,48	1,67	14,3
25	9,38	9,38	3,91	4,42	24,1
50	9,38	9,38	1,48	1,67	9,1
75	20,47	20,47	0,00	-	0,0

Результаты (рисунок 4) показали, что обработка УЗ увеличивала выход полифенольных веществ.



К – контроль, 1 – Проба без УЗ-обработки, 2 – УЗ-обработка с мощностью 25 Вт, 3 – УЗ-обработка с мощностью 50 Вт, 4 – УЗ-обработка с мощностью 75 Вт.

Рисунок 3 – Образцы экстрактов полифенольных веществ после обработки реактивом Фолина – Чокальтеу

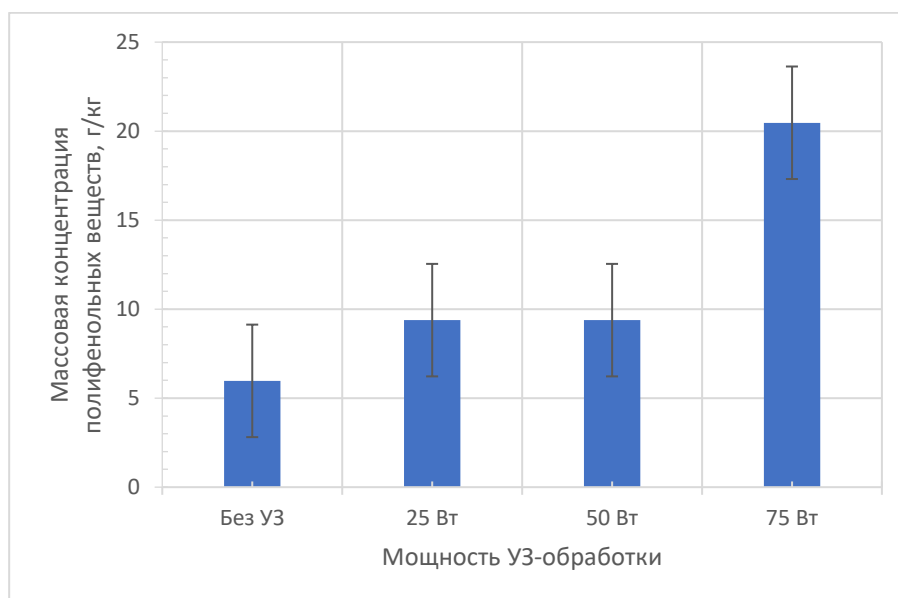


Рисунок 4 - Содержание полифенолов в плодах *Ziziphus jujuba* Mill в пересчёте на галловую кислоту

Таким образом, при экстрагировании полифенолов спиртовыми растворами методом мацерации в течение 24 часа дополнительная обработка УЗ приводит к увеличению выхода полифенолов. Максимальный выход полифенолов через 24 часа отмечен при обработке УЗ мощностью 75 Вт. При пересчете на дубильные вещества выход составил 0,88, тогда как при пересчете на галловую кислоту – 20,47 г/кг.

Результаты анализа подтверждают значимость полифенолов как биоактивных соединений с высоким потенциалом для применения в медицине и пищевой промышленности. Антиоксидантная активность полифенолов способствует защите клеток от повреждений, вызванных свободными радикалами, что играет важную роль в профилактике хронических заболеваний. Применение различных методов анализа, таких как ВЭЖХ и спектрофотометрия, обеспечивает точное определение и идентификацию полифенольных соединений, что важно для стандартизации функциональных продуктов на их основе.

Заключение

Установлено содержание полифенолов в мякоти плодов зизифуса настоящего сорта «Конфетный». Выход полифенольных соединений зависит от метода экстрагирования. Обработка образцов УЗ обеспечивает увеличение выхода при экстрагировании в течение 24 часа как минимум в 3 раза. Содержание полифенолов в экстрактах через 24 часа в пересчете на дубильные вещества составило $0,25 \pm 0,12$ без УЗ-обработки и $0,88 \pm 0,12$ г/кг при обработке ультразвуком 75 Вт; в пересчете на галловую кислоту, соответственно $5,97 \pm 1,67$ и $20,47 \pm 0,00$ г/кг.

Результаты изучения процесса экстрагирования полифенольных веществ из плодов *Ziziphus jujuba* Mill методом мацерации показали, что УЗ-обработка влияет на выход полифенольных соединений в экстракты. Максимальное содержание полифенолов в экстрактах достигается на 3 сутки.

Полифенолы представляют собой важный класс биоактивных соединений с антиоксидантной, противовоспалительной и антимикробной активностью. Применение современных методов анализа позволяет эффективно определять их содержание и активность, что открывает перспективы для создания функциональных продуктов питания и фармацевтических препаратов на основе полифенолов.

Литература

1. Блинникова О. М., Елисеева Л. Г. Ягоды жимолости-ценное сырье для функциональных пищевых продуктов // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85. – №. S2. – С. 182-182.
2. Будников Г.К., Зиятдинова Г.К. Антиоксиданты как объекты биоаналитической химии // Журнал аналитической химии. – 2005. – Т. 60, № 7. – С. 678 – 691.
3. ГОСТ 24027.2–80. Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирного масла. – Введен 01.01.1981. – М.: Изд-во стандартов, 1981. – 10 с.
4. ГОСТ Р 55488–2013. Прополис. Метод определения полифенолов. - Введен 2015-01-01. – М.: Стандартинформ, 2020. – 9 с.
5. Иванкин А.Н., Неклюдов А.Д., Бердутина А.В. Об экологической безопасности пищевых продуктов // Экологические системы и приборы. – 2001. – № 8. – С. 39 –44.
6. Муромцева Г. А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – №. 6. – С. 4-11.
7. Фильчакова Н.Н., Фильчакова С.А., Тамбовцев Ю.Н. Проблемы безопасности пищевых продуктов // Экологические системы и приборы. – 2001. – № 8. – С. 37 – 39.
8. Энциклопедия питания. Том 5. Биологически активные добавки: справочное издание / Е. В. Новикова, Е. С. Балабай, А. А. Берестовая [и др.]; под общ. ред. А. И. Черевко, В. М. Михайлов, Р. Ю. Павлюк. – Москва: КноРус, 2022. – 380 с. – ISBN 978-5-406-10221-3. – URL: <https://book.ru/book/944715>. Дата обращения: 21.05.2023.
9. Яшин А.Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках // Российский химический журнал. – 2008. – Т. LII, № 2. – С. 130 – 135.
10. Díaz G., Lengele L., Sourdet S., Soriano G., de Souto Barreto P. Nutrients and amyloid β status in the brain: A narrative review. // Ageing research reviews. – 2022. – Vol. 81. – P. 101728. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101728>
11. Duthie S. J., Duthie G. G., Russell W. R., Kyle J. A. M., Macdiarmid J. I., Rungapamestry V., Stephen S., Megias-Baeza C., Kaniewska J. J., Shaw L., Milne L., Bremner D., Ross K., Morrice P., Pirie L. P., Horgan G., Bestwick C. S. Effect of increasing fruit and vegetable intake by dietary intervention on nutritional biomarkers and attitudes to dietary change: a randomised trial. // European journal of nutrition. – 2018. – Vol. 57(5). – P. 1855–1872. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1469-0>

12. Guasch-Ferré M., Merino J., Sun Q., Fitó M., Salas-Salvadó J. Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. – Article ID 6723931. <https://doi.org/10.1155/2017/6723931>
13. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79. – P. 727-747.
14. Nicholson S.K., Tucker G.A., Brameld J.M. Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. // *Proc Nutr Soc.* – 2008. – Vol. 67(1). – P. 42-47. doi: 10.1017/S0029665108006009.
15. Pallazola V. A., Davis D. M., Whelton S. P., Cardoso R., Latina J. M., Michos E. D., Sarkar S., Blumenthal R. S., Arnett D. K., Stone N. J., Welty F. K. A Clinician's Guide to Healthy Eating for Cardiovascular Disease Prevention. Mayo Clinic proceedings. // *Innovations, quality & outcomes*. – 2019. – Vol. 3(3). – P. 251–267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.05.001>
16. Pandey K.B., Rizvi S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2009. – Vol. 2(5). – P. 270-278. doi: 10.4161/oxim.2.5.9498.
17. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? // *Free Radic Biol Med.* – 2010. – Vol. 49(11). – P.1603-1616. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
18. Roginsky V., Lissi E.A. Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food // *Food Chemistry*. – 2005. – Vol. 92. – P. 235 – 254.
19. Sreeramulu D., Reddy C. V., Chauhan A., Balakrishna N., Raghunath M. Natural antioxidant activity of commonly consumed plant foods in India: effect of domestic processing. // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2013. – P. 369479. <https://doi.org/10.1155/2013/369479>
20. Szerszunowicz I., Kłobukowski, J. Characteristics of Potential Protein Nutraceuticals of Plant Origin with Antioxidant Activity. // *Molecules* (Basel, Switzerland). – 2020. – Vol. – 25(7). – P. 1621. <https://doi.org/10.3390/molecules25071621>
21. Xavier A. A., Pérez-Gálvez A. Carotenoids as a Source of Antioxidants in the Diet. // *Sub-cellular biochemistry*. – 2016. – Vol. 79. – P. 359–375. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39126-7_14

References

1. Blinnikova, O. M., & Eliseeva, L. G. (2016). Honeysuckle berries as valuable raw materials for functional food products. *Voprosy Pitaniia*, 85(S2), 182-182.
2. Budnikov, G. K., & Ziyatdinova, G. K. (2005). Antioxidants as objects of bioanalytical chemistry. *Journal of Analytical Chemistry*, 60(7), 678-691.
3. GOST 24027.2–80. (1981). Raw medicinal plant materials. Methods for determining moisture, ash content, extractive, tannins, and essential oil. Moscow: Publishing House of Standards.
4. GOST R 55488–2013. (2020). Propolis. Method for determining polyphenols. Moscow: Standartinform.
5. Ivankin, A. N., Neklyudov, A. D., & Berdutina, A. V. (2001). On environmental safety of food products. *Ecological Systems and Devices*, (8), 39-44.
6. Muromtseva, G. A., et al. (2014). Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 13(6), 4-11.
7. Filchakova, N. N., Filchakova, S. A., & Tambovtsev, Y. N. (2001). Problems of food safety. *Ecological Systems and Devices*, (8), 37-39.
8. Novikova, E. V., Balabay, E. S., Berestovaya, A. A., et al. (2022). Encyclopedia of Nutrition. Volume 5. Dietary Supplements. Moscow: Knorus. URL: <https://book.ru/book/944715>. Accessed on: 21.05.2023.
9. Yashin, A. Y. (2008). Injection-flow system with amperometric detector for selective

determination of antioxidants in food products and beverages. *Russian Journal of Chemistry*, LII(2), 130-135.

10. Díaz, G., Lengele, L., Sourdet, S., Soriano, G., & de Souto Barreto, P. (2022). Nutrients and amyloid β status in the brain: A narrative review. *Ageing Research Reviews*, 81, 101728. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101728>

11. Duthie, S. J., Duthie, G. G., Russell, W. R., Kyle, J. A. M., Macdiarmid, J. I., Rungapamestry, V., Stephen, S., Megias-Baeza, C., Kaniewska, J. J., Shaw, L., Milne, L., Bremner, D., Ross, K., Morrice, P., Pirie, L. P., Horgan, G., & Bestwick, C. S. (2018). Effect of increasing fruit and vegetable intake by dietary intervention on nutritional biomarkers and attitudes to dietary change: A randomized trial. *European Journal of Nutrition*, 57(5), 1855–1872. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1469-0>

12. Guasch-Ferré, M., Merino, J., Sun, Q., Fitó, M., & Salas-Salvadó, J. (2017). Dietary polyphenols, Mediterranean diet, prediabetes, and type 2 diabetes: A narrative review of the evidence. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 6723931. <https://doi.org/10.1155/2017/6723931>

13. Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79, 727-747.

14. Nicholson, S. K., Tucker, G. A., & Brameld, J. M. (2008). Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(1), 42-47. <https://doi.org/10.1017/S0029665108006009>

15. Pallazola, V. A., Davis, D. M., Whelton, S. P., Cardoso, R., Latina, J. M., Michos, E. D., Sarkar, S., Blumenthal, R. S., Arnett, D. K., Stone, N. J., & Welty, F. K. (2019). A clinician's guide to healthy eating for cardiovascular disease prevention. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 3(3), 251–267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.05.001>

16. Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), 270-278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>

17. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, 49(11), 1603-1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>

18. Roginsky, V., & Lissi, E. A. (2005). Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food. *Food Chemistry*, 92, 235-254.

19. Sreeramulu, D., Reddy, C. V., Chauhan, A., Balakrishna, N., & Raghunath, M. (2013). Natural antioxidant activity of commonly consumed plant foods in India: effect of domestic processing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 369479. <https://doi.org/10.1155/2013/369479>

20. Szerszunowicz, I., & Kłobukowski, J. (2020). Characteristics of potential protein nutraceuticals of plant origin with antioxidant activity. *Molecules*, 25(7), 1621. <https://doi.org/10.3390/molecules25071621>

21. Xavier, A. A., & Pérez-Gálvez, A. (2016). Carotenoids as a source of antioxidants in the diet. *Sub-cellular Biochemistry*, 79, 359-375. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39126-7_14

ПОЛИФЕНОЛДАР: ҚҰРЫЛЫМЫ, БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ ЖӘНЕ ТАЛДАУ ӘДІСТЕРІ

Е.В. Фокина 

Ұлы Петр Санкт-Петербург политехникалық университеті,
Биомедициналық жүйелер және биотехнологиялар институты,
Биотехнология және тамақ өндірісі жоғары мектебі,
Санкт-Петербург қ., Ресей
elizabeth_fox@mail.ru

Аннотация. Мақалада полифенолды қосылыстар, олардың құрылымы мен биологиялық белсенділігі, сондай-ақ жаңа селекциялық «Кэмпитті» сортының *Zyzyphus jujuba* Mill жемістеріндегі полифенолдарды талдаудың заманауи әдістері қарастырылған. Полифенолдар антиоксиданттық, қабынуға қарсы және микробқа қарсы белсенділікке ие, бұл оларды тамақ және медицина өнеркәсібінде қолдануға перспективалы етеді. Полифенолдарды сапалық және сандық талдау үшін қолданылатын спектрофотометрия, хроматография және электрохимиялық әдістер сияқты талдау тәсілдеріне шолу жасалған. Ұсынылған нәтижелер бұл қосылыстардың адам денсаулығы үшін маңыздылығын және функционалды тағамдар мен фармацевтикалық препараттарды жасау әлеуетін атап көрсетеді.

Түйін сөздер: полифенолдар; антиоксиданттар; биологиялық белсенділік; хроматография; спектрофотометрия; өсімдік шикізаты; талдау әдістері.

POLYPHENOLS: STRUCTURE, BIOLOGICAL ACTIVITY, AND ANALYTICAL METHODS

Y.V. Fokina 

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University,
Institute of Biomedical Systems and Biotechnology,
Higher School of Biotechnology and Food Production, St. Petersburg, Russia
elizabeth_fox@mail.r

Abstract. This article examines polyphenolic compounds, their structure and biological activity, as well as modern methods for analyzing polyphenols in the fruits of a new cultivated variety of jujube *Zyzyphus jujuba* Mill called “Konfetny” (“Candy”). Polyphenols possess antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties, making them promising for use in the food and pharmaceutical industries. The article reviews analytical techniques such as spectrophotometry, chromatography, and electrochemical methods used for the qualitative and quantitative analysis of polyphenols. The presented findings highlight the importance of these compounds for human health and their potential in the development of functional foods and pharmaceutical products.

Keywords: polyphenols; antioxidants; biological activity; chromatography; spectrophotometry; plant raw materials; analytical methods.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА

К.Б.Бисенбаева*^{ID}, Б.Ш.Мырзахметова^{ID}, Г.А.Жаппарова, А.С. Тойтанова^{ID}
Т.М.Тленчиева^{ID}, Л.Б. Кутумбетов^{ID}

ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»,
Национальный холдинг «QazBioPharm»,
пгт Гвардейский, Казахстан
*k.bissenbayeva@biosafety.kz

Аннотация. Лихорадка Западного Нила природно – очаговая трансмиссивная вирусная инфекция, которая характеризуется лихорадочно – интоксикационным синдромом и частым поражением центральной нервной системы. Болезнь была названа так, потому что основным проявлением была «лихорадочность» и он впервые был обнаружен в округе Западного Нила. В данной статье описаны эпизоотологические и эпидемиологические аспекты Лихорадки Западного Нила в Казахстане и по Европе. Он считается одним из арбовирусных инфекции, который относится к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Переносчиками возбудителя Лихорадки Западного Нила являются комары рода *Culex* и некоторые виды птиц как вороны. Комары кусают и инфицируют здоровых птиц, животных и человека. От животных могут заразиться люди. Осложнения данного заболевания может привести к менингиту у людей, параличу мышц и даже смерти у животных и птиц.

В настоящее время лицензионных вакцин от болезни ЛЗН не существует для людей, имеются эффективные вакцины для лошадей. В целях профилактики заражения во время отдыха на природе вокруг озер, рек и других мест необходимо пользоваться кремами от комаров или носить защитную одежду.

Ключевые слова: Лихорадка Западного Нила; возбудитель; эпидемическая ситуация; заболеваемость населения; носитель; переносчик; профилактические мероприятия.

Введение

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) – зоонозная природно очаговая арбовирусная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи, вызываемое арбовирусом рода *Flaviviridae*, характеризующееся лихорадкой, серозным воспалением мозговых оболочек (крайне редко – менингоэнцефалитом), системным поражением слизистых оболочек, лимфоаденопатией и, реже, сыпью [1].

ЛЗН известен с 1937 г. после вспышки острого лихорадочного (гриппоподобного) заболевания в странах Африки, во второй половине XX в. распространилась на Ближнем Востоке, в Южной Азии, а затем в Европе [2]. Вирус Западного Нила (ВЗН) впервые был изолирован при массовом обследовании на носительство вируса желтой лихорадки у больной женщины с лихорадочным заболеванием сопровождавшимся сонливостью. Через три месяца у нее в крови были обнаружены антитела против выделенного вируса ЛЗН [3].

В 1953 г. Вирус был выявлен у птиц (ворон и голубеобразных) в районе дельты Нила, однако в 1997 г. ВЗН не рассматривался в качестве патогенного для птиц. С признаками энцефалита и паралича в Израиле пало разные виды птиц от более вирулентного штамма [4]. Инфекции людей, обусловленные ВЗН, регистрируются во многих странах мира на протяжении более чем 50 лет [5].

В середине 1990-х гг. произошло значительное изменение эпидемиологической ситуации по ЛЗН, связанное с экстенсивным и интенсивным характером ее проявлений в мире. Относительно крупные вспышки ЛЗН с тяжелой неврологической симптоматикой и летальными исходами отмечены в Северной и Восточной Африке (Алжир – в 1994 и 1997 г.,

Марокко и Тунис – в 1996 г., Судан – в 2002 г.), на Ближнем Востоке (Израиль, 2000 г.), в странах Европы (1996 г. – Румыния, 1999 г. – Россия) [6 - 7].

В 1999 г. возбудитель ЛЗН впервые достиг Западного полушария, вызвав вспышку менингоэнцефалита в США. Всего за три года ЛЗН охватила всю территорию США, а в дальнейшем приграничные районы Канады и Мексики, страны Центральной и Южной Америки [8, 9]. Самые крупные вспышки болезни происходили в Израиле, Греции, Румынии, России и США через места вспышек пролегают крупные миграционные пути птиц. Первоначально ВЗН был распространен в Африке, некоторых частях Европы, на Ближнем Востоке, в Западной Азии и Австралии. После его интродукции в 1999 г. в США вирус распространился и в настоящее время широко укоренился на территории от Канады до Венесуэлы [10].

В настоящее время ЛЗН широко распространено в Африке, Азии, в странах Средиземноморья (Израиль, Египет, Франция). Описаны природные очаги заболевания в Армении, Туркмении, Таджикистане, Азербайджане, Казахстане, Молдавии, Украине, Белоруссии [11].

Вспышка ЛЗН в США (1999-2010 гг.) показала, что ввоз и закрепление трансмиссивных патогенных микроорганизмов за пределами их нынешней среды обитания представляют серьезную опасность для мира [12]. Западно – Казахстанская область граничит с территорией России, где имеются природные вспышки и ЛЗН периодически регистрируются заболевания. В последнее десятилетие в Ростовской области постоянно регистрируются случаи этого заболевания. В 2010 г. зарегистрирована самая крупная с 2000 г. вспышка ЛЗН - 78 случаев [13]. В 2010 г. в Западно - Казахстанской области нашей страны у людей было обнаружено наличие специфических антител к вирусу, а в 2011 г. на территориях Жанибекского и Бокейординского районов из восьми проб четырех видов комаров было выявлено РНК к возбудителю ЛЗН. Повторные исследования подтвердили наличие специфических антител к возбудителю ЛЗН у части населения Жанибекского района [14].

Цель исследования – обобщение данных о эпизоотологических и эпидемиологических аспектах возбудителя ЛЗН.

Эпидемиология

Основным резервуаром возбудителя ЛЗН являются птицы. Вирус передается главным образом через укусы инфицированных комаров, которые заражаются вирусом при питании инфицированными птицами [15].

Комары являются основными переносчиками, которые распространяют вирус от зараженной птицы к другим птицам и животным. Поэтому, существует цикл передачи вируса от птицы к птице посредством укусов комаров, и при каждом цикле он усиливается. Некоторые виды птиц более восприимчивы к вирусу, чем другие, особенно семейство ворон (corvidae) [16]. Заражение других животных (например, лошадей, а также людей) является второстепенным в цикле птиц, поскольку у большинства млекопитающих в кровотоке не вырабатывается достаточно вируса, чтобы распространить болезнь. Наиболее важным фактором риска заражения ЛЗН для человека является контакт с инфицированными комарами. В Румынии риск заражения ЛЗН был выше среди людей, у которых в домах были комары, а также в затопленных подвалах [17].

Анализ мест возникновения случаев заболевания во время вспышки 1999 г. в Нью-Йорке показал, что случаи были сгруппированы в районе с более высоким растительным покровом, что указывает на благоприятную среду обитания комаров [18].

Имеются множество литературных источников о путях заражения вирусом, не связанные с воздействием комаров, к которым относится переливание крови или донорство органов, заражение матери во время беременности или грудного вскармливания, а также профессиональное воздействие вируса [19].

В 2002 году впервые была зарегистрирована передача вируса через грудное молоко. 40-летняя женщина была заражена при переливании крови вскоре после рождения здорового ребенка. Нуклеиновая кислота вируса была обнаружена в ее грудном молоке, а антитела к

иммуноглобулину (Ig) М были обнаружены у ее ребенка, который остался здоровым. Других случаев возможной передачи вируса через грудное молоко не зарегистрировано. Передача вируса при переливании крови была впервые зарегистрирована во время эпидемии ЛЗН в Северной Америке в 2002 году [20].

В июне 2003 года агентства по сбору крови в США и Канаде усилили процедуру отсрочки донорства и начали проверять донорскую кровь с помощью экспериментальных тестов амплификации нуклеиновых кислот. В течение 2003 и 2004 годов было выявлено более 1000 доноров крови, потенциально зараженных вирусом, и соответствующие компоненты крови были секвестрированы. Тем не менее, в 2003 г. было зарегистрировано 6 случаев, вызванных переливанием крови, и по крайней мере 1 - в 2004 г., что указывает на то, что инфекционные компоненты крови с низкими концентрациями вируса ЛЗН могут избежать текущих скрининговых тестов [21].

Передача вируса при трансплантации органов также была впервые описана во время эпидемии 2002 года [22]. Пациенты с хронической иммуносупрессией, перенесшие трансплантацию органов, по-видимому, имеют повышенный риск тяжелого заболевания ЛЗН даже после заражения комарами [23]. Цикл передачи возбудителя ЛЗН показана на рисунке 1.

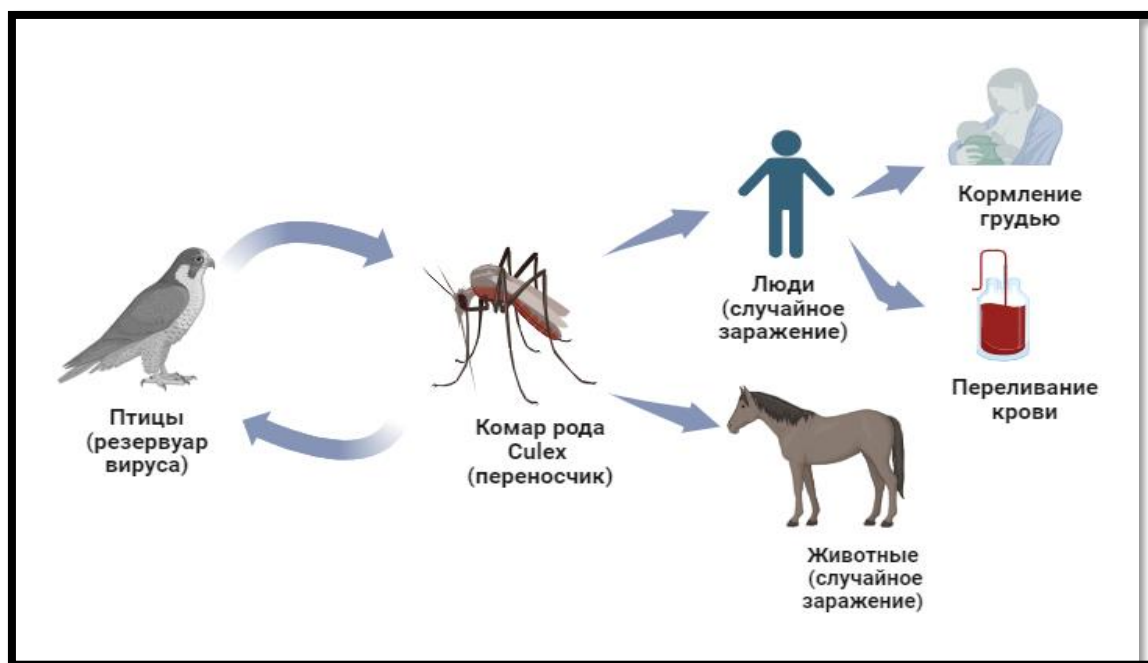


Рисунок 1 - Пути передачи возбудителя ЛЗН сохраняется в природе, циркулируя между комарами рода *Culex* и некоторыми видами птиц. Комар (переносчик) кусает неинфицированную птицу (хозяин), вирус размножается внутри птицы, неинфицированный комар кусает птицу и, в свою очередь, заражается. Другие виды, такие как люди и лошади, являются случайными инфекциями, поскольку вирус плохо размножается у них в организме, и они считаются конечными хозяевами.

Возбудитель лихорадки западного нила

Как и большинство других флавивирусов, вирус ЛЗН представляет собой оболочечный вирус с икосаэдрической симметрией [24]. При электронно - микроскопическом исследовании видно, что размер вириона составляет от 45–50 нм, покрытый относительно гладкой белковой оболочкой. Его структура схожа с вирусом лихорадки денге [25]. Белковая оболочка состоит из двух структурных белков: гликопротеина Е и небольшого мембранного белка М [26]. Белок Е выполняет многочисленные функции, включая связывание рецепторов, прикрепление вируса и проникновение в клетку посредством слияния мембран (Рис. 2) [27].

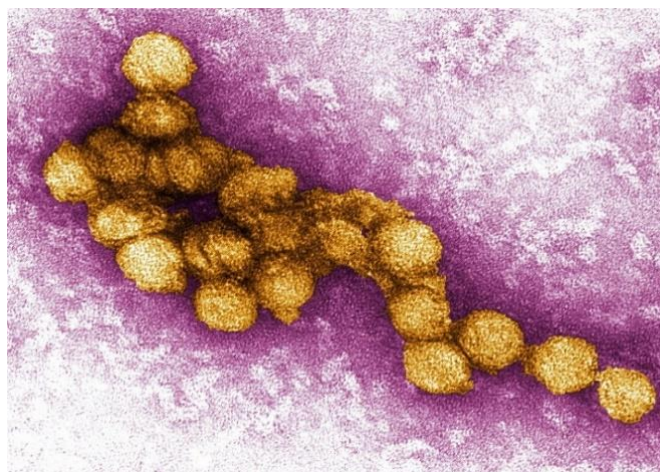


Рисунок 2 - Электронная микроскопия вируса Западного Нила
https://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page

Внешняя белковая оболочка вируса покрыта липидной мембраной [28]. Было обнаружено, что в липидной мембране содержится холестерин и фосфатидилсерин, но другие элементы мембраны еще не идентифицированы [29]. Названная липидная мембрана выполняет множество функций при вирусной инфекции, в том числе действует как сигнальные молекулы и усиливает проникновение в клетку [30]. Холестерин, в частности, играет важную роль в проникновении вируса в клетку хозяина [31]. Эти два белка вирусной оболочки (Е и М) находятся под мембраной [32].

Текущая эпидемиологическая ситуация в Казахстане и в Европе

По данным за 2019 год, антитела к ВЗН были выявлены в 7 районах Туркестанской области (Отырарский, Байдибекский, Мактааральский, Сарыагашский, Сайрамский, Толебийский и Тюлькубасский районы) – 51 положительный результат из 475 образцов сыворотки [33]. Также в Алматы (Алматинская область) случаев заболеваемости серозным менингитом (в 2014 году было 25 больных, в 2015 году - 47, в 2016 году - 59, за 7 месяцев 2017 года - 52). Этиологический фактор этих серозных менингитов не установлен [34]. В период с 1997 по 2022 год в России было официально зарегистрировано 3072 случая вспышки ЛЗН, включая 83 смертельных случая [35].



Рисунок 3 - Географическое распространение вируса ЛЗН в Европе

По состоянию на 13 декабря 2023 года в странах Европейского Союза (ЕС) было сообщено о 707 случаях заражения людей вирусом ЛЗН в Италии (336), Греции (162), Румынии (103), Франция (43), Венгрия (29), Испания (17), Германия (6), Хорватия (6) и Кипр (5). Соседние страны ЕС сообщили о 93 случаях заражения людей в Сербии (91) и Северной Македонии (2) и о двух смертельных случаях в Сербии (2) (Рис. 3) [36].

С начала мая 2023 года семь стран ЕС сообщили о 153 вспышках среди непарнокопытных, а восемь стран сообщили о 251 вспышке среди птиц. О вспышках среди непарнокопытных зарегистрированы во Франции (44), Испании (38), Венгрии (26), Италии (25), Германии (14), Португалии (5) и в Австрии (1). Вспышки среди птиц также были зарегистрированы в Италии (200), Германии (19), Испании (19), Болгарии (6), Венгрии (3), Франции (2), Австрии (1) и Греции (1). За исключением Португалии, Австрии и Болгарии, все страны, сообщившие о вспышках среди лошадей или птиц, также сообщили о местных инфекциях вируса ЛЗН у человека в 2023 году [37]. По сравнению с 2022 годом, в 2023 году было зарегистрировано на 51% больше вспышек среди лошадей и на 22% меньше вспышки среди птиц [38].

По состоянию на 4 января 2024 г. было сообщено о 728 случаях заражения людей вирусом ЛЗН, из которых 709 были приобретены на месте и 19 были связаны с поездками. Местно приобретенные случаи были зарегистрированы в девяти государствах ЕС: Италия (336 случаев), Греция (162), Румыния (103), Франция (43), Венгрия (29), Испания (19), Германия (6), Хорватия (6), и Кипр (5). О смертельных случаях сообщили Италия (29), Греция (23), Румыния (12) и Испания (3) [39].

Клинические признаки. Клинические признаки зараженных вирусом ЛЗН у людей, птиц и животных показаны в таблице 1. Таблица построена в результате анализа зарубежных и отечественных литератур.

Таблица 1 - Клинические признаки и проявления ЛЗН у людей и животных

Восприимчивость к вирусу ЛЗН	Инкубационный период	Клинические признаки		Наличие эффективных вакцин от ЛЗН
		Первичные признаки	Осложнения	
Люди	От 2 до 8 дней	1. Головная боль 2. Недомогание 3. Высокая температура 4. Миалгия 5. Рвота 6. Сыпь 7. Усталость 8. Глазная боль	У детей: лёгкая лихорадка, сыпь, симптомы, похожие на простуду. У пожилых возникает <u>энцефалит</u> или <u>менингит</u> , сопровождающийся ригидность шеи, спутанностью сознания или судорогами. Риск смерти среди тех, у кого поражена <u>нервная система</u> , <u>составляет около 10%</u> .	Нет
Лошади	От 5 до 15 дней	1. Жар 2. Слабость в конечностях 3. Ухудшение координации 4. Частые спотыкание 5. Потеря аппетита 6. Спотыкание 7. Давление на	У мышечные подергивания, частичный паралич, нарушение зрения, бесцельное блуждание, судороги, кружение и неспособность двигаться, глотать. Слабость, обычно в задних конечностях, иногда сопровождается параличом. Может наступить кома и смерть.	Да

		голову 8. Скрежетание зубами		
Птицы (вороны)	От 2 до 3 нед.	1. Потеря аппетита 2. Диарея 3. Истощение	Снижение t температуры тела (меньше 40°C). Озноб (трясутся перья). Возможны судорожные проявления, а также коллапс при которых птица падает на 1-2-3 минуты. Парезы конечностей обезвоживание, потеря координации, не могут двигаться.	Нет

Указанные в таблице клинические симптомы, могут говорить о наличии вируса ЛЗН. Диагноз обязательно подтверждается методами серологии путем обнаружения антител в крови инфицированных животных или людей. Специфических методов лечения этого заболевания, кроме поддерживающего ухода за пациентом, не существует [40].

Профилактика ЛЗН. В настоящее время лицензионных вакцин от ЛЗН для людей не имеется, однако одним из знаменательных прорывов мировой вирусологии стала разработка вакцины для лошадей. В местах с наибольшим распространением болезни, вакцинация лошадей считается эффективной мерой борьбы [41].

Диагностика заболевания находится на высоком уровне: во многих странах имеется лабораторно-клиническая база, позволяющая определить вирус путем исследований образцов крови. Для пациентов с тяжелой формой болезни разработана система поддерживающего лечения, что включает в себя госпитализацию, предупреждение инфекций вторичного ряда, внутривенные вливания и при необходимости, вентиляцию легких искусственным путем [42].

Программы наблюдения за дикими птицами позволяют компетентным органам принимать соответствующие меры для защиты животных и людей. Поскольку птицы семейства ворон очень восприимчивы, эти программы часто побуждают людей сообщать о мертвых воронах для тестирования [43].

Проведение санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий по профилактике ЛЗН осуществляются в зависимости от результатов эпидемиологического надзора на территории и сопровождаются разработкой и реализацией комплексного плана профилактических и противоэпидемических мероприятий [44].

Заключение

Возбудитель ЛЗН это вновь появляющийся флавивирус, циркулирующий по всему миру между птицами и комарами, который влияет на здоровье людей и животных. ЛЗН входящий в комплекс вирусов японского энцефалита, вызывает серьезные заболевания, такие как менингоэнцефалит. Распространение вируса по всему миру происходит через миграции инфицированных птиц или других незаконно перевозимых птиц. Поэтому крайне необходимы меры борьбы с комарами для их уничтожения. Населению следует использовать меры индивидуальной защиты для снижения количества контактов с зараженными комарами, включая диэтилтолуамид (ДЭТА), противомоскитную сетку и ношение защитной одежды.

ЛЗН является серьезной проблемой общественного здравоохранения, особенно в некоторых районах Европы, и эта проблема становится все более актуальной в условиях изменения климата. Из-за своего географического положения и определенных климатических условий Казахстан может оказаться на грани распространения ЛЗН, главным образом, из России крупнейшего соседа Казахстана.

Литература

1. Petersen L.R., Brault A.C., Nasci R.S. West Nile virus: review of the literature // JAMA. - 2013. - V. 310. - P. 308-315. DOI: 10.1001/jama.2013.8042
2. <https://www.who.int/ru>
3. Smithburn K. C., Hughes T. P., Burke A. W., Paul J. H. // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. - 1940. - P. 471- 492.
4. Чумаков М. П., Беляева Н. К., Бутенко А. М., Марьянова Л. И. Вирус Западного Нила в СССР // Эпидемиология вирусных инфекций. - М., 1968. - Т. 12. - С. 365-373.
5. Бутенко А. М., Чумаков М. П., Башкирцев В. Н. и др. Новые данные об изучении инфекции Западного Нила в СССР в Астраханской области // Материалы 15-й науч. сессии ИПВЭ АМН СССР. - М., 1968. - С. 175-176.
6. Murgue B., Murri S., Triki H., Deubel V., Zeller H.G. // West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000 Ann. N Y Acad. Sci. - 2001. - Vol. 951. - P. 117-126. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb02690.x.
7. Chancey C., Grinev A., Volkova E., Rios M. // The global ecology and epidemiology of West Nile virus / Biomed. Res. Int. - 2015. - Vol. 2015. - P. 376230. DOI: 10.1155/2015/376230.
8. Mencattelli G., Ndione M.H.D, Rosà R., Marini G., Diagne C.T., Diagne M.M., Fall G., Faye O. Savini G., Rizzoli A. // Epidemiology of West Nile virus in Africa: An underestimated threat [et al.] PLoS Negl. Trop. Dis. - 2022. - Vol. 16, № 1. - P. e0010075. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010075.
9. Habarugira G., Suen W.W., J. Hobson-Peters J., Hall R.A., Bielefeldt-Ohmann H. West Nile virus: an update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and "one health" implications // Pathogens. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 589. DOI: 10.3390/pathogens9070589
10. Sambri, V.; Capobianchi, M.; Charrel, R.; Fyodorova, M.; Gaibani, P.; Gould, E.; Niedrig, M.; Papa, A.; Pierro, A.; Rossini, G. West Nile Virus in Europe: Emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Clin. Microbiol. Infec. 2013, doi:10.1111/1469-0691.12211
11. Бутенко А.М., Ковтунов А.И., Джаркенов А.Ф., Злобина Л.В., Гришанова А.П., А.Р. Азарян А.Р., Ларичев В.Ф., Шишкина Е.О., Львов Д.К., Эпидемиологическая характеристика лихорадки Западного Нила в Астраханской области // Вопросы вирусологии. - 2001. - Т. 46, № 4. - С. 34-35.
12. Хан Л.Л., Попович Ф., Александр Дж.П., Лаурентия В., Тенгельсен Л.А., Чернеску С. Факторы риска заражения вирусом Западного Нила и менингоэнцефалита, Румыния, 1996. J Infect Dis. 1999 год; 179: 230–3. DOI внешняя ссылка Паб Мед внешняя ссылка Google Scholar внешняя ссылка.
13. Braunstein J.S., Rosen H., Purdy D., Miller J.R., Merlino M., Mostashari F., Spatial analysis of West Nile virus a rapid assessment of the risk of vector-borne zoonosis // Vector zoonotic dis. 2002; 2: 157-64. DOI external link PubMed external link Google Scholar external link.
14. Майканов Н.С., Аязбаев Т.З. Эпидемиологическое значение и видовой состав (Culicidae) Западного Казахстана // Мат. нпк с м.уч «Актуальные проблемы эпидемиологии, микробиологии, природной очаговости болезней человека». – Омск: 2016. - №4(22). - С. 45-48
15. Medlock, J.M., Snow, K.R. and Leach, S. Possible ecology and epidemiology of medically important mosquito-borne arboviruses on Great Britain // Epidemiology Infection, 2007, 135: 466- 482
16. Hayes E.B., O'Leary D.R. West Nile virus infection: a pediatric perspective. Pediatrics. 2004; 113:1375-81. DOI external link PubMed external link Google Scholar external link.
17. Anis E., Grotto I., Mendelson E., Bin H., Orshan L., Gandacu D., Warshavsky B., Shinar E., Slater P.E., Lev B. West Nile fever in Israel // the reemergence of an endemic disease. J Infect, 2014, vol.68, no.2, pp. 170-5. doi: 10.1016/j.jinf.2013.10.009

18. Kumar D., Prasad G.V., Saltzman J., Levy G.A., Humara A. Community-acquired infection with West Nile virus in recipients of parenchymal organ transplants // *Transplantation*. 2004; 77: 399 – 402. DOI external link PubMed external link Google Scholar external link.
19. Prilipov A.G. Genetic characterization of West Nile virus strains (Published doctoral dissertation). Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamalei” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2015, Moscow, Russia.
20. Guidelines 4.2.30009-12. Methods of control. Biological microbial factors. The procedure for organizing and conducting laboratory diagnostics of West Nile fever for laboratories at the territorial, regional and federal levels (Date of introduction 2012-03-29).
21. Mukhopadhyay, With consideration for; Kim, Bong-suk; Chapman, Paul R.; Grossman, Michael G.; Kuhn, Richard J. (October 10, 2003). The structure of the West Nile virus // *Science*. 302 (5643): 248. Do: 10.1126/science.1089316 .ISSN 0036-8075. PMID 14551429. S2CID 23555900.
22. Green M., Weinberger M., Ben-Ezer J., Bin H., Mendelson E., Gandacu D. et al. Long-term death rates, West Nile virus epidemic, Israel, 2000. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11:1754–7.
23. Kanai, Ryuta; Kar, Kalipada; Anthony, Karen; Gould, L. Hanna; Ledize, Michel; Fikrig, Erol; Marasco, Wayne A.; Koski, Raymond A.; Modis, Yorgo (November 1, 2006). The crystal structure of the glycoprotein envelope of the West Nile virus reveals the surface epitopes of the virus // *Journal of Virology*. 80 (22): 11000-11008. doi: 10.1128/jvi.01735-06. ISSN 0022-538X. PMC1642136. PMID 16943291.
24. Colpitts, T. M., Conway, M. J., Montgomery, R. R., & Fikrig, E. (2012). West nile virus: Biology, transmission, and human infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 635–648. <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-12>
25. Rizzo, C.; Salcuni, P.; Nicoletti, L.; Ciufolini, M.; Russo, F.; Masala, R.; Frongia, O.; Finarelli, A.; Gramegna, M.; Gallo, L. Epidemiological surveillance of West Nile neuroinvasive diseases in Italy, 2008 to 2011. *Euro Surveill.* 2012, 17, 20.
26. Urbanowski, Matt D.; Hobman, Tom S. (January 15, 2013). West Nile virus capsid protein blocks apoptosis by phosphatidylinositol-3-kinase-dependent mechanism // *Journal of Virology*. 87 (2): 872-881. doi: 10.1128/jvi.02030-12 ISSN 0022-538X. PMK 3554064. PMID 23115297.
27. Mertens, Laurent; Karnek, Xavier; Leon, Manuel Pereira; Ramdasi, Rasika; Gibel-Benassin, Florence; Lew, Erin; Lemke, Greg; Schwartz, Olivier; Amara, Ali (2012). The phosphatidylserine receptor families TIM and TAM mediate the penetration of the dengue virus. The host cell and the microbe. 12 (4): 544-557. 10.1016/j.chem.2012.08.009. PMC 3572209. PMID 23084921.
28. Carro, Ana S.; Damonte, Elsa B. (2013). The need for cholesterol in the viral envelope for infection with the dengue virus // *Viral research*. 174 (1–2): 78–87. doi: 10.1016/j.virusres.2013.03.005.
29. Martin-Acebes, Miguel A.; Merino-Ramos, Teresa; Blases, Ana-Belen; Casas, Josephine; Escribano-Romero, Estela; Sobrino, Francisco; Saiz, Juan Carlos (October 15, 2014). The composition of the lipid chain of West Nile virus reveals the role of sphingolipid metabolism in the biogenesis of flaviviruses // *Journal of Virology*. 88 (20): 12041-12054. doi: 10.1128/jvi.02061-14 .
30. Medigeshi, Guruprasad R.; Hirsch, Alec J.; Streblow, Daniel N.; Nikolic-Zugic, Janko; Nelson, Jay A. (June 1, 2008). The penetration of West Nile virus requires membrane microdomains rich in cholesterol and does not depend on integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ // *Journal of Virology*. 82 (11): 5212–5219. doi: 10.1128/jvi.00008-08 .
31. Vilibic-Cavlek T., Savic V., Sabadi D., Peric L., Barbic L., Klobucar A., Miklausic B., Tabain I., Santini M., Vucelja M., Dvorski E., Butigan T., Kolaric-Sviben G., Potocnik-Hunjadi T., Balenovic M., Bogdanic M., Andric Z., Stevanovic V., Capak K., Balicevic M., Listes E., Savini G. Prevalence and molecular epidemiology of West Nile and Usutu virus infections in Croatia in the

'One health' context, 2018. *Transbound Emerg. Dis.* 2019; 66(5):1946–57. DOI: 10.1111/tbed.13225.

32. Haussig J.M., Young J.J., Gossner C.M., Mezei E., Bella A., Sirbu A., Pervanidou D., Drakulovic M.B., Sudre B. Early start of the West Nile fever transmission season 2018 in Europe. *Euro Surveil.* 2018; 23(32):1800428. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1800428.

33. Shaimerdenova B.E., Kulemin M.V., Atovullayeva L.M., Nurmakhanov N.I. // Results of studies on tick-borne encephalitis and West Nile fever on the territory of Turkestan oblast. Proceedings of scientific-practical conference “Modern technologies of diagnosis, treatment, prevention of infectious and parasitic diseases”, Bukhara, Uzbekistan. Jiménez-Clavero, M.A.; Sotelo, E.; Fernandez-Pinero, J.; Llorente, F.; Blanco, J.M.; Rodriguez-Ramos, J.; Perez-Ramirez, E.; Höfle, U. West Nile Virus in golden eagles, Spain, 2007. *Emerg. Infect. Dis.* 2008, 14, 1489–1491.

34. Majkanov N.S., Ajazbaev T.Z. Epidemic significance and mosquito species composition (Culicidae) in Western Kazakhstan. *National Priorities of Russia.* 2016, vol.4 (22). Retrieved from <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemicheskoe-znachenie-i-vidovoy-sostav-komarov-culicidae-Zapadnogo-Kazahstana>.

35. Leblond, A.; Sandoz, A.; Lefebvre, G.; Zeller, H.; Bicout, D. Remote sensing based identification of environmental risk factors associated with West Nile Disease in horses in Camargue, France // *Prev. Vet. Med.* 2007, 79, 20–31.

36. <https://www.fao.org>

37. <https://www.fao.org>

38. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>

39. <https://www.gov.uk/guidance/west-nile-virus#west-nile-virus-infection>

40. Medlock, J.M., Snow, K.R. and Leach, S. () Possible ecology and epidemiology of medically important mosquito-borne arboviruses on Great Britain // *Epidemiology and infection*, 2007, 135: 466–482.

41. Hannoun C, Panthier R, Mouchet J, Eouzan JP. Isolement en France du virus West Nile à partir de malades et du vecteur *Culex molestus* Ficalbi. *Compte Rendu de Académie des Sciences* 1964; D259:4170-2.

42. Filipe AR. Isolation in Portugal of West Nile virus from *Anopheles maculipennis* mosquitoes. *Acta Virol* 1972; 16: 361.

43. Abdelhaq AT. West Nile fever in horses in Morocco. *Bulletin de Office International des Épidémiologies* 1996; 108: 867-9.

44. Hubálek Z, Halouzka J, Juricová Z. West Nile fever in Czechland // *Emerg Infect Dis* 1999; 5:594-5.

References

1. Petersen L.R., Brault A.C., Nasci R.S. West Nile virus: review of the literature.// *JAMA*, 2013, vol. 310, no. 3, pp. 308–315. DOI: 10.1001/jama.2013.8042

2. <https://www.who.int/ru>

3. Smithburn K. C., Hughes T. P., Burke A. W., Paul J. H. // *Am J Trop Med Hyg.* - 1940. - P. 471-492.

4. Chumakov M. P., Belyaeva N. K., Butenko A.M., Martianova L. I. West Nile virus in the USSR // *Epidemiology of viral infections.* - M., 1968. - Vol. 12. - pp. 365-373.

5. Butenko A.M., Chumakov M. P., Bashkirtsev V. N., etc. New data on the study of West Nile infection in the USSR (in the Astrakhan region) // *Materials of the 15th Scientific. Sessions of the IPVE of the USSR Academy of Medical Sciences.* - M., 1968. - pp. 175-176.

6. Murgue B., Murri S., Triki H., Deubel V., Zeller H.G // *West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000 Ann. N Y Acad. Sci.* - 2001. - Vol. 951. - P. 117-126. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb02690.x.

7. Chancey C., Grinev A., Volkova E., Rios M. // *The global ecology and epidemiology of West Nile virus / Biomed. Res. Int.* - 2015. - Vol. 2015. - P. 376230. DOI: 10.1155/2015/376230.

8. Mencattelli G., Ndione M.H.D., Rosà R., Marini G., Diagne C.T., Diagne M.M., Fall G., Faye O Savini G., Rizzoli A. // *Epidemiology of West Nile virus in Africa: An underestimated threat* [et al.] *PLoS Negl. Trop. Dis.* - 2022. - Vol. 16, № 1. - P. e0010075. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010075.
9. Habarugira G., Suen W.W., Hobson-Peters J., Hall R.A., Bielefeldt-Ohmann H. West Nile virus: an update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and "one health" implications // *Pathogens.* - 2020. - Vol. 9, № 7. - P. 589. DOI: 10.3390/pathogens9070589
10. Sambri, V.; Capobianchi, M.; Charrel, R.; Fyodorova, M.; Gaibani, P.; Gould, E.; Niedrig, M.; Papa, A.; Pierro, A.; Rossini, G. West Nile Virus in Europe: Emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. *Clin. Microbiol. Infec.* 2013, doi:10.1111/1469-0691.12211
11. Butenko A.M., Kovtunov A.I., Dzharkenov A.F., Zlobina L.V., Grisnanova A.P., Azaryan A.R., Larichev V.F., Shishkino E.O., Lvov D.K. Epidemiological characteristics of West Nile fever in the Astrakhan region // *Questions of virology.*-2001.-vol.46, No.4.-pp. 34-35.
12. Khan L.L., Popovich F., Alexander J.P., Laurentia V., Tengelsen L.A., Cernescu S. Risk factors for infection with West Nile virus and meningoencephalitis, Romania, 1996. *J Infect Dis.* 1999; 179:230-3. DOI external link PubMed external link Google Scholar external link.
13. Braunstein J.S., Rosen H., Purdy D., Miller J.R., Merlino M., Mostashari F. Spatial analysis of West Nile virus: a rapid assessment of the risk of vector-borne zoonosis. *Vector zoonotic dis.* 2002; 2: 157-64. DOI external link PubMed external link Google Scholar external link.
14. Maikanov N.S., Ayazbaev T.Z. Epidemiological significance and species composition (Culicidae) Western Kazakhstan // *Mat. npk S.M.uch "Actual problems of epidemiology, microbiology, natural foci of human diseases".* – Omsk: 2016. - №4(22). - Pp. 45-48
15. Medlock, J.M., Snow, K.R. and Leach, S. Possible ecology and epidemiology of medically important mosquito-borne arboviruses on Great Britain. // *Epidemiology Infection*, 2007, 135: 466- 482
16. Hayes E.B., O'Leary D.R. West Nile virus infection: a pediatric perspective // *Pediatrics.* 2004; 113:1375-81. DOI external link PubMed external link Google Scholar external link.
17. Anis E., Grotto I., Mendelson E., Bin H., Orshan L., Gandacu D., Warshavsky B., Shinar E., Slater P.E., Lev B. West Nile fever in Israel: the reemergence of an endemic disease // *J Infect*, 2014, vol.68, no.2, pp. 170-5. doi: 10.1016/j.jinf.2013.10.009
18. Kumar D., Prasad G.V., Saltzman J., Levy G.A., Humara A. Community-acquired infection with West Nile virus in recipients of parenchymal organ transplants // *Transplantation.* 2004; 77: 399 – 402. DOI external link PubMed external link Google Scholar external link.
19. Prilipov A.G. Genetic characterization of West Nile virus strains (Published doctoral dissertation). Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamalei” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2015, Moscow, Russia.
20. Guidelines 4.2.30009-12. Methods of control. Biological microbial factors. The procedure for organizing and conducting laboratory diagnostics of West Nile fever for laboratories at the territorial, regional and federal levels (Date of introduction 2012-03-29).
21. Mukhopadhyay, With consideration for; Kim, Bong-suk; Chapman, Paul R.; Grossman, Michael G.; Kuhn, Richard J. (October 10, 2003). "The structure of the West Nile virus" // *Science.* 302 (5643): 248. Do: 10.1126/science.1089316 .ISSN 0036-8075. PMID 14551429. S2CID 23555900.
22. Green M., Weinberger M., Ben-Ezer J., Bin H., Mendelson E., Gandacu D. et al. Long-term death rates, West Nile virus epidemic // *Israel, 2000. Emerg // Infect. Dis.* 2005; 11:1754–7.
23. Kanai, Ryuta; Kar, Kalipada; Anthony, Karen; Gould, L. Hanna; Ledize, Michel; Fikrig, Erol; Marasco, Wayne A.; Koski, Raymond A.; Modis, Yorgo (November 1, 2006) The crystal structure of the glycoprotein envelope of the West Nile virus reveals the surface epitopes of the

- virus //Journal of Virology. 80 (22): 11000-11008. doi: 10.1128/jvi.01735-06. ISSN 0022-538X. PMC1642136. PMID 16943291.
24. Colpitts, T. M., Conway, M. J., Montgomery, R. R., & Fikrig, E. (2012). West Nile virus Biology, transmission, and human infection Clinical Microbiology Reviews // 25(4), 635–648. // <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-12>
 25. Rizzo, C.; Salcuni, P.; Nicoletti, L.; Ciufolini, M.; Russo, F.; Masala, R.; Frongia, O.; Finarelli, A.; Gramegna, M.; Gallo, L. Epidemiological surveillance of West Nile neuroinvasive diseases in Italy, 2008 to 2011. Euro Surveill. 2012, 17, 20.
 26. Urbanowski, Matt D.; Hobman, Tom S. (January 15, 2013). West Nile virus capsid protein blocks apoptosis by phosphatidylinositol-3-kinase-dependent mechanism // Journal of Virology. 87 (2): 872-881. doi: 10.1128/jvi.02030-12 . ISSN 0022-538X. PMK 3554064. PMID 23115297.
 27. Mertens, Laurent; Karnek, Xavier; Leon, Manuel Pereira; Ramdasi, Rasika; Gibel-Benassin, Florence; Lew, Erin; Lemke, Greg; Schwartz, Olivier; Amara, Ali (2012). The phosphatidylserine receptor families TIM and TAM mediate the penetration of the dengue virus // The host cell and the microbe. 12 (4): 544-557. 10.1016/j.chem.2012.08.009. PMC 3572209. PMID 23084921.
 28. Carro, Ana S.; Damonte, Elsa B. (2013). "The need for cholesterol in the viral envelope for infection with the dengue virus." // Viral research. 174 (1–2): 78–87. doi: 10.1016/j.virusres.2013.03.005 . hdl: 11336/85262 . PMID 23517753.
 29. Martin-Acebes, Miguel A.; Merino-Ramos, Teresa; Blases, Ana-Belen; Casas, Josephine; Escribano-Romero, Estela; Sobrino, Francisco; Saiz, Juan Carlos (October 15, 2014). The composition of the lipid chain of West Nile virus reveals the role of sphingolipid metabolism in the biogenesis of flaviviruses" // Journal of Virology. 88 (20): 12041-12054. doi: 10.1128/jvi.02061-14 . ISSN 0022-538X. PMC 4178726. PMID 25122799.
 30. Medigeshi, Guruprasad R.; Hirsch, Alec J.; Streblow, Daniel N.; Nikolic-Zugic, Janko; Nelson, Jay A. (June 1, 2008). The penetration of West Nile virus requires membrane microdomains rich in cholesterol and does not depend on integrin $\alpha v \beta 3$ // Journal of Virology. 82 (11): 5212–5219. doi: 10.1128/jvi.00008-08 . ISSN 0022-538X. PMK 2395215. PMID 18385233.
 31. Vilibic-Cavlek T., Savic V., Sabadi D., Peric L., Barbic L., Klobucar A., Miklausic B., Tabain I., Santini M., Vucelja M., Dvorski E., Butigan T., Kolaric-Sviben G., Potocnik-Hunjadi T., Balenovic M., Bogdanic M., Andric Z., Stevanovic V., Capak K., Balicevic M., Listes E., Savini G. Prevalence and molecular epidemiology of West Nile and Usutu virus infections in Croatia in the 'One health' context, 2018. // Transbound Emerg. Dis. 2019; 66(5):1946–57. DOI: 10.1111/tbed.13225.
 32. Haussig J.M., Young J.J., Gossner C.M., Mezei E., Bella A., Sirbu A., Pervanidou D., Drakulovic M.B., Sudre B. Early start of the West Nile fever transmission season 2018 in Europe // Euro Surveill. 2018; 23(32):1800428. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1800428.
 33. Shaimerdenova B.E., Kulemin M.V., Atovullayeva L.M., Nurmakhanov N.I. // Results of studies on tick-borne encephalitis and West Nile fever on the territory of Turkestan oblast. Proceedings of scientific-practical conference "Modern technologies of diagnosis, treatment, prevention of infectious and parasitic diseases", Bukhara, Uzbekistan.
 34. Majkanov N.S., Ajazbaev T.Z. Epidemic significance and mosquito species composition (Culicidae) in Western Kazakhstan. National Priorities of Russia. 2016, vol.4 (22). Retrieved from <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemicheskoe-znachenie-i-vidovoy-sostav-komarov-culicidae-Zapadnogo-Kazahstana>.
 35. Leblond, A.; Sandoz, A.; Lefebvre, G.; Zeller, H.; Bicout, D. Remote sensing based identification of environmental risk factors associated with West Nile Disease in horses in Camargue, France // Prev. Vet. Med. 2007, 79, 20–31.
 36. <https://www.fao.org>
 37. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>
 38. <https://www.gov.uk/guidance/west-nile-virus#west-nile-virus-infection>

39. <https://www.who.int/ru>
40. Medlock, J.M., Snow, K.R. and Leach, S. () Possible ecology and epidemiology of medically important mosquito-borne arboviruses on Great Britain // Epidemiology and infection, 2007, 135: 466- 482.
41. Hannoun C, Panthier R, Mouchet J, Eouzan JP. Isolement en France du virus West Nile à partir de malades et du vecteur Culex molestus Ficalbi. Compte Rendu de Académie des Sciences 1964;D259:4170-2.
42. Filipe AR. Isolation in Portugal of West Nile virus from Anopheles maculipennis mosquitoes. // Acta Virol 1972; 16:361.
43. Abdelhaq AT. West Nile fever in horses in Morocco. Bulletin de Office International des Épidémiologies 1996; 108: 867-9.
44. Hubálek Z, Halouzka J, Juricová Z. West Nile fever in Czechland // Emerg Infect Dis 1999; 5: 594-5

БАТЫС НІЛ БЕЗГЕГІНІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ, АУРУДЫҢ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ ҚОЗДЫРҒЫШЫ

К.Б.Бисенбаева* , Б.Ш.Мырзахметова , Г.А.Жаппарова , А.С. Тойтанова 
Т.М.Тленчиева , Л.Б. Кутумбетов 

«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС,
«QazBioPharm» ұлттық холдингі» АҚ,
Гвардейский қтк, Қазақстан
*k.bissenbayeva@biosafety.kz

Аннотация. Батыс Ніл безгегі фебрильді болу синдромымен және орталық жүйке жүйесінің жиі зақымдалуымен сипатталатын табиғи фокальды векторлық вирустық инфекция. Ауру осылай аталды, өйткені оның негізгі көрінісі "қызба" болды және ол алғаш рет Батыс Ніл округінде табылды. Бұл мақалада Қазақстанда және Еуропада Батыс Ніл безгегінің эпизоотологиялық және эпидемиологиялық аспектілері сипатталған. Ол арбовирустың бірі болып саналатын инфекциялар, бұл Flaviviridae тұқымдасының Flavivirus тұқымдасына жатады. Батыс Ніл безгегінің қоздырғышы-Culex тұқымдас масалар және қарғалар сияқты құстардың кейбір түрлері. Масалар сау құстарды, жануарларды және адамдарды шағып, жұқтырады. Адамдар жануарлардан жұқтыруы мүмкін. Бұл аурудың асқынуы адамдарда менингитке, бұлшықет ауруына, тіпті жануарлар мен құстарда өлімге әкелуі мүмкін.

Қазіргі уақытта адамдар үшін БНБ ауруына қарсы лицензияланған вакциналар жоқ, жылқыларға арналған тиімді вакциналар бар. Табиғатта демалу кезінде көлдердің, өзендердің және басқа жерлердің айналасында инфекцияның алдын алу үшін масаларға қарсы кремдер қолдану немесе қорғаныс киімдерін кию қажет.

Түйін сөздер: Батыс Ніл вирусы; қоздырғышы; эпидемиялық жағдай; халықтың аурушандығы; тасымалдаушылар; алдын-алу шаралары.

EPIDEMIOLOGY OF WEST NILE FEVER, PATHWAYS OF TRANSMISSION AND CAUSATIVE AGENT OF DISEASES

K.B. Bisenbayeva*, B.S. Myrzakhmetova, G.A. Zhapparova, A.S. Toitanova,
T.M. Tlenchiyeva, L.B. Kutumbetov

«Research Institute for Biological Safety Problems» LLP, JSC "National Holding «QazBioPharm»,
Gvardeysky, Kazakhstan

* k.bissenbayeva@biosafety.kz

Annotation. West Nile fever is a natural focal vector-borne viral infection characterized by fever intoxication syndrome and frequent damage to the central nervous system. The disease was so named because the main manifestation was "feverishness" and it was first discovered in the West Nile district. This article describes the epizootological and epidemiological aspects of West Nile Fever in Kazakhstan and across Europe. It is considered one of the arbovirus infections, which belongs to the genus *Flavivirus* of the family *Flaviviridae*. The carriers of the West Nile Fever pathogen are mosquitoes of the genus *Culex* and some bird species like crows. Mosquitoes bite and infect healthy birds, animals and humans. People can get infected from animals. Complications of this disease can lead to meningitis in humans, muscle paralysis, and even death in animals and birds.

Currently, licensed vaccines against HPV disease do not exist for humans, there are effective vaccines for horses. In order to prevent infection during outdoor recreation around lakes, rivers and other places, it is necessary to use mosquito repellent creams or wear protective clothing.

Key words: west Nile virus; the causative agent; the epidemic situation; morbidity of the population; carriers; preventive measures.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

1. Есимбекова Назым Бейсехановна, ТОО «OtarBioPharm», Казахстан, ORCID 0000-0003-0351-7374, nazym.esimbekova@mail.ru

Исмагамбетов Бекзат Миллиардович, ТОО «OtarBioPharm», Казахстан, ORCID 0000-0002-4399-4725, bekza88@mail.ru

Ершебулов Закир Джапарович, ТОО «OtarBioPharm», Казахстан, ORCID 0000-0002-4733-9971, ershebulov@mail.ru

2. Кошеметов Жумагали Каукарбаевич, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0001-7572-9654, koshemetov2008@mail.ru

Сейсенбаева Мадина Сагдатовна, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0009-0004-1586-6736, m.seisenbayeva@biosafety.kz

Оразымбетова Нуркуль Калдыбайкызы, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0003-2049-686X, n.orazymbetova@biosafety.kz

Умуралиев Бакыт Кудайбергенович, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0003-3274-3004, b.umuraliyev@biosafety.kz

Исахан Экежан Айдарұлы, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0009-0008-0523-7708, a.isakhan@biosafety.kz

Жакыпбек Айгерим Серікқызы, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0009-0007-0183-4401, a.zhakypbek@biosafety.kz

3. Олжабай Аязбек Тойбекович, Испытательный центр ТОО «Bioetica», Казахстан, ORCID 0009-0001-5786-6441, a.olzhabay@bioetica.kz

Шындаулетова Гульжан Сайлаубековна, Испытательный центр ТОО «Bioetica», Казахстан, ORCID 0009-0003-3944-9825, office@bioetica.kz

Манап Ерлан, ТОО «Дарын-2030», Казахстан, ORCID 0009-0009-9941-2489, erlanarda@gmail.com

Джузенова Гулия Бексултановна, ТОО «Дарын-2030», Казахстан, ORCID 0009-0005-9537-9301, g.juzenova@daryn.kz

4. Копеев Сырым. Калдыбаевич, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0001-6955-5504, koreyev85@mail.ru

Кыдырбаев Жайлаубай Кыдырбаевич, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0001-9247-6273

Рыстаева Рашида Аусекановна, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0002-7257-4869, oj_rashida@mail.ru

Шораева Камшат Абитхановна, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0001-8777-8453, k.a.shorayeva@mail.ru

Алмежанова Мейрим Джаксыбековна, ТОО «Научно-исследовательски институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0002-0450-5941, m.almezhanova@biosafety.kz

Керимбаев Аслан Амангельдиевич, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0002-9387-6647, a.kerimbayev@biosafety.kz

Орынбаев Мухит Бармакович, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0002-5882-4964, omb65@mail.ru

5. Фокина Елизавета, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Институт биомедицинских систем и биотехнологий, Высшая школа биотехнологий и пищевых производств, Россия, ORCID 0000-0002-1154-7883, elizabeth_fox@mail.ru

6. Бисенбаева Карина Бисенбаевна, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0001-5788-6074, bisenbayeva.karina@bk.ru

Мырзахметова Балжан Шайзадаевна, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0002-4141-7174, balzhan.msh@mail.ru

Жаппарова Гульжан Амировна, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0001-5382-831X, gulzhan1003@mail.ru

Тленчиева Талшын Муратовна, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0009-0006-7831-4212, t.m.tlenchieva@mail.ru

Тойтанова Айжан Сейткаримовна, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0009-0004-9526-3539, aizhana-1308@mail.ru

Кутумбетов Леспек Бекболатович, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Казахстан, ORCID 0000-0001-8481-0673, lespek.k@gmail.com

ТРЕБОВАНИЯ К НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ

Правила для авторов

Научный журнал «Биобезопасность и Биотехнология» принимает к публикации оригинальные исследовательские статьи, краткие сообщения и обзоры по следующим направлениям науки:

- Биологическая безопасность и биозащита
- Микробиология
- Медицинская и ветеринарная биотехнология
- Фитопатология и биотехнология растений

КАК ПОДГОТОВИТЬ СТАТЬЮ В ЖУРНАЛ

1. Требования к рукописям, направляемым в журнал

Текст должен быть набран в редакторе Microsoft Word, шрифт Times New Roman, размер 12, интервал одинарный, все поля 2 см, абзацный отступ 1 см. Все страницы и строки должны быть пронумерованы и иметь сквозную нумерацию. Выравнивание – по ширине (с автоматической расстановкой переносов).

Объем статей должен составлять 10-15 печатных страниц для оригинальных статей, 15-25 печатных страниц для обзоров, до 5 печатных страниц для кратких сообщений.

Авторы также должны представить каждое изображение в отдельном файле в оригинальном размере (не менее 300 dpi).

2. Язык статьи

К публикации в журнале принимаются рукописи из любых стран на казахском, русском и/или английском языках. Метаданные статьи (название статьи, Ф.И.О. авторов, официальное название учреждений авторов, адреса, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором) должны быть представлены на трех языках.

Метаданные статьи на другом языке (если статья написана на казахском, то на русском языке или же наоборот) и на английском языке приводят в конце статьи после списка использованной литературы.

Для статей на казахском и русском языках пристатейный список литературы (References) должен быть дополнительно представлен в транслитерированном виде – см. пункт 4).

В случае, если авторы не предоставили метаданные статьи на языках, отличающихся от языка написания статьи или перевод некачественный, то редакция прибегает к услугам переводчика самостоятельно (право выбора переводчика остается за редакцией).

3. Титульный лист (метаданные статьи).

Титульный лист должен включать следующую информацию:

- 1) код МРНТИ (Международный рубрикатор научно-технической информации; определяется по ссылке <http://grnti.ru/>)
- 2) название статьи (лаконично и информативно. Заголовки часто используются в информационно-поисковых системах. По возможности избегайте сокращений и формул)
- 3) инициалы и фамилии авторов (пожалуйста, четко фамилии (имена) каждого автора и проверьте правильность написания всех имен)
- 4) организация и ее местонахождение для каждого автора (все аффилиации нумеруются надстрочной арабскими цифрами сразу после имени автора и перед соответствующим адресом; укажите адрес каждой организации, включая название населенного пункта и страны), и, если возможно, адрес электронной почты каждого автора. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

5) контактная информация (адрес электронной почты) автора для корреспонденции: (поставьте знак «*» сразу после индекса аффилиации автора для корреспонденции и перед контактной информацией). Если авторов для корреспонденции несколько, укажите инициалы рядом с каждым адресом.

6) при наличии указать для авторов ID номера ORCID с использованием гиперссылки в значке 

7) аннотация (один абзац не более 300 слов, при этом не менее 150 слов). В аннотации должны быть кратко изложены цель исследования, основные результаты и основные выводы. Аннотация часто представляется отдельно от статьи. В связи с этим следует избегать ссылок, нестандартных или необычных сокращений, но, если они необходимы, они должны быть определены при их первом упоминании в самом реферате. Аннотация должна быть объективным изложением статьи, не должна содержать результатов, не представленных и не обоснованных в основном тексте, и не должна преувеличивать основные выводы.

8) ключевые слова (5-10 слов или словосочетаний, должны отражать основное содержание статьи; определить предметную область исследования. Каждое ключевое слово отделяется точкой с запятой).

4. План построения оригинальных статей

Структура оригинальных статей должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusion) и содержать разделы ВВЕДЕНИЕ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ОБСУЖДЕНИЕ, ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В конце статьи размещают информацию о финансовой поддержке работы, гранты, благодарности; указание на конфликт интересов; список цитированной литературы. Оригинальная статья оформляется в соответствии ШАБЛОНА, предложенного редколлегией журнала journal.biosafety.kz.

Во введении следует изложить текущее состояние области исследований и процитировать основные публикации, обосновать актуальность и значимость проводимых исследований. Необходимо кратко указать цель работы. Насколько это возможно, сделайте введение понятным для ученых, не занимающихся вашей конкретной областью исследований. Ссылки должны быть пронумерованы в порядке их появления и обозначены цифрой или цифрами в квадратных скобках, например, [1] или [2,3], или [4–6]. Дополнительные сведения о ссылках см. в конце документа.

Материалы и методы должны быть описаны достаточно подробно, чтобы другие могли воспроизвести и использовать опубликованные результаты. Новые методы и протоколы должны быть описаны подробно, в то время как хорошо зарекомендовавшие себя методы могут быть кратко описаны и надлежащим образом процитированы.

Исследования с участием животных или людей, а также другие исследования, требующие этического одобрения, должны указывать орган, предоставивший одобрение, и соответствующий кодекс этического одобрения.

Раздел **«Результаты»** должен содержать точное описание экспериментальных результатов, их интерпретацию, а также экспериментальные выводы, которые можно сделать. При необходимости этот раздел может быть разделен на подразделы.

В разделе **«Обсуждение»** авторы должны обсудить полученные результаты и то, как их можно интерпретировать с точки зрения предыдущих исследований и рабочих гипотез. В обсуждении можно привести возможные объяснения сходства и противоречий с другими аналогичными исследованиями. В максимально широком контексте следует обсудить выводы и их значение. Также в данном разделе могут быть выделены будущие направления исследований.

Раздел **«Заключение»** включает обобщение и подведение итогов работы на текущем этапе. Выводы должны быть точными и использоваться для обобщения результатов исследований в конкретных научных областях с описанием предложений или возможностей дальнейшей работы.

Финансирование: Укажите источник финансирования исследований (название финансирующей организации, номер гранта). Внимательно проверьте правильность приведенных данных и используйте стандартное написание названий финансирующих организаций.

Благодарности: В этом разделе вы можете отметить любую оказанную поддержку. Это может включать административную и техническую поддержку или предоставление материалов для экспериментов.

Конфликт интересов: Все авторы должны раскрывать информацию о любых финансовых и личных отношениях с другими людьми или организациями, которые могут ненадлежащим образом повлиять (предвзято) на их работу. Примеры потенциальных конфликтов интересов включают занятость, консультации, владение акциями, гонорары, платные экспертные заключения, патентные заявки/регистрации, а также гранты или другое финансирование. Если нет никаких конфликтов к опубликованию материалов в статье, указать, что авторы не имеют конфликта интересов.

В разделе «Литература» следует привести список цитированной литературы, оформленный согласно ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления» (требование к изданиям, входящих в перечень КОКСОН). Список литературы должен быть пронумерован в порядке упоминания в тексте (включая цитаты в таблицах и легендах). Включите цифровой идентификатор объекта (DOI) для всех ссылок, где они доступны. В тексте ссылки должны быть заключены в квадратные скобки [...] и поставлены перед знаками препинания; например [1], [1–3] или [1,3].

Примеры оформления ссылок:

Статья в периодическом издании (журнале)

Aspden K., Passmore J.A., Tiedt F., Williamson A.L. Evaluation of lumpy skin disease virus, a capripoxvirus, as a replication-deficient vaccine vector // J. Gen. Virol. – 2003. – Vol. 84 (Pt 8). – P. 1985-1996. doi: ... (при наличии)

Гуненков В.В., Черняк В.П., Кузнецов Г.Д. Сухая живая вакцина против оспы овец из штамма С113/86 // Ветеринария. – 1993. – № 11/12. – С. 23-24.

Книги

Зайцев В.Л. Морфогенез вируса оспы овец в культуре клеток /В.Л.Зайцев, Н.Т.Сандыбаев, К.Т.Султанкулова, В.Ю.Белоусов, О.В.Червякова, В.М.Строчков // Вирус оспы овец: молекулярно-биологические свойства и структура генома. – Алматы, 2011. – С.73-84. ISBN 978-601-278-599-9

Материалы конференций

Султанкулова К.Т. Токсико-биологическая оценка гриба *Histoplasma farciminosum* – возбудителя эпизоотического лимфангоита лошадей // Ветеринарные и зоотехнические вопросы коневодства: первая науч.-практ. конф. - Алматы, 2003. – С. 26-29

Сансызбай А.Р. Эпизоотическая ситуация лимфангита лошадей, вызванного *Histoplasma farciminosum*, в коневодческих хозяйствах Республики Казахстан //Современное состояние и актуальные проблемы развития ветеринарной науки и практики: науч.-практ. конф. – Алматы, 2005. – С. 234-237.

Интернет-источники

Вспышка оспы овец на территории Российской Федерации в Ярославской области [Электрон.ресурс]. - URL: <http://www.fsvps.ru/fsvps/news/18142.html> (дата обращения 3 сентября 2016 г).

Далее приводится транслитерированный список использованных источников в разделе REFERENCES. При этом англоязычные источники дублируются из раздела ЛИТЕРАТУРА, казахскоязычные и русскоязычные ссылки должны быть приведены к латинскому алфавиту (латинице) и английскому переводу. Ссылка должна дополнительно содержать DOI (идентификатор цифрового объекта), если таковой имеется. Транслитерация осуществляется

с использованием онлайн-платформы <http://translit-online.ru/>. Эта онлайн-платформа не транслитерирует отдельные буквы казахского алфавита. Авторы должны самостоятельно вносить исправления после транслитерации казахского текста.

Транслитерированный список литературы должен выглядеть в следующем виде для источников на кириллице: автор(-ы) (транслитерация) → (год в круглых скобках) → название статьи в транслитерированном варианте [перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках], название русскоязычного источника (транслитерация, либо английское название – если есть), выходные данные с обозначениями на английском языке.

Например: Gokhberg L., Kuznetsova T. (2011) *Strategiya-2020: novye kontury rossiiskoi innovatsionnoi politiki* [Strategy 2020: New Outlines of Innovation Policy]. *Foresight-Russia*, vol. 5, no 4, pp. 8–30.

5. Оформление обзоров и кратких сообщений

Обзорные статьи должны включать в себя введение, разделы обзора литературы и заключение. Файл шаблона также можно использовать для подготовки первой и заключительной частей обзорной рукописи. Основная часть может содержать разделы и подразделы. Обзоры публикуются по заказу редакции или по инициативе автора.

Краткое сообщение представляет краткий формат информации логически завершеного научного исследования в объёме до 5 страниц, включающее не более 2 рисунков/таблиц/графиков и до 10 ссылок.

6. Особенности оформления таблиц, рисунков

Таблицы должны быть созданы в формате таблицы Microsoft Word. Таблицы должны быть пронумерованы и в тексте должны быть ссылки на каждую таблицу. Заголовок таблицы расположен по центру над таблицей, пояснительные сноски (обозначенные строчными надстрочными буквами) расположены под таблицей. Таблицы не должны дублировать информацию, представленную в тексте.

Все рисунки (фотографии, диаграммы, графики и схемы) должны быть пронумерованы арабскими цифрами (1, 2, ...). Надписи и символы должны быть четко определены либо в подписи, либо в легенде, являющейся частью рисунка.

КАК ПОДАТЬ СТАТЬЮ НА РАССМОТРЕНИЕ

Рукопись статьи направляется в редакцию через форму на сайте журнала journal.biosafety.kz

Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc или *.docx). Сопроводительное письмо с оригинальными подписями должно быть представлено в формате PDF. Сопроводительное письмо должно быть кратким с указанием соответствия рукописи тематике журнала. Сопроводительное письмо должно содержать утверждения, что ни рукопись, ни какие-либо части ее содержания в настоящее время не находятся на рассмотрении или опубликованы в другом журнале. Все авторы должны одобрить рукопись и согласиться с ее подачей в журнал.

Перед отправкой рукописи убедитесь, что:

- Рукопись проверена на орфографию и грамматику
- Все ссылки, упомянутые в списке литературы, цитируются в тексте, и наоборот
- Получено разрешение на использование материалов, защищенных авторским правом, из других источников (включая Интернет)
- Правила журнала, подробно описанные в этом руководстве, были изучены
- Убедитесь, что все ссылки на рисунки и таблицы в тексте соответствуют предоставленным файлам

7. К сведению авторов

К статье прилагаются:

- сопроводительное письмо (для сторонних организаций).
- сведения об авторах: фамилия, имя и отчество (полностью), ученая степень, должность, место работы, контактные телефоны, адрес для переписки (e-mail).

Решение о публикации принимается редакционной коллегией журнала после рецензирования, учитывая научную значимость и актуальность представленных материалов.

Вид рецензирования – двойное «слепое» рецензирование, то есть и автор, и рецензент остаются анонимными. Рукопись направляется на отзыв члену редколлегии и рецензенту; в спорных случаях по усмотрению редколлегии привлекаются дополнительные рецензенты; на основании экспертных заключений редколлегия определяет дальнейшую судьбу рукописи: принятие к публикации в представленном виде, необходимость доработки или отклонение. В случае необходимости рукопись направляется авторам на доработку по замечаниям рецензентов и редакторов, после чего она повторно рецензируется, и редколлегия вновь решает вопрос о приемлемости рукописи для публикации. Переработанная рукопись должна быть возвращена в редакцию в течение месяца после получения авторами отзывов; в противном случае рукопись рассматривается как вновь поступившая. Рукопись, получившая недостаточно высокие оценки при рецензировании, отклоняется как не соответствующая уровню или профилю публикаций журнала.

Авторы несут ответственность за достоверность и значимость научных результатов, а также актуальность научного содержания работ.

Направление статьи в редакцию означает, что авторы не передали аналогичный материал (в оригинале или в переводе на другие языки или с других языков) в другой журнал (ы), что этот материал не был ранее опубликован и не будет направлен в печать в другое издание или не принят в печать в другом журнале. Если в ходе работы над рукописью выяснится, что аналогичный материал (возможно, под другим названием и с другим порядком авторов) направлен в другой журнал, статья немедленно возвращается авторам, о происшедшем сообщается в журнал, принявший к рассмотрению этот материал, с рекомендацией отклонить статью за нарушение авторских прав редакции и издательства.

Наш адрес:

080409, Жамбылская область, Кордайский район, пгт. Гвардейский, ул. Момышулы 15

ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»

Учебный научно-образовательный центр (УНОЦ), тел. (726-36) 7-22-28.

E-mail: unots@biosafety.kz

Публикация в журнале для авторов **бесплатна**.

НАЗВАНИЕ

Имя Фамилия¹, Имя Фамилия², Имя Фамилия².*¹ Место работы² Место работы

*e-mail (если авторов-корреспондентов несколько, добавьте инициалы авторов)

Аннотация. Один абзац не более 300 слов, при этом не менее 150 слов. В аннотации должны быть кратко изложены цель исследования, основные результаты и основные выводы. Аннотация часто представляется отдельно от статьи. В связи с этим следует избегать ссылок, нестандартных или необычных сокращений, но, если они необходимы, они должны быть определены при их первом упоминании в самом реферате. Аннотация должна быть объективным изложением статьи, не должна содержать результатов, не представленных и не обоснованных в основном тексте, и не должна преувеличивать основные выводы.

Ключевые слова: ключевое слово 1; ключевое слово 2; ключевое слово 3 (5-10 слов или словосочетаний, должны отражать основное содержание статьи; определить предметную область исследования. Каждое ключевое слово отделяется точкой с запятой)

Как использовать данный шаблон

В шаблоне подробно описаны разделы, которые должны быть использованы рукописи. Обратите внимание, что у каждого раздела есть соответствующий стиль, который можно найти в меню «Стили» Word. Разделы, которые не являются обязательными, перечислены как таковые. Названия разделов даны для оригинальных статей. Обзорные статьи и другие типы статей имеют более гибкую структуру.

Удалите этот абзац и начните с раздела «Введение». По всем вопросам обращайтесь в редакцию журнала по адресу unots@biosafety.kz.

Введение

Во введении следует изложить текущее состояние области исследований и процитировать основные публикации, обосновать актуальность и значимость проводимых исследований. Необходимо кратко указать цель работы. Насколько это возможно, сделайте введение понятным для ученых, не занимающихся вашей конкретной областью исследований. Ссылки должны быть пронумерованы в порядке их появления и обозначены цифрой или цифрами в квадратных скобках, например, [1] или [2,3], или [4–6].

Материалы и методы

Данный раздел должен быть описан достаточно подробно, чтобы другие могли воспроизвести и использовать опубликованные результаты. Новые методы и протоколы должны быть описаны подробно, в то время как хорошо зарекомендовавшие себя методы могут быть кратко описаны и надлежащим образом процитированы, например, [1] или [2,3], или [4–6].

Исследования с участием животных или людей, а также другие исследования, требующие этического одобрения, должны указывать орган, предоставивший одобрение, и соответствующий кодекс этического одобрения.

При необходимости этот раздел может быть разделен на подразделы.

Подраздел

Результаты

Данный раздел должен содержать краткое и точное описание экспериментальных результатов, их интерпретацию, а также экспериментальные выводы, которые можно сделать. При необходимости этот раздел может быть разделен на подразделы.

Подраздел

Таблицы и рисунки

Таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и в тексте на них должны быть ссылки. Например, Таблица 1, Рисунок 1 и т.п.

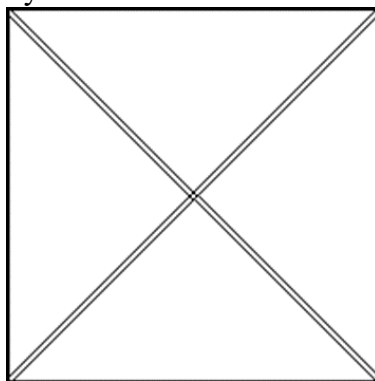
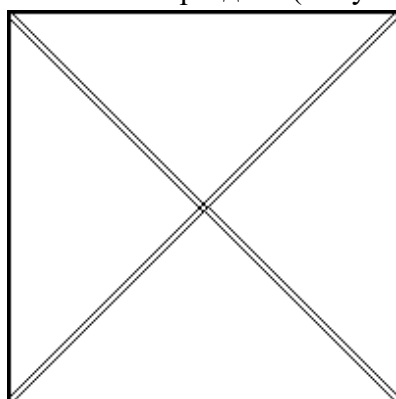


Рисунок 1 – Это рисунок. Схемы имеют такое же форматирование

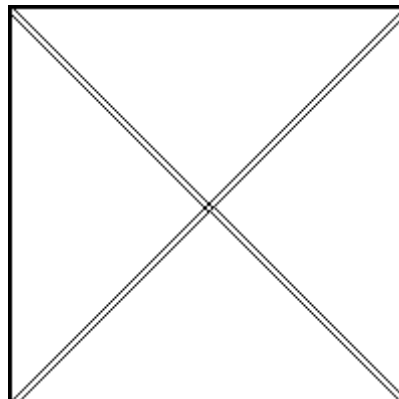
Таблица 1 – Это таблица. Таблицы следует размещать в основном тексте рядом с местом первого упоминания

Заголовок 1	Заголовок 2	Заголовок 3
вводные 1	данные	данные
вводные 2	данные	данные ¹
¹ Примечания к данным таблицы разместить под таблицей.		

Продолжить текст раздела (Рисунок 2).



(а)



(б)

Если имеется несколько панелей, они должны быть перечислены следующим образом: (а) описание того, что содержится в первой панели; (б) Описание того, что содержится во второй панели

Рисунок 2 – Это рисунок. Рисунки следует размещать в основном тексте рядом с местом первого упоминания

Обсуждение

Авторы должны обсудить полученные результаты и то, как их можно интерпретировать с точки зрения предыдущих исследований и рабочих гипотез. В обсуждении можно привести

возможные объяснения сходства и противоречий с другими аналогичными исследованиями. В максимально широком контексте следует обсудить выводы и их значение. Также в данном разделе могут быть выделены будущие направления исследований.

Заключение

Данный раздел включает обобщение и подведение итогов работы на текущем этапе. Выводы должны быть точными и использоваться для обобщения результатов исследований в конкретных научных областях с описанием предложений или возможностей дальнейшей работы.

Финансирование: Укажите источник финансирования исследований (название финансирующей организации, номер гранта). Внимательно проверьте правильность приведенных данных и используйте стандартное написание названий финансирующих организаций.

Благодарности: В этом разделе вы можете отметить любую оказанную поддержку. Это может включать административную и техническую поддержку или предоставление материалов для экспериментов.

Конфликт интересов: Все авторы должны раскрывать информацию о любых финансовых и личных отношениях с другими людьми или организациями, которые могут ненадлежащим образом повлиять (предвзято) на их работу. Примеры потенциальных конфликтов интересов включают занятость, консультации, владение акциями, гонорары, платные экспертные заключения, патентные заявки/регистрации, а также гранты или другое финансирование. Если нет никаких конфликтов к опубликованию материалов в статье, указать, что авторы не имеют конфликта интересов.

Литература

В данном разделе следует привести список цитированной литературы оформленный согласно ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления» (требование к изданиям, входящих в перечень КОКСОН). Список литературы должен быть пронумерован в порядке упоминания в тексте (включая цитаты в таблицах и легендах). Включите цифровой идентификатор объекта (DOI) для всех ссылок, где они доступны. В тексте ссылки должны быть заключены в квадратные скобки [...] и поставлены перед знаками препинания; например [1], [1–3] или [1,3].

1. Aspden K., Passmore J.A., Tiedt F., Williamson A.L. Evaluation of lumpy skin disease virus, a capripoxvirus, as a replication-deficient vaccine vector // J. Gen. Virol. – 2003. – Vol. 84 (Pt 8). – P. 1985-1996. doi: ... (при наличии)

2. Гуненков В.В., Черняк В.П., Кузнецов Г.Д. Сухая живая вакцина против оспы овец из штамма C113/86 // Ветеринария. – 1993. – № 11/12. – С. 23-24.

3. Зайцев В.Л. Морфогенез вируса оспы овец в культуре клеток /В.Л.Зайцев, Н.Т.Сандыбаев, К.Т.Султанкулова, В.Ю.Белоусов, О.В.Червякова, В.М.Строчков // Вирус оспы овец: молекулярно-биологические свойства и структура генома. – Алматы, 2011. – С.73-84. ISBN 978-601-278-599-9

4. Султанкулова К.Т. Токсико-биологическая оценка гриба *Histoplasma farciminosum* – возбудителя эпизоотического лимфангоита лошадей // Ветеринарные и зоотехнические вопросы коневодства: первая науч.-практ. конф. - Алматы, 2003. – С. 26-29

5. Сансызбай А.Р. Эпизоотическая ситуация лимфангита лошадей, вызванного *Histoplasma farciminosum*, в коневодческих хозяйствах Республики Казахстан //Современное состояние и актуальные проблемы развития ветеринарной науки и практики: науч.-практ. конф. – Алматы, 2005. – С. 234-237.

6. Вспышка оспы овец на территории Российской Федерации в Ярославской области [Электрон.ресурс]. - URL: <http://www.fsvps.ru/fsvps/news/18142.html> (дата обращения 3 сентября 2016 г).

References

Далее приводится транслитерированный список использованных источников в разделе REFERENCES. При этом англоязычные источники дублируются из раздела ЛИТЕРАТУРА, казахскоязычные и русскоязычные ссылки должны быть приведены к латинскому алфавиту (латинице) и английскому переводу. Ссылка должна дополнительно содержать DOI (идентификатор цифрового объекта), если таковой имеется. Транслитерация осуществляется с использованием онлайн-платформы <http://translit-online.ru/>. Эта онлайн-платформа не транслитерирует отдельные буквы казахского алфавита. Авторы должны самостоятельно вносить исправления после транслитерации казахского текста.

Транслитерированный список литературы должен выглядеть в следующем виде для источников на кириллице: автор(-ы) (транслитерация) → (год в круглых скобках) → название статьи в транслитерированном варианте [перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках], название русскоязычного источника (транслитерация, либо английское название – если есть), выходные данные с обозначениями на английском языке.

Например:

1 Gokhberg L., Kuznetsova T. (2011) Strategiya-2020: novye kontury rossiiskoi innovatsionnoi politiki [Strategy 2020: New Outlines of Innovation Policy]. Foresight-Russia, vol. 5, no 4, pp. 8–30.

МАҚАЛА ТАҚЫРЫБЫ

Аты Тегі¹ , Аты Тегі² , Аты Тегі² ,*

¹ Жұмыс орны

² Жұмыс орны

*e-mail (егер бірнеше автор-корреспондент болса, авторлардың инициалдарын қосыңыз)

Аннотация. Бір абзац 300 сөзден аспайды, 150 сөзден кем емес. Аннотацияда зерттеу мақсаты, негізгі нәтижелер мен негізгі қорытындылар қысқаша көрсетілуі керек. Аннотация көбінесе мақаладан бөлек беріледі. Осыған байланысты сілтемелерден, стандартты емес немесе әдеттен тыс аббревиатуралардан аулақ болу керек, бірақ қажет болған жағдайда олар рефераттың өзінде бірінші рет айтылған кезде анықталуы керек. Аннотация мақаланың объективті баяндалуы болуы керек, негізгі мәтінде көрсетілмеген немесе дәлелденбеген нәтижелерді қамтымауы керек және негізгі қорытындыларды асыра көрсетпеуі керек.

Түйін сөздер: түйінсөз 1; түйінсөз 2; түйінсөз 3 (5-10 сөз немесе сөз тіркестері мақаланың негізгі мазмұнын көрсетуі керек; зерттеудің пәндік саласын анықтау. Әрбір түйінді сөз нүктелі үтірмен бөлінеді)

TITLE

Firstname Lastname¹ , Firstname Lastname² , Firstname Lastname² ,*

¹ Affiliation

² Affiliation

* e-mail (if there are more than one correspondent authors, add the initials of the authors)

Abstract. One paragraph no more than 300 words, with no less than 150 words. The abstract should briefly describe the purpose of the study, the main results and main conclusions. The abstract is often presented separately from the article. In this regard, references, non-standard or unusual abbreviations should be avoided, but, if necessary, they should be identified at their first

mention in the abstract itself. The abstract should be an objective presentation of the article, should not contain results that are not presented or substantiated in the main text, and should not exaggerate the main conclusions.

Keywords: keyword 1; keyword 2; keyword 3 (5-10 words or phrases should reflect the main content of the article; define the subject area of the study. Each keyword is separated by a semicolon)