eISSN 2957-5702

ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ

БИОҚАУІПСІЗДІК ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

БИОБЕЗОПАСНОСТЬ И БИОТЕХНОЛОГИЯ

THE SCIENTIFIC JOURNAL

BIOSAFETY AND BIOTECHNOLOGY

www.biosafety.kz

2026 • 25



eISSN 2957-5702

2020 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН • ИЗДАЕТСЯ С 2020 ГОДА • PUBLISHED SINCE 2020

2026• 25

Редакция алқасы:

Жүгүнісов Қ.Д., PhD (Қазақстан)
Закарья К.Д., б.ғ.д., профессор (Қазақстан)
Faez Awad, PhD (Ливия)
Орынбаев М.Б., в.ғ.к., профессор, академик (Қазақстан)
Айтназаров Р.Б., PhD (Ресей)
Сұлтанқұлова К.Т., б.ғ.к., профессор (Қазақстан)
Кутумбетов Л.Б., в.ғ.д., профессор (Қазақстан)
Ершебулов З.Д., PhD (Қазақстан)
Абдураимов Е.О., в.ғ.д., профессор (Қазақстан)
Еспембетов Б.А., в.ғ.к., профессор (Қазақстан)
Булатов Е.А., б.ғ.к., профессор (Қазақстан)
Risatti G., PhD, профессор (АҚШ)
Червякова О.В., б.ғ.к., профессор (Қазақстан)
Қошеметов Ж.Қ., б.ғ.д., профессор (Қазақстан)
Қасенов М.М., в.ғ.к., профессор (Қазақстан)
Жапаркулова К.А., PhD (Қазақстан)
Olivier G., PhD (Франция)
Абеуов Х.Б., в.ғ.к., профессор (Қазақстан)
Наханов А.Қ., б.ғ.к. профессор (Қазақстан)
Рсалиев А.С., PhD, профессор (Қазақстан)
Мухамедиев Н.С., б.ғ.к. профессор (Қазақстан)

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, 2026

Редакционная коллегия:

Жугунисов К.Д., PhD (Қазақстан)
Закарья К.Д., д.б.н., профессор (Казахстан)
Faez Awad, PhD (Ливия)
Орынбаев М.Б., к.в.н., профессор, академик (Казахстан)
Айтназаров Р.Б., PhD (Россия)
Султанкулова К.Т., к.б.н., профессор (Казахстан)
Кутумбетов Л.Б., д.в.н. профессор (Казахстан)
Ершебулов З.Д.,PhD (Казахстан)
Абдураимов Е.О., д.в.н., профессор (Казахстан)
Еспембетов Б.А., к.в.н., профессор (Казахстан)
Булатов Е.А., к.б.н**.,** профессор (Казахстан)
Risatti G., PhD, профессор (США)
Червякова О.В., к.б.н., профессор Казахстан)
Кошеметов Ж.К., д.б.н., профессор (Казахстан)
Касенов М.М., к.в.н., профессор (Казахстан)
Жапаркулова К.А., PhD (Казахстан)
Olivier G., PhD (Франция)
Абеуов Х.Б., к.в.н., профессор (Казахстан)
Наханов А.К., к.б.н., профессор (Казахстан)
Рсалиев А.С., PhD, профессор (Казахстан)
Мухамедиев Н.С., к.б.н., профессор (Казахстан)

Учредитель: ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»

Зарегистрирован в Комитете информации Министерства информации и общественного развития Республики Казахстан свидетельством **№KZ33V00017380** от 20.11.2019 г.
Периодичность: 4 раза в год.

Адрес редакции 080409, Жамбылская область, Кордайский район, пгт. Гвардейский, Ул. Б. Момышулы, 15. тел. (726-36) 7-22-28 *www: biosafety.kz*, E-mail: journal@biosafety.kz

© Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, 2026

Editorial board:

Zhugunissov K.D., PhD (Kazakhstan)
Zakarya K.D., D.B.Sci., Prof, (Kazakhstan)
Faez Awad, PhD, (Libya)
Orynbayev M.B., PhD, Prof, Academician (Kazakhstan)
Aitnazarov R.B., PhD (Russia)
Sultankulova K.T., PhD, Prof (Kazakhstan)
Kutumbetov L.B., D.V.Sci., Prof (Kazakhstan)
Yershebulov Z.D., PhD (Kazakhstan)
Abduraimov Ye.O., D.V.Sci., Prof (Kazakhstan)
Yespembetov B.A., PhD , Prof (Kazakhstan)
Bulatov Y. A., PhD, Prof (Kazakhstan)
Risatti G., PhD, Prof (USA)
Chervyakova O.V., PhD, Prof (Kazakhstan)
Koshemetov Zh.K., D.B.Sci., Prof (Kazakhstan)
Kassenov M.M., PhD , Prof (Kazakhstan)
Zhaparkulova K.A., PhD ,(Kazakhstan)
Olivier G., PhD , Prof (France)
Abeuov Kh.B., PhD , Prof (Kazakhstan)
Nakhanov A.K., PhD, Prof (Kazakhstan)
Rsaliev A.S., PhD, Prof (Kazakhstan)
Mukhamadiyev N.S., PhD, Prof (Kazakhstan)

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. Momyshuly str., Tel. (726-36) 7-22-28 *www: biosafety.kz,* E-mail: journal@biosafety.kz

© Research institute of biosafety problems, 2026

МАЗМҰНЫ

Жадыра С., Муратбекова А.Е., Касенова Г.Т. 4
ЖАҢА БУЫН СЕКВЕНИРЛЕУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ СҮТ ӨНІМДЕРІНІҢ МИКРОБИОМЫН ЗЕРТТЕУДЕ ҚОЛДАНЫЛУЫ

Омарбекова У.Ж., Матенова Н.М., Кондибаева Ж.Б. 15
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ҚОЙ ШЕШЕГІ ВИРУСЫНЫҢ ТАРАЛУ ҚАУПІН ЭПИЗООТИЯЛЫҚ МОНИТОРИНГ ЖӘНЕ ИНТЕГРАЛДЫ БАҒАЛАУ (2021–2024 ЖЖ.)

Мәуленбай А.Д., Ысқақова Г.Ш., Рсалиев А.С. 24
ЖАСАНДЫ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ АЯДА КҮЗДІК БИДАЙДЫҢ ТАТ ТҮРЛЕРІНЕ ТӨЗІМДІЛІК КӨЗДЕРІН АНЫҚТАУ

Алиева А.Б., Баракбаев К.Б., Азанбекова М.А., Сәрсенқұлова Н.А., Мамбеталиев М., Жугунисов К.Д. 32
ЗЕРТХАНАЛЫҚ ЖАНУАРЛАРДЫҢ СИЫР ШЕШЕГІ ВИРУСЫНА СЕЗІМТАЛДЫҒЫН БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ЭКСПЕРИМЕНТТІК МОДЕЛЬДІ ТАҢДАУ

Каукарбаева М.Ж., Оразымбетова Н.К., Сейсенбаева М.С., Умуралиев Б.К., Исахан Ә.А., Адалбекова А.К., Серикбайов О.Н., Кошеметов Ж.К. 42
ЖАМБЫЛ ОБЛЫСЫНДАҒЫ КУ- БЕЗГЕГІНІҢ ЭПИЗООТИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙЫН ТАЛДАУ

Костыркин Ю.А., Никитин Ю.В., Игнатосян А.Г., Руник В.Е. 52
ТИЛОЗИН 50 ЖӘНЕ ТИЛАНИК 5% ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРЫНЫҢ ФАРМАКОКИНЕТИКАСЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ БИОЭКВИВАЛЕНТТІЛІГІН СТАТИСТИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕУ

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТ 63

ЖУРНАЛДА ЖАРИЯЛАУ ҮШІН МАҚАЛАЛАРҒА ҚОЙЫЛАТЫН ТАЛАПТАР 65

СОДЕРЖАНИЕ

Жадыра С., Муратбекова А.Е., Касенова Г.Т. 4
СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ МИКРОБИОМА МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Омарбекова У.Ж., Матенова Н.М., Кондибаева Ж.Б. 15
ЭПИЗООТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКОВ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИРУСА ОСПЫ ОВЕЦ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН (2021–2024 ГГ.)

Мауленбай А.Д., Ыскакова Г.Ш., Рсалиев А.С. 24
ВЫЯВЛЕНИЕ ИСТОЧНИКОВ УСТОЙЧИВОСТИ ОЗИМОЙ ПШЕНИЦЫ К ВИДАМ РЖАВЧИНЫ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО ФОНА

Алиева А.Б., Баракбаев К.Б., Азанбекова М.А., Сәрсенқұлова Н.А., Мамбеталиев М., Жугунисов К.Д. 32
ОЦЕНКА ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ К ВИРУСУ ОСПЫ КОРОВ ДЛЯ ВЫБОРА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Каукарбаева М.Ж., Оразымбетова Н.К., Сейсенбаева М.С., Умуралиев Б.К., Исахан Ә.А., Адалбекова А.К., Серикбайов О.Н., Кошеметов Ж.К. 42
АНАЛИЗ ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО КУ-ЛИХОРАДКЕ В ЖАМБЫЛСКОЙ ОБЛАСТИ

Костыркин Ю.А., Никитин Ю.В., Игнатосян А.Г., Руник В.Е. 52
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ТИЛОЗИН 50 И ТИЛАНИК 5% И СТАТИСТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ 63

ТРЕБОВАНИЯ К НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ 65

CONTENTS

Zhadyra S., Muratbekova A.E., Kassenova G.T. 4
NEXT-GENERATION SEQUENCING AND ITS APPLICATION IN DAIRY MICROBIOME RESEARCH

Omarbekova U.Zh., Matenova N.M., Kondibayeva Zh.B. 15
EPIZOOTIC MONITORING AND INTEGRATED RISK ASSESSMENT OF THE SPREAD OF SHEEP POX VIRUS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN (2021–2024)

Maulenbay A.D., Yskakova G.Sh., Rsaliyev A.S. 24
IDENTIFICATION OF SOURCES OF RESISTANCE IN WINTER WHEAT TO RUST SPECIES UNDER ARTIFICIAL INFECTIOUS BACKGROUND CONDITIONS

Alieva A.B., Barakbaev K.B., Azanbekova M.A., Sarsenkulova N.A., Mambetaliev M., Zhugunisov K.D. 32
ASSESSMENT OF THE SUSCEPTIBILITY OF LABORATORY ANIMALS TO COWPOX VIRUS FOR THE SELECTION OF AN EXPERIMENTAL MODEL

Kaukarbayeva M.Zh., Orazymbetova N.K., Seysenbayeva M.S., Umuraliyev B.K., Isakhan A.A., Adalbekova A.K., Serikbayov O.N., Koshemetov Zh.K. 42
ANALYSIS OF THE EPIZOOTIC AND EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF Q FEVER IN THE ZHAMBYL REGION

Yu.A. Kostyrkin , Yu.V. Nikitin , A.G. Ignatosyan, V.E. Runik 52
COMPARATIVE EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS OF TYLOSIN 50 AND TY LANIC 5% MEDICINAL PRODUCTS AND STATISTICAL SUBSTANTIATION OF THEIR BI OEQUIVALENCE

AUTHORS' INFORMATION 63

AUTHOR INSTRUCTIONS TO THE JOURNAL 65

ӘОЖ 577.21:579.67 DOI: 10.58318/2957-5702-2026-25-4-14
Түпнұсқа мақала

ЖАҢА БУЫН СЕКВЕНИРЛЕУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ СҮТ ӨНІМДЕРІНІҢ МИКРОБИОМЫН ЗЕРТТЕУДЕ ҚОЛДАНЫЛУЫ

С. Жадыра*, А.Е. Муратбекова, Г.Т. Касенова

І.Жансүгіров атындағы Жетісу университеті,
040000, Қазақстан Республикасы, Талдықорған қаласы
*akanais@yandex.kz

Аннотация. Соңғы жылдары микробиологиялық қауымдастықтарды зерттеуге бағытталған ғылыми зерттеулердің қарқынды дамуы жаңа молекулалық әдістердің пайда болуына алып келді. Солардың ішінде жаңа буын секвенирлеу (Next Generation Sequencing, NGS) технологиясы микроорганизмдердің генетикалық материалын жоғары дәлдікпен және қысқа уақыт ішінде зерттеуге мүмкіндік беретін тиімді құралдардың бірі. Бұл технология микробиомды зерттеуде кеңінен қолданылып, микроорганизмдердің таксономиялық құрамын анықтауға, олардың әртүрлілігін бағалауға және функционалдық мүмкіндіктерін талдауға жағдай жасады.

Сүт және сүт өнімдері микроорганизмдердің дамуына қолайлы орта, сондықтан олардың микробиологиялық құрамын зерттеу тағам қауіпсіздігін қамтамасыз ету және өнім сапасын бақылау үшін маңызды. NGS технологиясының көмегі сүт және одан жасалатын әртүрлі өнімдердегі микроорганизмдердің қауымдастық құрылымын анықтауға, олардың өзара әрекеттесуін талдауға және өнімнің сапасына әсер ететін микробиологиялық факторларды бағалауда мүмкіндігі зор технология.

Бұл мақалада жаңа буын секвенирлеу технологиясының даму тарихы, метагеномикалық талдау әдістері және микробиомды зерттеудің негізгі тәсілдері қарастырылады. Сонымен қатар сүт және сүт өнімдерінің микробиомын зерттеуде NGS технологиясын қолданудың негізгі бағыттары талданады. Әдеби деректерді талдау нәтижелері NGS технологиясының сүт өнімдерінің микробиологиялық құрамын зерттеуде және тағам қауіпсіздігін қамтамасыз етуде маңызды ғылыми құрал екенін көрсетеді.

Түйін сөздер: жаңа буын секвенирлеу, микробиом, метагеномика, сүт өнімдері, микробиологиялық қауымдастық.

Кіріспе

Сүт және сүт өнімдері адам рационында маңызды орын алатын тағамдардың бірі. Олар жоғары биологиялық құндылыққа ие ақуыздар, майлар, витаминдер және минералдық заттардың маңызды көзі болып саналады. Сонымен қатар сүт өнімдері микробтардың дамуына өте қолайлы орта. Сүттің табиғи микробиотасы және өндіріс барысында қалыптасатын микроорганизмдер қауымдастығы өнімнің сапасына, дәміне, құрылымына және сақтау мерзіміне айтарлықтай әсер етеді. Сондықтан сүт өнімдеріндегі микробиологиялық қауымдастықтарды зерттеу тағам қауіпсіздігін қамтамасыз ету және өнім сапасын бақылау жүйесінің маңызды бағыты [1].

Соңғы жылдары тағам ғылымында «микробиом» ұғымы кеңінен қолданылып келеді. Микробиом белгілі бір ортада тіршілік ететін микроорганизмдердің толық жиынтығын және олардың генетикалық ақпаратын білдіреді. Сүт және сүт өнімдерінің микробиомы бактериялар, ашытқылар және зең саңырауқұлақтары сияқты әртүрлі микроорганизмдерден тұрады. Бұл микроорганизмдер бір жағынан өнімнің технологиялық қасиеттерін қалыптастыруға қатысса, екінші жағынан кейбір жағдайларда тағам қауіпсіздігіне қауіп төндіруі мүмкін. Сондықтан сүт өнімдерінің микробиомын зерттеу тағам микробиологиясының маңызды ғылыми бағыттарының бірі деуге болады [1, 2].

Дәстүрлі микробиологиялық әдістер микроорганизмдерді өсіру арқылы анықтауға негізделген. Алайда көптеген микроорганизмдерді зертханалық жағдайда өсіру мүмкін емес, сондықтан бұл әдістер микробиологиялық қауымдастықтың толық құрылымын анықтауға мүмкіндік бермейді және көбінесе тек культивирленетін микроорганизмдерді ғана қамтиды. Осыған байланысты соңғы жылдары молекулалық биология және геномика саласындағы жетістіктердің

нәтижесінде жаңа буын секвенирлеу немесе келесі буын секвенирлеу (Next Generation Sequencing, NGS) технологиясы микроорганизмдерді зерттеудің тиімді әдістерінің біріне айналды [3].

NGS технологиясы бір мезгілде көптеген ДНҚ молекулаларын параллель түрде секвенирлеуге мүмкіндік береді. Бұл әдіс микроорганизмдердің генетикалық материалын жоғары дәлдікпен анықтауға, микробиологиялық қауымдастықтардың құрамын толық және жан-жақты зерттеуге, сондай-ақ сирек кездесетін немесе культивирленбейтін микроорганизмдерді анықтауға мүмкіндік береді. Сонымен қатар NGS негізіндегі метагеномдық талдау әдістері микроорганизмдердің тек таксономиялық құрамын ғана емес, олардың функционалдық ерекшеліктерін де талдауға жағдай жасайды, бұл сүт және сүт өнімдеріндегі микробиомды дәстүрлі әдістермен салыстырғанда анағұрлым терең деңгейде зерттеуге жол ашады [4].

Соңғы жылдары NGS технологиясы сүт өнімдерінің микробиологиялық құрамын зерттеуде кеңінен қолданылып келеді. Бұл әдіс шикі сүттің микробиомын анықтауға, пастерлеу және сақтау процестерінің микробиологиялық өзгерістерін бақылауға, сондай-ақ ашытылған сүт өнімдеріндегі микроорганизмдердің әртүрлілігін зерттеуге үлкен мүмкіндік ашты [5]. Сонымен қатар NGS технологиясы сүт өнімдерінің қауіпсіздігін қамтамасыз ету, патогенді микроорганизмдерді ерте кезеңде анықтау және өндірістік процестерді оңтайландыру үшін маңызды ғылыми құралға айналды [6].

Осыған байланысты бұл мақалада сүт және сүт өнімдерінің микробиомын зерттеуде жаңа буын секвенирлеу (NGS) технологиясының қолданылуы, оның негізгі мүмкіндіктері және тағам қауіпсіздігін қамтамасыз етудегі маңызы қарастырылады.

Негізгі бөлім. Бұл зерттеу шолу мақаласы форматында орындалды және бұрын жарияланған ғылыми әдебиеттерді талдау әдісіне негізделді. Зерттеу барысында тағам ғылымында оның ішінде сүт өнімдерін зерттеуде жаңа буын секвенирлеу (NGS) және метагеномика технологияларының қолданылуына қатысты ғылыми жарияланымдар қарастырылды.

Әдебиеттерді іздеу бірнеше халықаралық ғылыми дерекқорлар арқылы жүргізілді. Негізгі дереккөздер ретінде Scopus (sciencedirect), Web of Science, PubMed және Google Scholar базаларында жарияланған ғылыми мақалалар пайдаланылды. Сонымен қатар тағам микробиологиясы және геномика саласына арналған ғылыми журналдардағы зерттеулер қарастырылды. Әдебиеттерді іздеу кезінде келесі негізгі кілт сөздер қолданылды: next generation sequencing, metagenomics in food science, fermented milk microbiome, food safety genomics, microbial community analysis. Зерттеу барысында негізінен 2010–2026 жылдар аралығында жарияланған ғылыми мақалаларға басымдық берілді.

Сонымен қатар метагеномдық деректерді талдау әдістері, биоинформатикалық бағдарламалар және секвенирлеу платформалары туралы мәліметтер ғылыми әдебиеттер негізінде талданды.

Жаңа буын секвенирлеу технологиясының даму кезеңдері. ДНҚ секвенирлеу технологиялары соңғы бірнеше онжылдықта қарқынды дамыды. Бұл технологиялардың дамуы геномдық зерттеулердің жаңа кезеңін бастады.

Бірінші буын секвенирлеу технологиясы. 1953 жылы J. Watson, F. Crick, Rosalind Franklin және Maurice Wilkins ДНҚ молекуласының қос спиральды құрылымын дәлелдеп, ДНҚ-ның жартылай консервативті репликация принципін және нуклеотидтердің ақуыз синтезін кодтайтын генетикалық ақпараттың негізі екенін көрсетті [7, 8]. Ақуызды кодтайтын нуклеотидтік тізбектерді анықтау үшін ДНҚ құрамындағы төрт түрлі негіздің (A, T, G және C) орналасу ретін анықтау қажет. 1977 жылы Sanger және оның әріптестері дидезокси тізбекті тоқтату әдісін (Sanger sequencing) ұсынды, бұл әдіс бір тізбекті ДНҚ молекуласының нуклеотидтік ретін дәл анықтауға мүмкіндік берді [9]. Бұл әдістің негізгі принципі екі маңызды механизмге негізделген. Біріншіден, ДНҚ-полимераза ферменті бір тізбекті ДНҚ-ны матрица ретінде пайдаланып, оған комплементарлы жаңа тізбекті синтездейді. Екіншіден, реакция барысында 2’,3’-дидезоксинуклеозидтрифосфаттар (ddNTP) жаңа синтезделіп жатқан ДНҚ тізбегіне қосылған кезде, тізбектің әрі қарай ұзаруы тоқтайды.

ДНҚ секвенирлеу реакциясын жүргізу үшін реакциялық қоспаға матрицалық ДНҚ, арнайы праймерлер, ДНҚ-полимераза ферменті, төрт түрлі дезоксинуклеозидтрифосфат (dATP, dTTP, dGTP, dCTP) және бір түрдегі ddNTP қосылады. Көбінесе бұл реакцияда 5’→3’ экзонуклеаза белсенділігі жоқ, бірақ 5’→3’ полимераза белсенділігі сақталған Klenow фрагменті қолданылады. Полимеразалық реакция кезінде жаңа ДНҚ тізбегі синтезделіп, ал ddNTP молекуласы қосылған жағдайда тізбектің ұзаруы тоқтайды. Осылайша әртүрлі ұзындықтағы ДНҚ фрагменттері түзіліп, жеке-жеке анықталады. Нәтижесінде олардың көмегімен белгілі ұзындықтағы нуклеотидтік тізбек

анықталады.

Бірінші буын секвенирлеу технологиясының басты артықшылығы – жоғары дәлдігі және салыстырмалы түрде ұзын оқылым (read) беру мүмкіндігі. Бұл әдіс арқылы шамамен 1000 жұп негізге дейінгі тізбектерді анықтауға болады, ал нәтижелердің дәлдігі 99,999%-ға дейін жетеді. Алайда бұл технологияның негізгі кемшіліктері – төмен өнімділігі және жоғары құны. Қазіргі уақытта Sanger секвенирлеуі негізінен генетикалық тізбектерді тексеру, геномдық жинақтау нәтижелерін растау және жеке гендерді секвенирлеу кезінде «стандарт» ретінде қолданылып жүр.

Жаңа буын секвенирлеу технологиясы. Жаңа буын секвенирлеу технологиясы әртүрлі әдебиеттерде «екінші буын» немесе «келесі буын» секвенирлеу технологиясы деп те аталып жүр. Бұдан бөлек баламалы түрде жоғары өнімді секвенирлеу (high-throughput sequencing), терең секвенирлеу (deep sequencing) немесе жаппай параллель секвенирлеу (massively parallel sequencing) деген тіркестерде осы технологияны сыйпаттай алады. Бұл технология бірінші буын секвенирлеу әдісіне қарағанда жоғары өнімділігімен және параллель жұмыс істеу мүмкіндігімен ерекшеленеді.

NGS технологиясы шамамен 2005 жылдан бастап қарқынды дамып, геномдық зерттеулерде кеңінен қолданыла бастады. Бұл әдістің басты ерекшелігі – көптеген секвенирлеу реакцияларын бір мезгілде жүргізу мүмкіндігі. Яғни мыңдаған немесе миллиондаған ДНҚ фрагменттері бір уақытта секвенирленеді, нәтижесінде қысқа уақыт ішінде үлкен көлемдегі генетикалық ақпарат пайда болады. Сонымен қатар реакциялық жүйенің көлемі өте аз болғандықтан, зерттеу құны да айтарлықтай төмендейді.

Жаңа буын секвенирлеу технологиясы жоғары өнімді секвенирлеу технологиялары қатарына жатқанымен, барлық жоғары өнімді секвенирлеу технологиялары жаңа буын секвенирлеу технологиясына жатпайды. Әртүрлі жаңа буын секвенирлеу платформаларының қатарына 454 пиросеквенирлеу, Illumina секвенирлеуі, ABI SOLiD технологиясы, иондық жартылай өткізгіштік секвенирлеу (Ion Torrent), ДНҚ наношар секвенирлеуі және басқа да әдістерді жатызуға болады [10].

Қазіргі уақытта Illumina платформасы ең кең таралған екінші буын секвенирлеу технологияларының бірі. Бұл технология жоғары дәлдігімен, үлкен өнімділігімен және салыстырмалы түрде төмен шығындарымен ерекшеленеді. Сонымен қатар Illumina жүйелері геномдық зерттеулерде ғана емес, функционалдық геномика саласында да кеңінен қолданылады.

Illumina платформасы sequencing by synthesis (SBS) деп аталатын «синтез барысында секвенирлеу» әдісіне негізделген. Бұл әдісте ДНҚ фрагменттері арнайы шыны бетке (Flow cell) бекітіледі. Кейін олар көпірлік амплификация арқылы көбейіп, әрқайсысы мыңдаған б ірдей молекулалардан тұратын кластерлер түзеді. Әрбір цикл кезінде флюоресцентті белгіленген төрт түрлі нуклеотид ДНҚ тізбегіне біртіндеп қосылып, арнайы оптикалық жүйелер арқылы олардың сигналдары тіркеледі. Осылайша нуклеотидтердің орналасу реті анықталады.

Метагеномикалық талдау және микробиомды зерттеу әдістері. Соңғы жылдары ғылыми зерттеулер белгілі бір ортада тіршілік ететін және сол ортаның биологиялық процестеріне әсер ететін микроорганизмдер қауымдастықтарына ерекше назар аударуда [11]. Мұндай қауымдастықтар әдетте «микробиота» (microbiota) деп аталады және белгілі бір ортада, мысалы, организмнің белгілі бір бөлігінде, табиғи ортада немесе экожүйеде тіршілік ететін микроорганизмдердің жиынтығын білдіреді [12]. Кейбір зерттеушілер бұл ұғымды кеңейтіп, «микробиом» (microbiome) терминін қолданады. Микробиом – белгілі бір ортада немесе организмде тіршілік ететін микроорганизмдердің барлық геномдарының және олардың генетикалық өнімдерінің жиынтығын білдіреді [13]. Дегенмен, ғылыми әдебиеттерде «микробиота» және «микробиом» терминдері кей жағдайда бір-бірінің орнына қолданылып келеді.

Микробиомды зерттеу бағыттарының дамуы нәтижесінде метагеномика деп аталатын жаңа ғылыми сала қалыптасты. Метагеномика – қоршаған ортадан немесе тірі организмдерден тікелей алынған барлық генетикалық материалды зерттейтін ғылым саласы [14]. Метагеномдық зерттеулер микроорганизмдерді зертханалық жағдайда өсіру қажеттілігінсіз олардың қауымдастық құрылымын және функционалдық мүмкіндіктерін анықтауға мүмкіндік береді [15].

Метагеномика және микробиомды зерттеу саласы соңғы жылдары ірі халықаралық ғылыми жобалардың арқасында қарқынды дамып келеді. Олардың қатарына Human Microbiome Project (HMP), European MetaHIT және Integrative Human Microbiome Project сияқты ірі ғылыми консорциумдар жатады [13, 16]. Бұл зерттеулер метагеномикалық талдау әдісінің әртүрлі ортадағы микроорганизмдер қауымдастықтарының құрылымы мен функцияларын терең зерттеуде

практикалық тұрғыдан кең мүмкіндіктер берді.

Метагеномдық зерттеулер бірнеше негізгі кезеңдерден тұрады, олар үлгіні дайындаудан бастап ДНҚ секвенирлеу және биоинформатикалық талдауға дейінгі процестерді қамтиды (сурет 1). Осы кезеңдердің негізгі бөлігі секвенирлеу әдістерін қолдану арқылы жүзеге асырылады. Қазіргі уақытта метагеномдық зерттеулерде кеңінен қолданылатын негізгі тәсілдерге маркерлік гендерге негізделген секвенирлеу және shotgun метагеномика жатады.



Сурет 1 – Метагенодық секвенирлеудің кезеңдері

Маркерлік гендер арқылы талдау (Amplicon sequencing). Микробиомды зерттеуде ең кең қолданылатын әдістердің бірі – маркерлік гендерге негізделген мақсатты (яғни таргеттік) секвенирлеу. Бұл әдісте микроорганизмдерді анықтау үшін белгілі бір гендер секвенирленеді. Бактерияларды зерттеуде көбінесе 16S рибосомалық РНҚ гені (16S rRNA), ал саңырауқұлақтарды анықтауда ішкі транскрибирленген спейсер аймағы (ITS) қолданылады. Бұл гендер эволюциялық тұрғыдан салыстырмалы түрде тұрақты болғанымен, олардың құрамындағы гиперайнымалы аймақтар микроорганизмдерді таксономиялық деңгейде ажыратуға мүмкіндік береді [17].

Маркерлік гендер арқылы микробиомды талдауда операциялық таксономиялық бірліктер (ОТБ/OTU) әдісі қолданылады. Бұл тәсілде алынған тізбектер ұқсастық деңгейіне (көбінесе 97–99%) қарай топтастырылып, әрбір OTU микробтық қауымдастықтың жеке таксономиялық бірлігі ретінде қарастырылады [18, 19]. Алынған тізбектерді таксономиялық анықтау үшін RDP classifier, Greengenes және SILVA сияқты деректер базалары пайдаланылады, ал деректерді өңдеу үшін Mothur, QIIME және DADA2 бағдарламалары кеңінен қолданылады [20].

Қазіргі уақытта 16S rRNA және ITS секвенирлеуі көбінесе Illumina MiSeq платформасында жүргізіледі. Бұл әдіс V1–V3 немесе V4 сияқты гиперайнымалы аймақтарды секвенирлеу арқылы микробиологиялық қауымдастықтың құрамын анықтауға мүмкіндік береді [21]. Соңғы жылдары PacBio және Oxford Nanopore сияқты үшінші буын технологиялар арқылы толық ұзындықтағы гендерді секвенирлеу бағытында зерттеулер жүргізіліп жатқанымен, бұл әдістердің кең қолданылуы деректер базаларының шектеулі болуына байланысты әлі де шектеліп отыр.

Shotgun метагеномика. Маркерлік гендерге негізделген секвенирлеу әдістері микробиомның құрамын зерттеуде маңызды ақпарат береді, алайда олар микроорганизм геномдарының тек шағын бөлігін ғана қамтиды. Ал shotgun метагеномика әдісі таргеттелмеген секвенирлеуге негізделіп, үлгідегі барлық микроорганизмдердің генетикалық материалын толық қамтуға мүмкіндік береді [22]. Бұл тәсіл бактериялар, саңырауқұлақтар, ДНҚ вирустары және басқа да микроорганизмдердің геномдарын бір мезгілде зерттеуге жағдай жасайды, бірақ алынған деректерді талдау көбінесе референстік геномдар мен қолжетімді ғылыми деректер базаларына тәуелді болады [23]. Сонымен қатар бұл әдіс микробиологиялық қауымдастықтағы таксономиялық құрамды анықтауға және олардың салыстырмалы үлесін бағалауға мүмкіндік береді, сондай-ақ гендерді анықтап, қауымдастықтың функционалдық мүмкіндіктерін зерттеуге жағдай жасайды [24].

Shotgun метагеномдық деректерді өңдеу барысында геномдарды жинақтаудың (assembly) әртүрлі тәсілдері қолданылады. Бұл процестер de novo жинақтау, референстік геномдарға негізделген жинақтау немесе осы екі тәсілді біріктіретін гибридтік әдістер арқылы жүзеге

асырылуы мүмкін. De novo жинақтау кезінде секвенирленген қысқа оқылымдар арнайы алгоритмдер арқылы біріктіріліп, ұзын геномдық фрагменттер (contig) құрастырылады. Мұндай жинақтауда көбінесе de Bruijn graph әдісі қолданылады [25]. Осы мақсатта MetaVelvet, IDBA-UD, metaSPAdes және MEGAHIT сияқты бағдарламалық құралдар кеңінен пайдаланылады . Ал референстік геномдарға негізделген әдістерде (мысалы, MetaCompass) алынған тізбектер арнайы деректер базаларындағы белгілі геномдармен салыстырылып, геномдық фрагменттер қайта құрастырылады [26]. Дегенмен бұл тәсіл референстік геномдардың сапасы мен қолжетімділігіне тәуелді.

Көп жағдайда зерттеушілер толық геномдық жинақтау жүргізбей-ақ, оқылымдарға негізделген талдау әдістерін қолданады. Мұндай тәсілде shotgun метагеномикадан алынған тізбектер белгілі гендер немесе маркерлік тізбектер арқылы референстік деректер базаларымен салыстырылып, таксономиялық сәйкестендіру жүргізіледі. Бұл процесті таксономиялық биннинг деп атайды. Мұнда ДНҚ құрамының ерекшеліктері, k-mer ұзындығы, GC мөлшері немесе гендік ұқсастық сияқты параметрлер пайдаланылады [27]. Мысалы, Kraken бағдарламасы таксономиялық сәйкестендіру үшін бірегей k-mer үлгілерін қолданады [28], ал MetaPhlAn2 белгілі бір таксондарға тән маркерлік гендер арқылы микроорганизмдердің құрамын және олардың салыстырмалы үлесін анықтайды.

1 – кестеде микробиомды зерттеуде қолданылатын негізгі NGS-негізіндегі әдістердің сипаттамасы келтірілген. Көрсетілгендей, 16S rRNA және ITS секвенирлеу әдістері микроорганизмдердің таксономиялық құрамын анықтауға бағытталған болса, shotgun метагеномика микробиологиялық қауымдастықтың генетикалық және функционалдық мүмкіндіктерін жан-жақты зерттеуге мүмкіндік береді.

Кесте 1 – Микробиомды зерттеуде қолданылатын NGS негізіндегі негізгі әдістердің салыстырмалы сипаттамасы

Әдіс	**Негізгі нысан**	**Артықшылықтары**	**Кемшіліктері**	**Қолданылатын платформалар**
16S rRNA генін секвенирлеу	Бактериялар	Микробиом құрамын анықтауға мүмкіндік береді, құны төмен	Түр деңгейінде әрқашан дәл анықтай алмайды	Illumina MiSeq, Illumina HiSeq, Ion Torrent
ITS аймағын секвенирлеу	Саңырауқұлақтар	Саңырауқұлақтарды анықтауда жоғары дәлдік	Функционалдық гендер туралы ақпарат бермейді	Illumina MiSeq, Illumina HiSeq, Ion Torrent
Shotgun метагеномика	Барлық микроорганизмдер (бактерия, саңырауқұлақ, вирус)	Геномдық ақпаратты толық зерттеуге мүмкіндік береді	Құны жоғары, күрделі биоинформатикалық талдау қажет	Illumina HiSeq, Illumina NextSeq, Illumina NovaSeq

Әр түрлі сүт және сүт өнімдерінің микробиологиясын зерттеуде NGS технологиясының қолданылуы. Сүт өнімдерін зерттеуде NGS технологиясының қолданылуы бірнеше негізгі бағыттарды қамтиды. Ең алдымен бұл технология шикі сүттің микробиологиялық құрамын зерттеуде кеңінен қолданылады. Шикі сүт – барлық сүт өнімдерін өндірудің негізгі шикізаты болғандықтан, оның микробиологиялық сапасы дайын өнімнің сапасына тікелей әсер етеді. NGS технологиясының көмегімен шикі сүтте кездесетін микроорганизмдердің алуан түрлілігі мен олардың таралу ерекшеліктерін анықтауға болады. Мысалы, жүргізілген зерттеулерде шикі сүттің микробиологиялық қауымдастығында Proteobacteria, Firmicutes және Actinobacteria сияқты негізгі бактериялық топтардың басым екендігі анықталған [29, 30]. Сонымен қатар NGS әдісі арқылы сүт өндірісіндегі жабдықтар мен сақтау резервуарларынан патогенді микроорганизмдердің анықталуы шикі сүттің ластану көздерін анықтауға мүмкіндік береді [31].

NGS технологиясы пастерленген сүттің микробиологиялық құрамын зерттеуде де маңызды рөл атқарады. Пастерлеу процесі көптеген микроорганизмдерді жойғанымен, кейбір термотөзімді немесе зақымданған микроорганизмдер өнімде сақталып қалуы мүмкін [2]. Дәстүрлі әдістер арқылы мұндай микроорганизмдерді анықтау қиын болғандықтан, NGS технологиясы олардың

толық құрамын анықтауға мүмкіндік береді. Зерттеулер көрсеткендей, пастерленген сүттің микробиологиялық қауымдастығы бұрын болжанғаннан әлдеқайда күрделі болуы мүмкін. Мысалы, пастерленген сүтте Bacteroides, Streptococcus және Faecalibacterium сияқты бактериялардың болуы анықталған [29, 32]. Бұл микроорганизмдер өнімнің сақтау мерзіміне және сапасына әсер етуі мүмкін.

Сүт өнімдерін зерттеуде NGS технологиясы UHT сүтіндегі микроорганизмдерді анықтауда да қолданылады. Теориялық тұрғыдан алғанда ультра жоғары температурада өңделген сүт толық стерильді болуы тиіс. Алайда кейбір жағдайларда өнімнің бұзылуы байқалады. NGS технологиясы арқылы UHT сүтіндегі микробиологиялық қауымдастықты зерттеу нәтижесінде Pseudomonas, Streptococcus, and Acinetobacter сияқты бактериялық топтардың анықталғаны көрсетілген [33]. Сонымен қатар жоғары өнімді секвенирлеу әдістері UHT өңдеуден кейін де жылуға төзімді микроорганизмдер немесе олардың ферменттері өнім сапасына әсер етуі мүмкін екенін анықтаған [34]. Бұл зерттеулер UHT сүтінің бұзылу себептерін түсіндіруге және өндірістік процестерді жетілдіруге мүмкіндік береді.

NGS технологиясы ашытылған сүт өнімдерін, әсіресе айран және кефир сияқты өнімдерді зерттеуде ерекше маңызға ие. Ашытылған сүт өнімдерінің сапасы көбінесе олардың микробиологиялық құрамына байланысты болады. Мысалы, кефир өндірісінде қолданылатын кефир түйіршіктері бактериялар мен ашытқылардан тұратын күрделі микробиологиялық қауымдастықты қамтиды. NGS технологиясы арқылы жүргізілген зерттеулерде кефир құрамындағы негізгі микроорганизмдер Lactobacillus, Lactococcus және Acetobacter сияқты бактериялар мен Kazachstania туысына жататын ашытқылардың әртүрлі түрлері (Saccharomycetaceae тұқымдасы) екендігі анықталған [35, 36]. Бұл микроорганизмдер өнімнің дәмі мен құрылымының қалыптасуына маңызды әсер етеді.

Сонымен қатар NGS технологиясы ірімшік өндірісіндегі микробиологиялық қауымдастықтарды зерттеуде кеңінен қолданылады. Ірімшіктің жетілу процесі барысында микроорганизмдердің алуан түрлілігі өнімнің текстурасы мен дәмінің қалыптасуына әсер етеді. Жоғары өнімді секвенирлеу әдістері арқылы ірімшіктің жетілу кезеңдеріндегі микробиологиялық өзгерістерді зерттеу мүмкіндігі бар. Зерттеулер нәтижесінде ірімшіктің микробиологиялық қауымдастығында Lactobacillus және Streptococcus сияқты сүтқышқылды бактериялардың басым екендігі анықталған [37, 38]. Бұл бактериялар сүт қышқылын түзіп, өнімнің дәмі мен қауіпсіздігін қамтамасыз етеді.

Қорытынды. Жаңа буын секвенирлеу және метагеномика технологиялары тағам ғылымында микробиологиялық зерттеулердің маңызды құралдары. Бұл технологиялар тағам өнімдеріндегі микроорганизмдердің генетикалық құрамын терең зерттеуге, патогендерді жылдам анықтауға және тағам қауіпсіздігін қамтамасыз етуге көмектеседі. Метагеномика әдістері микроорганизмдерді өсірмей-ақ микробиологиялық қауымдастық құрылымын анықтауға, функциялық қасиеттерін бағалауға мүмкіндік береді. Сонымен қатар бұл әдістер тағам өндірісіндегі сапа бақылау жүйелерін жетілдіруге және жаңа технологияларды дамытуға мүмкіндік береді. NGS және метагеномика технологияларының дамуы тағам ғылымында жаңа зерттеу бағыттарының пайда болуына ықпал етуде. Болашақта бұл технологиялар тағам өндірісіндегі сапа бақылау жүйелерін жетілдіруге, сонымен қатар жаңа ферменттер мен биологиялық белсенді заттарды анықтауға ықпал етеді деп санаймыз.

Қаржыландыру. Осы зерттеу Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитеті тарапынан қаржыландырылды (AP25793809).

Мүдделер қақтығысы: Авторлар жұмыстың кәсіби қызмет аясында жүргізілгенін мәлімдейді және ұсынылған нәтижелердің объективтілігіне әсер етуі мүмкін жағдайлар жоқ.

Әдебиеттер

1. Ferrocino I., Rantsiou K., Cocolin L. Investigating dairy microbiome: an opportunity to ensure quality, safety and typicity // Current Opinion in Biotechnology. – 2022. – Vol. 73. – P. 164–170. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.08.009

2. Ding R., Liu Y., Yang S., Liu Y., Shi H., Yue X., Wu J. High-throughput sequencing provides new insights into the roles and implications of core microbiota present in pasteurized milk // Food Research International. – 2020. – Vol. 137. – P. 109586. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109586

3. Goodwin S., McPherson J., McCombie W. Coming of age: ten years of next-generation se-

quencing technologies // Nature Reviews Genetics. – 2016. – Vol. 17. – P. 333–351. https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49

4. Handelsman J. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms // Microbiology and Molecular Biology Reviews. – 2004. – Vol. 68(4). – P. 669–685. https://doi.org/10.1128/MMBR.68.4.669-685.2004

5. Park W., Yoo J., Oh S., Ham J.S., Jeong S.G., Kim Y. Microbiological characteristics of Gouda cheese manufactured with pasteurized and raw milk during ripening using next generation sequencing // Food science of animal resources. – 2019. – Vol. 39(4). – P. 585. https://doi.org/10.5851/kosfa.2019.e49

6. Jagadeesan B., Gerner-Smidt P., Allard M. The use of next generation sequencing for improving food safety // Frontiers in Microbiology. – 2019. – Vol. 79. – P. 96–115. https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.11.005

7. Watson J, Crick F. Molecular structure of nucleic acids // Nature. – 1953. – Vol. 171. – P. 709-756. https://doi.org/10.1038/171737a0

8. Zallen D T. Despite Franklin's work, Wilkins earned his Nobel // Nature. – 2003. – Vol. 425. – P. 15. https://doi.org/10.1038/425015b

9. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1977. – Vol. 74. – P. 5463-5467. https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463

10. Pervez M.T., Hasnain M.J., Abbas S.H. A comprehensive review of performance of next-generation sequencing platforms // BioMed Research International. – 2022. – P. 3457806. https://doi.org/10.1155/2022/3457806

11. Song E.J., Lee E.S., Nam Y.D. Progress of analytical tools and techniques for human gut microbiome research // J Microbiol. – 2018. – Vol. 56. – P. 693–705. https://doi.org/10.1007/s12275-018-8238-5

12. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota // Biochem J. – 2017. – Vol. 474. – P. 1823–1836. https://doi.org/10.1042/BCJ20160510

13. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project // Nature. – 2007. – Vol. 449. – P. 804–810. https://doi.org/10.1038/nature06244

14. Tringe S.G., Rubin E.M. Metagenomics: DNA sequencing of environmental samples // Nat Rev Genet. – 2005. – Vol. 6. – P. 805–814. https://doi.org/10.1038/nrg1709

15. Riesenfeld C.S., Schloss P.D., Handelsman J. Metagenomics: genomic analysis of microbial communities // Annu Rev Genet. – 2004. – Vol. 38. – P. 525–552. https://doi.org/10.1146/annurev.genet.38.072902.091216

16. Qin J., Li R., Raes J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 59–65. https://doi.org/10.1038/nature08821

17. Vetrovsky T., Baldrian P. The variability of the 16S rRNA gene in bacterial genomes and its consequences for bacterial community analyses // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. e57923. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057923

18. Stackebrandt E., Goebel B.M. Taxonomic note: a place for DNADNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology // Int J Syst Evol Microbiol. – 1994. – Vol. 44. – P. 846–849. https://doi.org/10.1099/00207713-44-4-846

19. Yarza P., Yilmaz P., Pruesse E. Uniting the classification of cultured and uncultured bacteria and archaea using 16S rRNA gene sequences // Nat Rev Microbiol. – 2014. – Vol. 12. – P. 635–645. https://doi.org/10.1038/nrmicro3330

20. McDonald D., Price M.N., Goodrich J. An improved Greengenes taxonomy with explicit ranks for ecological and evolutionary analyses of bacteria and archaea // ISME J. – 2012. – Vol. 6. – P. 610–618. https://doi.org/10.1038/ismej.2011.139

21. Walker J.N., Hanson B.M., Pinkner C.L. Insights into the microbiome of breast implants and periprosthetic tissue in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9. – P. 10393. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46535-8

22. Sharpton T.J. An introduction to the analysis of shotgun metagenomic data // Front Plant Sci. – 2014. – Vol. 5. – P. 209. https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00209

23. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C. The gut mycobiome of the human microbiome project healthy cohort // Microbiome. – 2017. – Vol. 5. – P. 153. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4

24. Xia L.C., Cram J.A., Chen T., Fuhrman J.A., Sun F. Accurate genome relative abundance es-

timation based on shotgun metagenomic reads // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – P. e27992. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027992

25. Compeau P.E., Pevzner P.A., Tesler G. How to apply de Bruijn graphs to genome assembly // Nat Biotechnol. – 2011. – Vol. 29. – P. 987–991. https://doi.org/10.1038/nbt.2023

26. Ayling M., Clark M.D., Leggett R.M. New approaches for metagenome assembly with short reads // Brief Bioinform. – 2019. – Vol. 21(2). – P. 584–594. https://doi.org/10.1093/bib/bbz020

27. Claesson M.J., Clooney A.G., O'Toole PW. A clinician's guide to microbiome analysis // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 14. – P. 585–595. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.97

28. Wood D.E., Salzberg S.L. Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments // Genome Biol. – 2014. – Vol. 15 (r46). https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-3-r46

29. Quigley L., McCarthy R., O'Sullivan O., Beresford T.P., Fitzgerald G.F., Ross R.P., Cotter P.D. The microbial content of raw and pasteurized cow milk as determined by molecular approaches // Journal of Dairy Science. – 2013. – Vol. 6(8). – P. 4928–4937. https://doi.org/10.3168/jds.2013-6688

30. Zhang M., Dang N., Ren D., Zhao F., Lv R., Ma T., Liu W. Comparison of bacterial microbiota in raw mare's milk and koumiss using PacBio single molecule real-time sequencing technology // Frontiers in Microbiology. – 2020. – Vol. 11. – P. 581610. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.581610

31. Cao H., Yan Y., Wang L., Dong L., Pang X., Tang S., Li A., Xiang A., Zhang L., Zheng, B. High-Throughput Sequencing Reveals Bacterial Diversity in Raw Milk Production Environment and Production Chain in Tangshan City of China // Food science of animal resources. – 2021. – Vol. 41(3). – P. 452–467. https://doi.org/10.5851/kosfa.2021.e10

32. Quigley L., O'Sullivan O., Stanton C. et al. The complex microbiota of raw milk // FEMS Microbiology Reviews. – 2013. – Vol. 37. – P. 664–698. https://doi.org/10.1111/1574-6976.12030

33. Ding R., He K., Wu R., Lou M., Liu Z., Piao Y., Wu J. Research on the quality deterioration of ultrahigh temperature milk products during shelf life: Core microorganisms and related characteristics // Food Science and Human Wellness. – 2024. – Vol. 13(5). – P. 2866-2875. https://doi.org/10.26599/FSHW.2022.9250232

34. Breitenwieser F., Doll E.V., Clavel T., Scherer S., Wenning M. Complementary use of cultivation and high-throughput amplicon sequencing reveals high biodiversity within raw milk microbiota // Frontiers in Microbiology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1557. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01557

35. Ding F., Krasilnikova A.A., Leontieva M.R., Stoyanova L.G., Netrusov A.I. Analysis of kefir grains from different regions of the planet using high-throughput sequencing // Moscow University Biological Sciences Bulletin. – 2022. – Vol. 77(4). – P. 286-291. https://doi.org/10.3103/S0096392522040010

36. Walsh A.M., Crispie F., Kilcawley K., O'Sullivan O., O'Sullivan M.G., Claesson M.J., Cotter P.D. Microbial succession and flavor production in the fermented dairy beverage kefir // American society for microbiology . – 2016. – Vol. 1(5). https://doi.org/10.1128/msystems.00052-16

37. Ercolini D., De Filippis F., La Storia A., Iacono M. Remake by high-throughput sequencing of the microbiota involved in the production of water buffalo Mozzarella cheese // Applied and Environmental Microbiology. – 2012. – Vol. 78(22). – P. 8142–8145. https://doi.org/10.1128/AEM.02218-12

38. Rocha R., Vaz Velho M., Santos J., Fernandes P. Serra da estrela pdo cheese microbiome as revealed by next generation sequencing // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9(10). – P. 2007. https://doi.org/10.3390/microorganisms9102007

References

1. Ferrocino I., Rantsiou K., Cocolin L. Investigating dairy microbiome: an opportunity to ensure quality, safety and typicity // Current Opinion in Biotechnology. – 2022. – Vol. 73. – P. 164–170. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.08.009

2. Ding R., Liu Y., Yang S., Liu Y., Shi H., Yue X., Wu J. High-throughput sequencing provides new insights into the roles and implications of core microbiota present in pasteurized milk // Food Research International. – 2020. – Vol. 137. – P. 109586. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109586

3. Goodwin S., McPherson J., McCombie W. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies // Nature Reviews Genetics. – 2016. – Vol. 17. – P. 333–351. https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49

4. Handelsman J. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms // Microbiology and Molecular Biology Reviews. – 2004. – Vol. 68(4). – P. 669–685. https://doi.org/10.1128/MMBR.68.4.669-685.2004

5. Park W., Yoo J., Oh S., Ham J.S., Jeong S.G., Kim Y. Microbiological characteristics of Gouda cheese manufactured with pasteurized and raw milk during ripening using next generation sequencing // Food science of animal resources. – 2019. – Vol. 39(4). – P. 585. https://doi.org/10.5851/kosfa.2019.e49
6. Jagadeesan B., Gerner-Smidt P., Allard M. The use of next generation sequencing for improving food safety // Frontiers in Microbiology. – 2019. – Vol. 79. – P. 96–115. https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.11.005
7. Watson J, Crick F. Molecular structure of nucleic acids // Nature. – 1953. – Vol. 171. – P. 709-756. https://doi.org/10.1038/171737a0
8. Zallen D T. Despite Franklin's work, Wilkins earned his Nobel // Nature. – 2003. – Vol. 425. – P. 15. https://doi.org/10.1038/425015b
9. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1977. – Vol. 74. – P. 5463-5467. https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463
10. Pervez M.T., Hasnain M.J., Abbas S.H. A comprehensive review of performance of next-generation sequencing platforms // BioMed Research International. – 2022. – P. 3457806. https://doi.org/10.1155/2022/3457806
11. Song E.J., Lee E.S., Nam Y.D. Progress of analytical tools and techniques for human gut microbiome research // J Microbiol. – 2018. – Vol. 56. – P. 693–705. https://doi.org/10.1007/s12275-018-8238-5
12. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota // Biochem J. – 2017. – Vol. 474. – P. 1823–1836. https://doi.org/10.1042/BCJ20160510
13. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project // Nature. – 2007. – Vol. 449. – P. 804–810. https://doi.org/10.1038/nature06244
14. Tringe S.G., Rubin E.M. Metagenomics: DNA sequencing of environmental samples // Nat Rev Genet. – 2005. – Vol. 6. – P. 805–814. https://doi.org/10.1038/nrg1709
15. Riesenfeld C.S., Schloss P.D., Handelsman J. Metagenomics: genomic analysis of microbial communities // Annu Rev Genet. – 2004. – Vol. 38. – P. 525–552. https://doi.org/10.1146/annurev.genet.38.072902.091216
16. Qin J., Li R., Raes J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 59–65. https://doi.org/10.1038/nature08821
17. Vetrovsky T., Baldrian P. The variability of the 16S rRNA gene in bacterial genomes and its consequences for bacterial community analyses // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. e57923. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057923
18. Stackebrandt E., Goebel B.M. Taxonomic note: a place for DNADNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology // Int J Syst Evol Microbiol. – 1994. – Vol. 44. – P. 846–849. https://doi.org/10.1099/00207713-44-4-846
19. Yarza P., Yilmaz P., Pruesse E. Uniting the classification of cultured and uncultured bacteria and archaea using 16S rRNA gene sequences // Nat Rev Microbiol. – 2014. – Vol. 12. – P. 635–645. https://doi.org/10.1038/nrmicro3330
20. McDonald D., Price M.N., Goodrich J. An improved Greengenes taxonomy with explicit ranks for ecological and evolutionary analyses of bacteria and archaea // ISME J. – 2012. – Vol. 6. – P. 610–618. https://doi.org/10.1038/ismej.2011.139
21. Walker J.N., Hanson B.M., Pinkner C.L. Insights into the microbiome of breast implants and periprosthetic tissue in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9. – P. 10393. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46535-8
22. Sharpton T.J. An introduction to the analysis of shotgun metagenomic data // Front Plant Sci. – 2014. – Vol. 5. – P. 209. https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00209
23. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C. The gut mycobiome of the human microbiome project healthy cohort // Microbiome. – 2017. – Vol. 5. – P. 153. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4
24. Xia L.C., Cram J.A., Chen T., Fuhrman J.A., Sun F. Accurate genome relative abundance estimation based on shotgun metagenomic reads // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – P. e27992. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027992
25. Compeau P.E., Pevzner P.A., Tesler G. How to apply de Bruijn graphs to genome assembly // Nat Biotechnol. – 2011. – Vol. 29. – P. 987–991. https://doi.org/10.1038/nbt.2023
26. Ayling M., Clark M.D., Leggett R.M. New approaches for metagenome assembly with short

reads // Brief Bioinform. – 2019. – Vol. 21(2). – P. 584–594. https://doi.org/10.1093/bib/bbz020
27. Claesson M.J., Clooney A.G., O'Toole PW. A clinician's guide to microbiome analysis // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 14. – P. 585–595. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.97
28. Wood D.E., Salzberg S.L. Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments // Genome Biol. – 2014. – Vol. 15 (r46). https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-3-r46
29. Quigley L., McCarthy R., O'Sullivan O., Beresford T.P., Fitzgerald G.F., Ross R.P., Cotter P.D. The microbial content of raw and pasteurized cow milk as determined by molecular approaches // Journal of Dairy Science. – 2013. – Vol. 6(8). – P. 4928–4937. https://doi.org/10.3168/jds.2013-6688
30. Zhang M., Dang N., Ren D., Zhao F., Lv R., Ma T., Liu W. Comparison of bacterial microbiota in raw mare's milk and koumiss using PacBio single molecule real-time sequencing technology // Frontiers in Microbiology. – 2020. – Vol. 11. – P. 581610. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.581610
31. Cao H., Yan Y., Wang L., Dong L., Pang X., Tang S., Li A., Xiang A., Zhang L., Zheng, B. High-Throughput Sequencing Reveals Bacterial Diversity in Raw Milk Production Environment and Production Chain in Tangshan City of China // Food science of animal resources. – 2021. – Vol. 41(3). – P. 452–467. https://doi.org/10.5851/kosfa.2021.e10
32. Quigley L., O'Sullivan O., Stanton C. et al. The complex microbiota of raw milk // FEMS Microbiology Reviews. – 2013. – Vol. 37. – P. 664–698. https://doi.org/10.1111/1574-6976.12030
33. Ding R., He K., Wu R., Lou M., Liu Z., Piao Y., Wu J. Research on the quality deterioration of ultrahigh temperature milk products during shelf life: Core microorganisms and related characteristics // Food Science and Human Wellness. – 2024. – Vol. 13(5). – P. 2866-2875. https://doi.org/10.26599/FSHW.2022.9250232
34. Breitenwieser F., Doll E.V., Clavel T., Scherer S., Wenning M. Complementary use of cultivation and high-throughput amplicon sequencing reveals high biodiversity within raw milk microbiota // Frontiers in Microbiology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1557. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01557
35. Ding F., Krasilnikova A.A., Leontieva M.R., Stoyanova L.G., Netrusov A.I. Analysis of kefir grains from different regions of the planet using high-throughput sequencing // Moscow University Biological Sciences Bulletin. – 2022. – Vol. 77(4). – P. 286-291. https://doi.org/10.3103/S0096392522040010
36. Walsh A.M., Crispie F., Kilcawley K., O'Sullivan O., O'Sullivan M.G., Claesson M.J., Cotter P.D. Microbial succession and flavor production in the fermented dairy beverage kefir // American society for microbiology . – 2016. – Vol. 1(5). https://doi.org/10.1128/msystems.00052-16
37. Ercolini D., De Filippis F., La Storia A., Iacono M. Remake by high-throughput sequencing of the microbiota involved in the production of water buffalo Mozzarella cheese // Applied and Environmental Microbiology. – 2012. – Vol. 78(22). – P. 8142–8145. https://doi.org/10.1128/AEM.02218-12
38. Rocha R., Vaz Velho M., Santos J., Fernandes P. Serra da estrela pdo cheese microbiome as revealed by next generation sequencing // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9(10). – P. 2007. https://doi.org/10.3390/microorganisms9102007

СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ МИКРОБИОМА МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

С. Жадыра*, А.Е. Муратбекова, Г.Т. Касенова
Жетысуский университет имени И. Жансугурова,
040000, Республика Казахстан, город Талдыкорган
* akanais@yandex.kz

Аннотация. В последние годы стремительное развитие научных исследований, направленных на изучение микробиологических сообществ, привело к появлению новых молекулярных методов. Среди них технология секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) является одним из эффективных инструментов, позволяющих с высокой точностью и в короткие сроки исследовать генетический материал микроорганизмов. Данная технология широко применяется в изучении микробиома, обеспечивая возможность определения таксономического состава микроорганизмов, оценки их разнообразия и анализа функциональных возможностей.

Молоко и молочные продукты являются благоприятной средой для развития микроорганизмов, поэтому исследование их микробиологического состава имеет важное значение для обеспече-

ния безопасности пищевых продуктов и контроля качества продукции. Использование технологии NGS открывает широкие возможности для определения структуры микробных сообществ в молоке и молочных продуктах, анализа их взаимодействий и оценки микробиологических факторов, влияющих на качество продукции.

В данной статье рассматриваются история развития технологии секвенирования нового поколения, методы метагеномного анализа и основные подходы к изучению микробиома. Кроме того, анализируются основные направления применения технологии NGS в исследовании микробиома молока и молочных продуктов. Результаты анализа литературных данных показывают, что технология NGS является важным научным инструментом для изучения микробиологического состава молочных продуктов и обеспечения безопасности пищевых продуктов.

Ключевые слова: новое поколение секвенирования, микробиом, метагеномика, молочные продукты, микробиологическое сообщество.

Next-Generation Sequencing and Its Application in Dairy Microbiome Research

S. Zhadyra*, A.E. Muratbekova, G.T. Kassenova
Zhetysu University named after I.Zhansugurov,
040000, Republic of Kazakhstan, Taldykorgan city
* akanais@yandex.kz

Abstract. In recent years, the rapid advancement of scientific research focused on microbial communities has led to the emergence of novel molecular approaches. Among these, Next Generation Sequencing (NGS) technology has become one of the most effective tools, enabling high-precision and rapid analysis of the genetic material of microorganisms. This technology is widely applied in microbiome research, allowing for the identification of taxonomic composition, assessment of microbial diversity, and analysis of functional potential.

Milk and dairy products provide a favorable environment for microbial growth; therefore, investigating their microbiological composition is essential for ensuring food safety and quality control. The application of NGS technology offers significant opportunities to characterize microbial community structures in milk and dairy products, analyze microbial interactions, and evaluate microbiological factors affecting product quality.

This article reviews the historical development of NGS technology, metagenomic analysis methods, and key approaches to microbiome research. In addition, it examines the main directions of NGS application in the study of milk and dairy product microbiomes. The analysis of literature data demonstrates that NGS technology serves as an important scientific tool for investigating the microbiological composition of dairy products and ensuring food safety.

Keywords: next-generation sequencing, microbiome, metagenomics, dairy products, microbial community.

МРНТИ 616.912-079:578.821.21: 636.3 **DOI: 10.58318/2957-5702-2026-25-15-23**
Оригинальная статья

ЭПИЗООТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКОВ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИРУСА ОСПЫ ОВЕЦ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН (2021–2024 ГГ.)

У.Ж.Омарбекова[1], Н.М.Матенова[1], Кондибаева Ж.Б[2].

[1]Казахский национальный аграрный исследовательский университет,
г. Алматы, 050040, Республика Казахстан
[2]ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»,
Национальный холдинг «QazBioPharm», Гвардейский, Республика Казахстан
*urzanoma-58@mail.ru

Аннотация. Оспа овец остаётся одной из наиболее значимых вирусных болезней мелкого рогатого скота и представляет серьёзную угрозу для устойчивого развития овцеводства, вызывая экономический ущерб вследствие падежа, снижения продуктивности и ограничений на перемещение животных. Целью исследования явился анализ эпизоотической ситуации по оспе овец в Республике Казахстан за период 2021–2024 гг.

В работе использованы данные официальной ветеринарной отчётности, материалы эпизоотологических расследований очагов, результаты серологического мониторинга и лабораторной диагностики. Проведена оценка пространственно-временных особенностей распространения инфекции. Установлено возобновление циркуляции возбудителя с регистрацией заболевания в ряде регионов, включая Восточно-Казахстанскую область, где ранее в течение длительного времени случаи не отмечались.

Для оценки вероятности дальнейшего распространения инфекции разработана интегральная модель риска, учитывающая вероятность реализации неблагоприятных факторов, тяжесть возможных последствий и управляемость эпизоотического процесса. Дополнительно проанализированы результаты полногеномного секвенирования полевых изолятов вируса, подтвердившие их генетическую близость и возможный трансграничный характер циркуляции.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости усиления профилактических мероприятий, расширения серологического мониторинга и применения современных молекулярно-генетических методов в практике ветеринарной службы. Комплексный риск-ориентированный подход позволит повысить эффективность контроля оспы овец и снизить вероятность формирования новых эпизоотических очагов.

Ключевые слова: Оспа овец, эпизоотический мониторинг, полногеномное секвенирование, филогенетический анализ, оценка рисков, трансграничные инфекции.

Введение

Оспа овец и коз (Sheep and Goat Pox) – это высококонтагиозное вирусное заболевание, характеризующееся тяжелой лихорадкой, специфической папулезно-пустулезной сыпью на коже и слизистых оболочках, а также развитием геморрагических процессов во внутренних органах [4, 6]. Несмотря на то, что первые упоминания о болезни датируются 3700 г. до н.э. [1], и фундаментальные работы по иммунизации были проведены Э. Дженнером еще в 1796 году [3], вирус остается критическим вызовом для современной ветеринарии.

Возбудитель относится к семейству Poxviridae, роду Capripoxvirus [4]. Вирионы представляют собой крупные ДНК-содержащие структуры сложного строения, обладающие двухцепочечным геномом. Особенностью каприпоксувирусов является их исключительная устойчивость к физико-химическим факторам внешней среды. В высушенном состоянии вирус сохраняет активность годами, в шерсти животных – до двух месяцев, а в верхних слоях почвы пастбищ – до 6 месяцев, что способствует формированию стойких стационарных неблагополучных пунктов [2].

Инфекция проникает в организм преимущественно респираторным путем или через микротравмы кожи. После первичной репликации в регионарных лимфоузлах наступает фаза виремии, в ходе которой вирус разносится кровью по всему организму, проявляя выраженный

тропизм к клеткам эпителия и эндотелия сосудов. У восприимчивых животных, особенно молодняка, болезнь часто протекает в генерализованной форме с летальностью до 100% [6]. Важнейший вклад в понимание природы вируса внес А. Боррель в 1903 году, доказав наличие невидимого фильтрующегося агента [5].

В период 2023–2024 гг. мировая эпизоотическая ситуация резко обострилась [7]. Наблюдается активная экспансия вируса из эндемичных зон Африки и Южной Азии в сторону европейского и центральноазиатского континентов. Крупные вспышки в Греции, Болгарии и приграничных районах РФ создают постоянное напряжение на границах Республики Казахстан. Для страны, где овцеводство является стратегической отраслью экономики, занос новых генотипов вируса представляет прямую угрозу национальной биологической безопасности [9]. Динамика последних лет (Рисунки 1–3) демонстрирует волнообразный характер эпизоотии: от резкого всплеска в Греции и Болгарии (более 300 очагов в 2024 г.) до выявления новых изолятов в Российской Федерации и Республике Казахстан.



Рисунок 1 - Эпизоотическая ситуация по оспе овец в мире за 2023 г.

В 2023 году на европейском континенте было депонировано 28 неблагополучных пунктов, локализованных в четырех странах: Российской Федерации, Испании, Греции и Болгарии. В то же время в странах Азии эпизоотия охватила 13 государств с общим количеством в 569 очагов, включая случаи регистрации на территории Республики Казахстан. Наиболее высокая плотность инфекционных очагов была верифицирована в КНР (263 объекта). В африканском регионе за отчетный период суммарно зафиксировано 465 вспышек заболевания (рисунок 1).

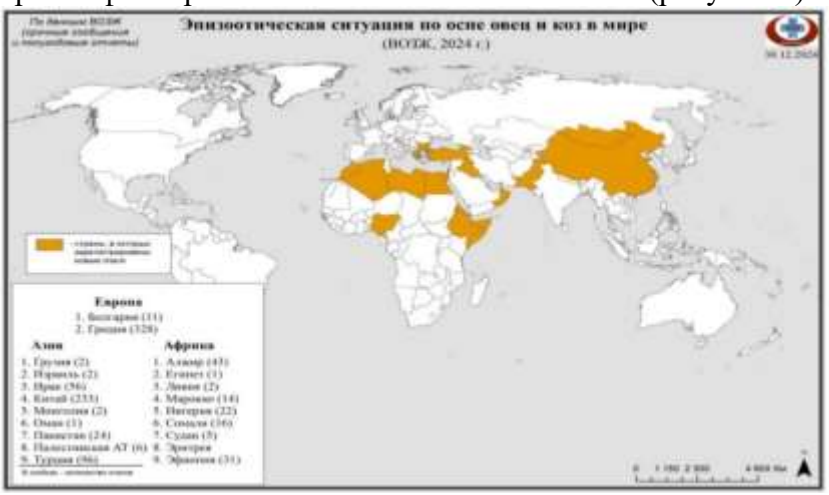


Рисунок 2 - Эпизоотическая ситуация по оспе овец в мире за 2024 г.

Динамика 2024 года продемонстрировала дальнейшую территориальную экспансию вируса: общее число зарегистрированных в мире эпизоотических очагов достигло 896. Несмотря на сужение географии распространения в Европе до Болгарии и Греции, именно в Греции отмечена наиболее сложная ситуация (328 очагов). В азиатском и африканском регионах инфекция была диагностирована в 18 государствах, что подтверждает сохранение высокого пандемического

потенциала возбудителя и необходимость усиления мер ветеринарного контроля (рисунок 2).

В условиях активного межрегионального и трансграничного перемещения поголовья актуальным становится применение формализованных методов оценки риска, позволяющих количественно ранжировать факторы распространения инфекции.

Целью исследования являлся анализ эпизоотической динамики оспы овец в Республике Казахстан за 2021–2025 годы, а также разработка интегральной модели оценки рисков распространения инфекции с использованием эпизоотологических, серологических и молекулярно-генетических данных.

Материалы и методы. Для постановки диагноза и идентификации возбудителя оспы овец был применен комплекс современных вирусологических и молекулярно-генетических методов.

Проанализированы официальные отчёты Комитета ветеринарного контроля и надзора МСХ РК за 2021–2025 гг. [8], материалы расследования очагов, а также данные региональных ветеринарных служб.

Серологические методы: Реакция диффузионной преципитации (РДП) проводилась с использованием специализированной тест-системы разработки НИИПББ (согласно СТ 405-1919-04 МК-087-2015). Метод основан на выявлении специфических антигенов вируса путем формирования линий преципитата при взаимодействии с антителами [15].

Молекулярно-генетический анализ: Детекцию консервативных участков генома вируса осуществляли методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с применением коммерческой тест-системы «ID Gene™ Capripox Virus Triplex», характеризующейся высокой аналитической чувствительностью [7].

Объектом исследования послужил патологический материал (соскобы с папул, струпья), отобранный в 2023 году от пяти голов овец с выраженной клинической картиной из эпизоотического очага в Актюбинской области. В общей сложности проанализировано 376 проб сыворотки крови, полученных из восьми регионов Казахстана.

Для генетической характеристики выделенного изолята PQ014465 выполнено полногеномное секвенирование на платформе Illumina. Последующая филогенетическая реконструкция проводилась в программе MEGA 11 методом максимального правдоподобия (Maximum Likelihood) [10, 11]. Для сранительного анализа использована последовательность PV434148 из базы данных GenBank» [13].

Результаты и обсуждение. Согласно данным мониторинга трансграничных инфекции среди МРС проведенного МСХ РК показал, что после периода относительного благополучия в 2021–2022 гг. случаев не регистрировалось, в 2023 году эпизоотическая ситуация резко обострилась [8]:

1. В Восточно-Казахстанской области 17 февраля 2023 г. в Катон-Карагайском районе была зафиксирована вспышка среди 200 овец. Введен карантин в селах Аккайнар, Жана-Ульга и Шынгыстау [17]. Данный случай примечателен тем, что инфекция проявилась в регионе впервые за последние 50 лет, что указывает на изменение границ ареала вируса.

2. В сентябре 2023 года в Актюбинской области диагноз был подтвержден в селе Садовое [18].

3. В июле 2023 г., крупная вспышка произошла в Уилском районе (Актюбинская область) в сельском округе Коптогай в КХ «Саят» [12].

В ходе наших исследований была детально изучена крупная вспышка оспы овец, зарегистрированная в КХ «Саят». Нами установлено, что из общего поголовья падеж составил 77 особей. В рамках ликвидационных мероприятий проведена экстренная иммунизация 1188 голов мелкого рогатого скота вакциной на основе штамма НИСХИ. Реализованный комплекс ветеринарно-санитарных мер позволил локализовать очаг, в связи с чем карантинные ограничения были официально сняты 21 августа 2023 года.

В результате вирусологических исследований из патологического материала, отобранного в данном очаге, нами был выделен и идентифицирован штамм вируса оспы овец. Полученная полногеномная последовательность депонирована в международную базу данных GenBank (номер доступа PQ014465) [12].

4. В 2024 году был выделен новый актуальный изолят вируса Алматинской области (Жамбылский район, село Таргап). Этот случай подтверждает сохранение вируса в популяции и расширение географии эпизоотии на юг страны [16]. Полногеномная последовательность депонирована в GenBank под номером PV434148 [13].

Регистрация очагов инфекции в ранее благополучных регионах (в частности, в Восточно-Казахстанской области) обусловила необходимость комплексного анализа эпизоотической ситуации в масштабах республики. Наряду с ликвидацией вспышки в Актюбинской области (2023 г.), был проведен серологический скрининг 376 проб сыворотки крови, отобранных из восьми регионов Казахстана (таб. 1). Исследования проводились методом реакции диффузной преципитации (РДП), что позволило оценить фоновую циркуляцию вируса и уровень популяционного иммунитета в зонах, где официальные случаи заболевания не регистрировались.

Таблица 1 - Результаты серологических исследований методом РДП

№	Название области	Вид животного	Кол-во проб	Положительно	Отрицательно
1	Восточно-Казахстанская	овца	52	-	52
2	Туркестанская	овца	83	-	83
3	Жамбылская	овца	56	-	56
4	Карагандинская	овца	47	-	47
5	Жетисуская	овца	23	-	23
6	Кызылординская	овца	20	-	20
7	Абайская	овца	35	-	35
8	Алматинская	овца	60	3	57
Всего			376	3	373

Несмотря на преимущественно отрицательные показатели в большинстве регионов (Восточно-Казахстанской, Туркестанской, Карагандинской областей и др.), выявление трех сероположительных образцов в Алматинской области указывает на существующие эпизоотические риски. Хотя активная стадия заболевания не была подтверждена вирусологически, наличие антител может быть следствием неконтролируемой миграции вакцинированных животных или скрытой циркуляции возбудителя.

Это подчеркивает прямую связь между активными вспышками (как в КХ «Саят») и латентными процессами: отсутствие клинических признаков заболевания не исключает наличие эпизоотического риска. Выявление серопозитивных животных при отсутствии официальных сведений о проведенной плановой иммунизации может указывать на латентное течение инфекции. Аналогичные явления «скрытой циркуляции» возбудителя (silent circulation) ранее были описаны при изучении трансграничных инфекций в Центральной Азии [19].

В частности, данные НИИ проблем биологической безопасности подтверждают наличие неравномерного иммунного фона в южных регионах Казахстана, что может быть связано с персистенцией вируса в популяциях с высокой плотностью поголовья. Это обосновывает необходимость внедрения системного поствакцинального и эпизоотологического мониторинга.

Нами проведен сравнительный филогенетический анализ с использованием 28 (27 архивных и 1 исследуемого) полногеномных последовательностей вируса оспы овец, доступных в GenBank. Результаты анализа показали, что исследуемый казахстанский изолят PQ014465 обладает высокой степенью генетического родства (99,89% идентичности) со штаммами, циркулирующими на территории Казахстана и Европейской части России.

Дерево казахстанского изолята PQ014465 подразделяется на три выраженные филогенетические группы (кластеры):

Группа I (Казахстанско-Российский кластер): Включает исследуемый изолят PQ014465. Основной отличительной чертой данной группы является наличие крупной делеции в гене 117 и специфический полиморфизм в генах 8, 118 и 134. Это подтверждает гипотезу о существовании единой эволюционной линии вируса, циркулирующей в трансграничных регионах Центральной Азии и Восточной Европы.

Группа II (Вакцинные штаммы): Объединяет аттенуированные штаммы, используемые для производства биопрепаратов. Несмотря на высокую гомологию с полевыми изолятами (>90%), они

формируют обособленную ветвь, что обусловлено накоплением мутаций в процессе пассирования и наличием вариабельных тандемных повторов.

Группа III (Глобальный кластер): Охватывает изоляты из Китая, Дальнего Востока России, Египта и стран Европы. Генетическая дистанция между этой группой и казахстанским изолятом указывает на независимые пути эволюции вируса в данных географических регионах.

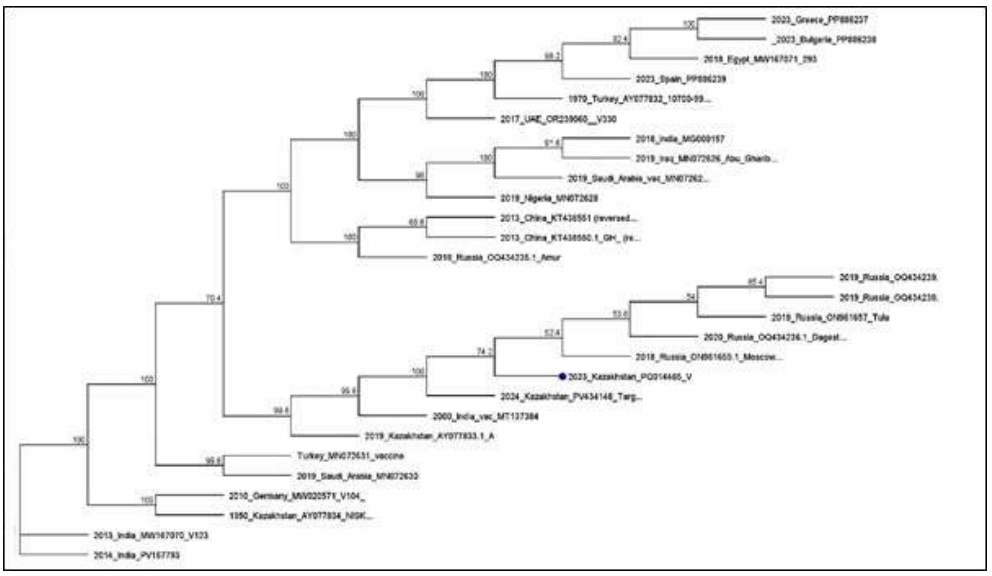


Рисунок 3 - Филогенетический анализ вариантов вируса оспы овец на модели полного генома

Важным результатом (рис.3) филогенетического анализа стало выявление ключевых аминокислотных замен, определяющих уникальность казахстанской ветви вируса. В частности, замены в гене 8 (гомолог рецептора интерферона-гамма) – I74→L и S233→T, вероятно, играют роль в механизмах ускользания вируса от иммунного ответа хозяина. Использование модели K2P + G4 (Kimura 2-Parameter) позволило с высокой точностью (bootstrap = 1000) подтвердить стабильность выявленной топологии древа.

Сравнительный анализ нашего изолята PQ014465 с изолятом 2024 года PV434148 [13] показал следующее:

Сравнительный анализ изолятов демонстрирует четкую эволюционную тенденцию развития вируса оспы овец в Казахстане. В то время как наш изолят 2023 года из Актюбинской области обладает специфическими аминокислотными заменами, изолят 2024 года из села Таргап (Алматинская обл.) проявил еще более высокую гомологию (99,94%) с трансграничными российскими штаммами. Это указывает на стабильную циркуляцию патогена по всему Центрально-Азиатскому региону и формирование единого эпизоотического кластера [14].

С целью перехода от описательного анализа вспышек к формализованной интерпретации эпизоотической ситуации была разработана геномное-ориентированная модель интегральной оценки риска распространения оспы овец в Республике Казахстан. Модель основана на полуколичественной системе балльной оценки с использованием трёх параметров: вероятность реализации фактора (P, 1–5), тяжесть последствий (I, 1–5) и управляемость (C, 1–5; обратная шкала). Интегральный риск рассчитывался по формуле:

$$R=P\times I\times(6-C)$$

что позволяет учитывать как эпизоотический потенциал фактора, так и степень его контролируемости [2, 6, 10, 14].

Ключевым элементом модели выступает молекулярно-генетический блок. Полногеномное секвенирование изолята PQ014465 (Актюбинская область, 2023 г.) и его сравнительный анализ с изолятом PV434148 (Алматинская область, 2024 г.) продемонстрировали высокую нуклеотидную идентичность (99,89–99,94%), что свидетельствует о циркуляции генетически консолидированного трансрегионального кластера [12, 13]. Высокая гомология с штаммами, выявленными в сопредельных регионах Российской Федерации, подтверждает формирование единого эпизоотического пространства Центрально-Азиатского региона.

Биологический риск дополнительно усиливается экологической устойчивостью

представителей рода Capripoxvirus, способных сохранять инфекционную активность во внешней среде в течение длительного времени. В условиях пастбищного содержания это создаёт предпосылки для формирования стационарных природных очагов и поддержания латентной циркуляции возбудителя [4, 7].

Наибольшее интегральное значение риска установлено для хозяйственного фактора – несанкционированного перемещения поголовья (R=50), что коррелирует с регистрацией вспышек в ранее благополучных регионах, включая Восточно-Казахстанскую область после длительного эпизоотического перерыва [8, 9]. Данный фактор обеспечивает пространственную диссеминацию генетически однородного вирусного кластера и выступает основным драйвером территориальной экспансии инфекции.

Эпизоотологические условия пастбищного содержания (совместное использование выпасов и водопоев) формируют усиливающий риск-блок (R≈30–35), повышающий коэффициент передачи возбудителя в период сезонной концентрации животных [6, 14].

Серологический мониторинг 376 проб из восьми областей выявил наличие серопозитивных животных в Алматинской области при отсутствии клинически подтверждённой активной вспышки. Этот факт указывает на формирование латентного эпизоотического фона и наличие «иммунологических окон», что повышает вероятность повторной манифестации инфекции при заносе возбудителя.

Синтез молекулярных, эпизоотологических и серологических данных позволяет заключить, что современная эпизоотическая ситуация по оспе овец в Казахстане характеризуется не эпизодическими заносами, а устойчивой циркуляцией генетически консолидированного трансграничного кластера. Доминирующее значение в структуре интегрального риска принадлежит хозяйственно-биологическому блоку (R=40–50), что обусловлено сочетанием геномной стабильности циркулирующего изолята и интенсивного межрегионального оборота поголовья.

Предложенная модель обосновывает необходимость перехода от реактивной системы ликвидации очагов к проактивному геномному надзору, включающему регулярное полногеномное секвенирование полевых изолятов, системный серомониторинг и цифровой контроль перемещения животных.

Заключение. Проведённый анализ эпизоотической ситуации по оспе овец в Республике Казахстан за 2021–2024 гг. свидетельствует о возобновлении и устойчивом развитии эпизоотического процесса, сопровождающемся территориальной экспансией вируса в регионы, ранее считавшиеся благополучными. Регистрация вспышек после длительного эпизоотического перерыва подтверждает формирование новых условий для циркуляции возбудителя и указывает на повышение эпизоотических рисков на национальном уровне.

Интегральная оценка риска показала, что доминирующее значение в распространении инфекции принадлежит хозяйственно-биологическим факторам, в первую очередь бесконтрольному перемещению животных и особенностям пастбищного содержания, создающим условия для пространственной диссеминации вируса. Экологическая устойчивость возбудителя дополнительно способствует формированию стационарных неблагополучных пунктов и поддержанию латентной циркуляции инфекции.

Использование молекулярно-генетических данных в рамках риск-анализа позволило подтвердить циркуляцию генетически однородного трансрегионального кластера вируса оспы овец, что указывает на существование единого эпизоотического пространства и повышает вероятность повторных заносов инфекции. При этом геномные исследования в данной работе выступают не самоцелью, а инструментом объективизации эпизоотологической интерпретации.

Полученные результаты обосновывают необходимость модернизации системы ветеринарного надзора путём интеграции эпизоотического мониторинга, серологического скрининга и целевого применения методов полногеномного секвенирования. Реализация проактивного подхода позволит повысить эффективность контроля оспы овец, снизить риск трансграничного распространения инфекции и обеспечить эпизоотическую стабильность животноводства Республики Казахстан.

Финансирование: «Научно-исследовательская работа выполнена в рамках инициативного проекта МСХ РК на 2022–2024 гг.: «Динамика распространения оспы овец и методы ветеринарных мероприятий на территории Республики Казахстан» (номер государственной регистрации № 0126РКИ0135)».

Конфликт интересов: Авторы заявляют, что нет конфликта интересов.

Литература

1 Абу Али ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки. — Ташкент: Фан, 1981. — (О клинике инфекционных поражений).

2 Бакулов И. А. Эпизоотология с микробиологией. — М.: Агропромиздат, 1987. — 415 с.

3 Беляков В. Д. Эпидемиология: Учебник. — М.: Медицина, 1989. — 416 с. (Вклад Э. Дженнера в оспопрививание).

4 Сюрин В. Н. Вирусные болезни животных / В. Н. Сюрин, А. Я. Самуйленко и др. — М.: ВНИТИБП, 1998. — 928 с.

5 Borrel A. Sur la variole ovine. Étude de l'agent spécifique // Annales de l'Institut Pasteur. — 1903. — Vol. 17. — P. 123–146.

6 Bhanuprakash V. Sheep pox: a review // Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. — 2006. — Vol. 29 (1). — P. 27–60.

7 World Organisation for Animal Health (WOAH). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. — Paris, 2023. — Chapter 3.7.12.

8 МСХ РК. Отчеты Комитета ветеринарного контроля и надзора за 2021–2025 гг. — Астана, 2025.

9 Сансызбай А. Р. Разработка средств диагностики и профилактики оспы овец в Казахстане // Вестник с/х науки Казахстана. — 2015. — № 4. — С. 45–52.

10 Tulman E. R. Genome of Sheeppox Virus // Journal of Virology. — 2002. — Vol. 76, No. 12. — P. 6054–6061.

11 Zhu X. Genetic characterization of sheeppox virus isolated in China // Archives of Virology. — 2021. — Vol. 166. — P. 153–162.

12 GenBank Database. Sheeppox virus isolate PQ014465 (Aktobe-2023). — [Electronic resource]. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/PQ014465.

13 GenBank Database. Sheeppox virus isolate PV434148 (Targap-2024) / Kozhabergenov N.S., Zhugunissov K.D. et al. — [Electronic resource]. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/PV434148.

14 Sprygin A. Analysis of the whole-genome sequences of sheep pox virus isolates // Transboundary and Emerging Diseases. — 2018. — Vol. 65. — P. 1421–1425.

15 НИИПББ. Инструкция по применению вакцины против оспы овец из штамма «НИСХИ». — Отар, 2018.

16 Azanbekova M, Mambetaliyev M, Valiyeva A, Kozhabergenov N, Aldayarov N, Kilibayev S, Usserbayev B, Tuyskanova M, Kadyrova B, Myrzakhmetova B, Kutumbetov L, Chervyakova O, Nurabayev S, Berdikulov M, Kerimbayev A, Rsaliyev A, Abduraimov Y and Zhugunissov K (2025) Phylogenetic analysis of a 2024 Sheeppox virus isolate from the Almaty region of Kazakhstan and investigation of its pathogenicity in merino sheep. Front. Vet. Sci. 12:1623187. doi: 10.3389/fvets.2025.1623187

17 Официальный интернет-ресурс Комитета ветеринарного контроля и надзора МСХ РК. (2023). Информация об оспе овец в ВКО. [Электронный ресурс]. URL: https://www.gov.kz/memleket/entities/vetcontrol/press/news/details/522777

18 Возможен карантин из-за оспы у овец. (2023, September 12). Актюбинский вестник. Retrieved April 21, 2026, from https://avestnik.kz/vozmozhen-karantin-iz-za-ospy-u-ovecz/

19 Алиева А. К., Айдарбекова Д. Т., Алмас Е. и др. Результаты мониторинговых исследований по оспе овец в Казахстане в 2024 году // Biosafety and Biotechnology. — 2025. — № 4. — С. 6. — DOI: 10.11134/btp.4.2025.6.

References

1. Abu Ali ibn Sina (Avicenna). Kanon vrachebnoj nauki. — Tashkent: Fan, 1981. — (O klinike infekcionnyh porazhenij).

2. Bakulov I. A. Epizootologiya s mikrobiologiej. — M.: Agropromizdat, 1987. — 415 s.

3. Belyakov V. D. Epidemiologiya: Uchebnik. — M.: Medicina, 1989. — 416 s. (Vklad E. Dzhennera v ospoprivivanie).

4. Syurin V. N. Virusnye bolezni zhivotnyh / V. N. Syurin, A. YA. Samujlenko i dr. — M.: VNITIBP, 1998. — 928 s.

5. Borrel A. Sur la variole ovine. Étude de l'agent spécifique // Annales de l'Institut Pasteur. — 1903. — Vol. 17. — P. 123–146.
6. Bhanuprakash V. Sheep pox: a review // Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. — 2006. — Vol. 29 (1). — P. 27–60.
7. World Organisation for Animal Health (WOAH). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. — Paris, 2023. — Chapter 3.7.12.
8. MSKH RK. Otchety Komiteta veterinarnogo kontrolya i nadzora za 2021–2025 gg. — Astana, 2025.
9. Sansyzbaj A. R. Razrabotka sredstv diagnostiki i profilaktiki ospy ovec v Kazahstane // Vestnik s/h nauki Kazahstana. — 2015. — № 4. — S. 45–52.
10. Tulman E. R. Genome of Sheeppox Virus // Journal of Virology. — 2002. — Vol. 76, No. 12. — P. 6054–6061.
11. Zhu X. Genetic characterization of sheeppox virus isolated in China // Archives of Virology. — 2021. — Vol. 166. — P. 153–162.
12. GenBank Database. Sheeppox virus isolate PQ014465 (Aktobe-2023). — [Electronic resource]. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/PQ014465
13. GenBank Database. Sheeppox virus isolate PV434148 (Targap-2024) / Kozhabergenov N.S., Zhugunissov K.D. et al. — [Electronic resource]. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/PV434148.
14. Sprygin A. Analysis of the whole-genome sequences of sheep pox virus isolates // Transboundary and Emerging Diseases. — 2018. — Vol. 65. — P. 1421–1425.
15. NIIPBB. Instrukciya po primeneniyu vakciny protiv ospy ovec iz shtamma «NISKHI». — Otar, 2018.
16. Azanbekova M, Mambetaliyev M, Valiyeva A, Kozhabergenov N, Aldayarov N, Kilibayev S, Usserbayev B, Tuyskanova M, Kadyrova B, Myrzakhmetova B, Kutumbetov L, Chervyakova O, Nurabayev S, Berdikulov M, Kerimbayev A, Rsaliyev A, Abduraimov Y and Zhugunissov K (2025) Phylogenetic analysis of a 2024 Sheeppox virus isolate from the Almaty region of Kazakhstan and investigation of its pathogenicity in merino sheep. Front. Vet. Sci. 12:1623187. doi: 10.3389/fvets.2025.1623187
17. Official Internet Resource of the Committee for Veterinary Control and Surveillance of the Ministry of Agriculture of the Republic of Kazakhstan. (2023). Information about sheeppox in the East Kazakhstan region. [Electronic resource]. Retrieved from https://www.gov.kz/memleket/entities/vetcontrol/press/news/details/522777
18. Atyubinskiy Vestnik. (2023, September 12). Possible quarantine due to sheeppox in sheep. [Electronic resource]. Retrieved April 21, 2026, from https://avestnik.kz/vozmozhen-karantin-iz-za-ospy-u-ovecz/
19. Aliyeva, A. K., Aidarbekova, D. T., Almas, Ye., et al. (2025). Results of monitoring studies on sheeppox in Kazakhstan in 2024. Biosafety and Biotechnology, (4), 6. https://doi.org/10.11134/btp.4.2025.6

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ҚОЙ ШЕШЕГІ ВИРУСЫНЫҢ ТАРАЛУ ҚАУПІН ЭПИЗООТИЯЛЫҚ МОНИТОРИНГ ЖӘНЕ ИНТЕГРАЛДЫ БАҒАЛАУ (2021–2024 ЖЖ.)

У.Ж. Омарбекова[1], Н.М. Матенова[1], Ж.Б. Кондибаева[2]
[1]Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
[2]«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, «QazBioPharm» ұлттық холдингі, Гвардейский, Қазақстан Республикасы
*urzanoma-58@mail.ru

Аңнотация. Қой шешегі ұсақ малдың ең маңызды вирустық ауруларының бірі болып қала береді және қой шаруашылығының тұрақты дамуына айтарлықтай қауіп төндіреді. Бұл ауру малдың қырылуына, өнімділіктің төмендеуіне және жануарларды тасымалдауға шектеулер енгізілуіне байланысты экономикалық шығындарға әкеледі.

Зерттеудің мақсаты – 2021–2024 жылдар аралығында Қазақстан Республикасындағы қой шешегі бойынша эпизоотиялық жағдайды талдау.

Жұмыста ресми ветеринариялық есептілік деректері, індет ошақтарын эпизоотологиялық зерттеу материалдары, серологиялық мониторинг нәтижелері және зертханалық диагностика мәліметтері пайдаланылды. Инфекцияның таралуының кеңістіктік-уақыттық ерекшеліктеріне бағалау жүргізілді. Бұрын ұзақ уақыт бойы ауру тіркелмеген Шығыс Қазақстан облысын қоса алғанда, бірқатар өңірлерде қоздырғыштың қайта айналымға түскені анықталды. Инфекцияның әрі қарай таралу ықтималдығын бағалау үшін қолайсыз факторлардың жүзеге асу ықтималдығын, ықтимал салдардың ауырлығын және эпизоотиялық процесті басқару деңгейін ескеретін интегралды қауіп моделі әзірленді. Сонымен қатар вирус изоляттарының толық геномдық секвенирлеу нәтижелері талданып, олардың генетикалық жақындығы және айналымының трансшекаралық сипаты расталды.

Алынған деректер профилактикалық шараларды күшейту, серологиялық мониторингті кеңейту және ветеринариялық қызмет тәжірибесінде заманауи молекулалық-генетикалық әдістерді қолдану қажеттілігін көрсетеді. Кешенді тәуекелге негізделген тәсіл қой шешегін бақылаудың тиімділігін арттырып, жаңа эпизоотиялық ошақтардың пайда болу қаупін төмендетуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: қой шешегі, эпизоотиялық мониторинг, толық геномдық секвенирлеу, филогенетикалық талдау, тәуекелдерді бағалау, трансшекаралық инфекциялар.

EPIZOOTIC MONITORING AND INTEGRATED RISK ASSESSMENT OF THE SPREAD OF SHEEP POX VIRUS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN (2021–2024)

U.Zh. Omarbekova[1], **N.M. Matenova**[1], **Zh.B. Kondibayeva**[2]
[1]Kazakh National Agrarian Research University, Almaty, Republic of Kazakhstan
[2]LLP «Research Institute for Biological Safety Problems», National holding «QazBioPharm», Guardeyskiy, Republic of Kazakhstan
*urzanoma-58@mail.ru

Abstract. Sheep pox remains one of the most significant viral diseases of small ruminants and poses a serious threat to the sustainable development of sheep farming, causing substantial economic losses due to mortality, decreased productivity, and restrictions on animal movement. The aim of the study was to analyze the epizootic situation of sheep pox in the Republic of Kazakhstan during the period 2021–2024.

The study was based on official veterinary reporting data, materials from outbreak investigations, results of serological monitoring, and laboratory diagnostics. A spatial and temporal assessment of infection spread was performed. The re-emergence of virus circulation was identified, with outbreaks recorded in several regions, including the East Kazakhstan Region, where no cases had been reported for a prolonged period.

To assess the probability of further disease spread, an integral risk assessment model was developed, incorporating the likelihood of adverse factor realization, the severity of potential consequences, and the controllability of the epizootic process. In addition, whole-genome sequencing data of field virus isolates were analyzed, confirming their genetic similarity and suggesting a possible transboundary pattern of circulation.

The findings indicate the need to strengthen preventive measures, expand serological monitoring, and implement modern molecular genetic methods in veterinary practice. A comprehensive risk-based approach will improve the effectiveness of sheep pox control and reduce the likelihood of new epizootic foci.

Keywords: Sheep pox, epizootic monitoring, whole-genome sequencing, phylogenetic analysis, risk assessment, transboundary infections.

МРНТИ 68.37.31 **DOI: 10.58318/2957-5702-2026-25-24-31**
Original Article

IDENTIFICATION OF SOURCES OF RESISTANCE IN WINTER WHEAT TO RUST SPECIES UNDER ARTIFICIAL INFECTIOUS BACKGROUND CONDITIONS

A.D. Maulenbay *, G.Sh.Yskakova , A.S. Rsaliyev

LLP «Research Institute for Biological Safety Problems», National holding «QazBioPharm», Guardeyskiy, Republic of Kazakhstan
*a.maulenbay@biosafety.kz

Abstract. This paper presents the results of a comprehensive assessment of the resistance of winter soft wheat varieties and accessions to rust species under artificially created infectious background conditions in the southern region of Kazakhstan. The research was conducted in 2021 at the Research Institute for Biological Safety Problems. The objects of the study were varieties from Central Asia and Transcaucasia, as well as collection accessions from the international nurseries 27FAWWON-SA and 27FAWWON-IR. Resistance assessment was carried out based on a range of phytopathological parameters, including disease severity, infection type, area under the disease progress curve, and the coefficient of infection. The studies established that under an artificial infectious background, a significant differentiation of accessions by the level of resistance to stem, leaf, and yellow rust is observed. The maximum disease severity in susceptible accessions reached 60-80%, while in resistant forms this indicator did not exceed 10-20%. Weather conditions during the growing season influenced the development of yellow rust, whose severity remained low in most cases. The results showed that foreign accessions possess a higher level of resistance compared to varieties from CA&T. Specifically, the proportion of forms resistant to stem rust in the 27FAWWON-IR nursery reached 72.1%. Overall, 125 accessions with complex resistance to all three rust species were identified. It was established that the use of an artificial infectious background is an effective and reliable method for phytopathological screening, providing an objective evaluation of genotypes. The identified accessions are of significant interest for breeding practice and can be used as donors of resistance in the development of new high-yielding winter wheat varieties adapted to the conditions of Kazakhstan.

Keywords: stem rust, leaf rust, yellow rust, winter wheat, CIMMYT.

Introduction

Kazakhstan is one of the major grain-producing and wheat-exporting countries. Due to violations of agronomic practices, the cultivation of susceptible varieties, insufficient plant protection measures, and favorable weather conditions, there is a continued accumulation of infectious inoculum of plant pathogens in wheat fields. Among wheat diseases, the most widespread are rust diseases caused by *Puccinia graminis*, *Puccinia triticina*, and *Puccinia striiformis*, as well as leaf spot diseases caused by *Septoria tritici*, *Pyrenophora tritici-repentis*, and *Stagonospora nodorum* [1–4].

In this context, the development and introduction into production of disease-resistant cereal varieties is a priority objective of modern plant breeding, which is grounded in the theoretical principles of plant immunity. Addressing this problem requires an integrated approach involving phytopathologists, geneticists, and biotechnologists [3].

A key stage in phytopathological and breeding research is the evaluation of resistance to rust pathogens. In Kazakhstan, such studies are often constrained by the lack of inoculum necessary to establish an artificial infection background. Assessment under natural infection conditions, which depends on random spore introduction and weather variability, is not always effective, particularly under continental climate conditions with a low probability of annual epiphytotics. Therefore, the establishment of an artificial infection background represents a more reliable and controlled method for phytopathological screening. To obtain objective data, the infection nursery should be located on an irrigated site, isolated from commercial wheat fields (at a distance of at least 10–15 km), and managed in accordance with all agronomic requirements.

Materials and methods. Field and laboratory experiments were conducted at the Research Institute for Biological Safety Problems, located in Gvardeyskiy settlement, Korday District, Zhambyl Region.

According to agroclimatic zoning, the field trial site belongs to an arid foothill agroclimatic region. Long-term data indicate that precipitation during the growing season of cereal crops ranges from 80 to 190 mm. The hydrothermal coefficient is 0.41 – 0.50. The sum of effective temperatures varies between 3000 and 3500 °C, while the annual precipitation ranges from 250 to 400 mm.

According to data from the Korday meteorological station, the mean air temperature (°C) and precipitation (mm) in 2021 were as follows: April – 9.7 °C and 37 mm; May – 17.2 °C and 15 mm; June – 21.2 °C and 5 mm; July – 25.8 °C and 5 mm; and August – 22.8 °C and 10 mm, respectively (Figure 1).

In 2021, the total precipitation during the spring period averaged 134 mm, which is insufficient for optimal growth of cereal crops and the initial development of fungal diseases. Therefore, to create favorable conditions for plant growth and disease development, the experimental plots were regularly irrigated and sprayed with water.

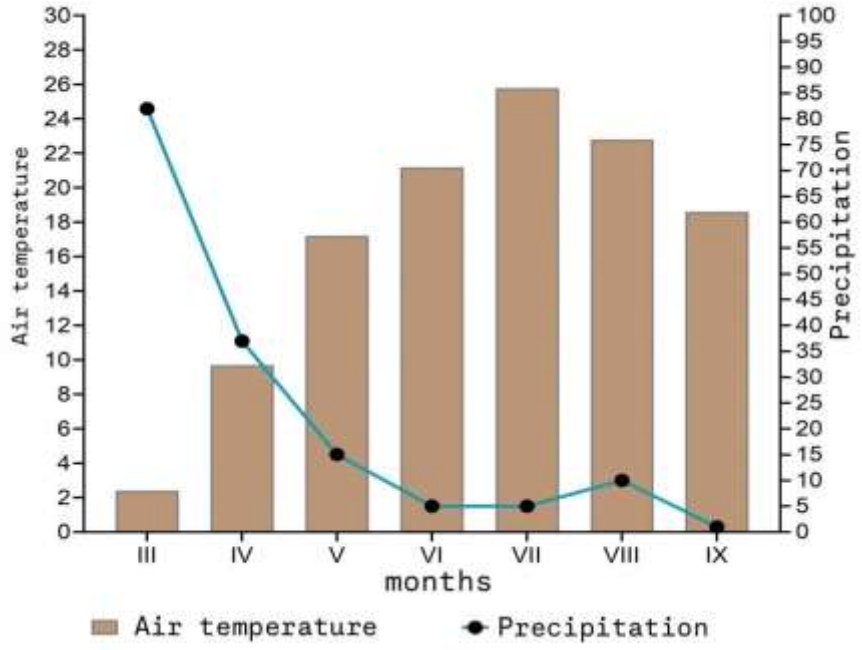


Figure 1 – Meteorological conditions of the region in 2021
(average for the spring–summer period)

In field experiments, urediniospores of local populations of rust pathogens preserved in the microorganism collection of the Research Institute for Biological Safety Problems were used as inoculum [5–7]. Field trials were established on an irrigated experimental site of the institute. Following moldboard plowing and harrowing, the field was cultivated using a SOLO 503 cultivator. Seeds were sown manually on plots of 0.4–3.0 m², with 20 cm row spacing and row lengths of 100–300 cm. Each row was sown with 65–80 seeds. The wheat cultivar *Steklovidnaya 24* was used as a control. To promote the accumulation and spread of infection within the nursery, susceptible spreader varieties (*Morocco* and *Bogarnaya 56*) were sown between tiers.

Prior to inoculation, the inoculum was activated at 40 °C for 10 minutes, followed by hydration in a moist chamber at 20 °C for 2 hours. In spring, at the tillering and stem elongation stages, spring wheat accessions were inoculated with an aqueous suspension of leaf and stem rust spores supplemented with the surfactant Sigma-Aldrich Tween 80. After inoculation, plots were covered with polyethylene film for 16–18 hours. Inoculation was performed in the evening under calm conditions after предварительного полива (pre-irrigation) of the experimental plots [8].

During the growing season, field resistance to diseases was assessed three times at two-week intervals, starting from the appearance of the first symptoms. The evaluation criteria included infection type and disease severity, assessed according to standard scales. Infection type for stem rust was determined using the Stakman scale [9], for leaf rust using the Mains and Jackson scale [10], and for stripe rust using the Gassner and Straib scale [11]. Disease severity (%) of rust infections was assessed using the Peterson scale (modified Cobb scale) [12].

It should be noted that during assessments at the stem elongation–heading stages, two leaves from the lower and middle canopy layers were analyzed, whereas during the grain-filling stage, the upper two leaves, including the flag leaf, were evaluated. The final assessment of leaf and stripe rust was conducted at the milk–dough stage of grain development, while stem rust was assessed at the wax maturity stage.

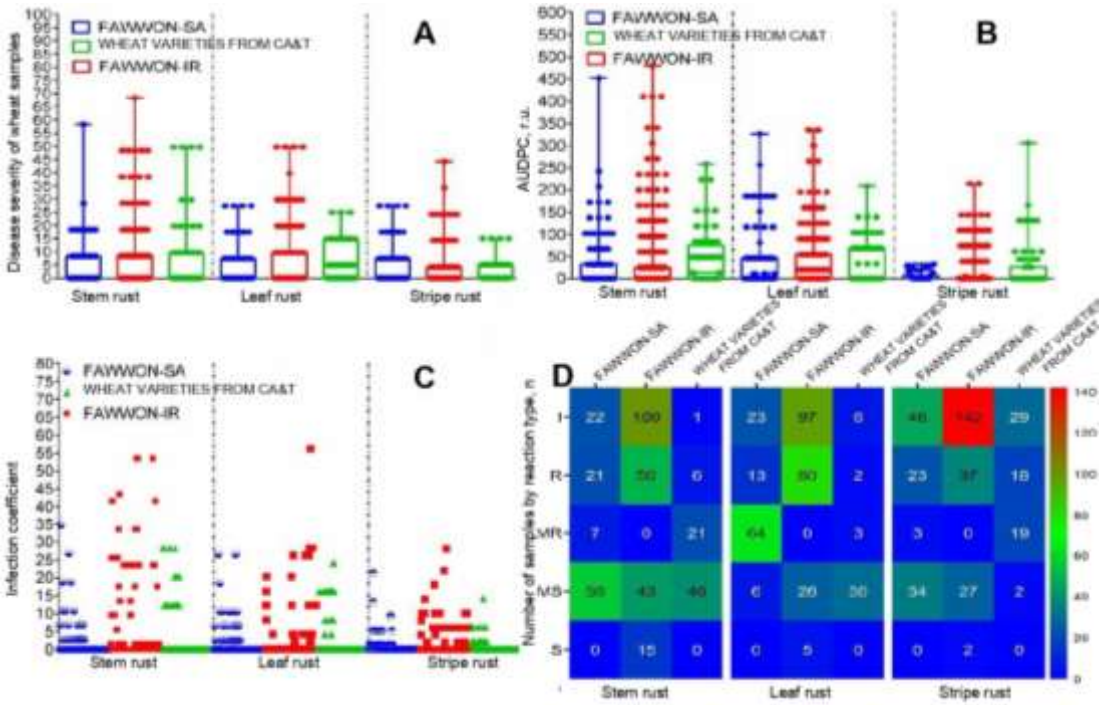
Field resistance data were plotted and subjected to statistical analysis using GraphPad Prism 9.2.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results. This section presents the results of evaluating disease severity (DS), infection type (IT), area under the disease progress curve (AUDPC), and coefficient of infection (CI) in the analyzed winter wheat accessions. Based on these parameters, the wheat genotypes were classified into groups according to their response in the studied nurseries (Figure 1).

As shown in Figures 2A–D, the studied winter wheat materials exhibited clear differences in field resistance depending on the nursery conditions and pathogen species composition. Under artificial infection background, maximum disease severity of stem and leaf rust in susceptible genotypes reached 60–80%. Climatic conditions during the 2021 growing season were unfavorable for the development of stripe rust; therefore, disease development remained low (0–30%) across most of the evaluated winter wheat accessions.

In the CA&T nursery, the mean severity of stem rust was 29.40%, with an AUDPC of 196.61 (units) and a CI of 19.97, indicating moderate to high susceptibility among the tested wheat genotypes. The development of leaf rust in CA&T winter wheat was moderate; accordingly, the average disease severity at the end of the growing season (milk stage) reached 27.5%, with an AUDPC of 176.29 (arb. units) and a CI of 15.87.

A substantially higher number of CA&T genotypes demonstrated resistance to stripe rust compared to stem and leaf rust. Specifically, only 7 genotypes exhibited immune response or high resistance to stem rust, 8 to leaf rust, and 47 to stripe rust (Figure 2D).



A – disease severity of wheat genotypes; B – area under the disease progress curve; C – coefficient of infection; D – distribution of genotypes by reaction type to diseases, where color intensity increases with the number of wheat genotypes exhibiting the corresponding levels of disease resistance.

Figure 2 – Grouping of winter wheat genotypes according to field disease resistance traits

The Supplementary Material for this article can be found online at:
https://doi.org/10.58318/2957-5702-2026-25-2-26

A comparatively large number of sources with high resistance to stem rust were identified among the foreign germplasm: 43 immune and resistant genotypes in the 27FAWWON-SA nursery (40.6% of the tested entries) and 150 genotypes in 27FAWWON-IR (72.1%), respectively. In these nurseries, the mean disease severity ranged from 12.05 to 22.12%, with AUDPC values of 72.8–79.6 (units) and CI values of

5.2–6.5.

Evaluation of resistance to leaf rust in foreign winter wheat germplasm in the 27FAWWON-SA and 27FAWWON-IR nurseries in 2021 showed that more than 43% (46 genotypes) and 85% (177 genotypes), respectively, expressed resistance at the adult plant stage. In the same nurseries, 69 and 179 genotypes, respectively, were classified as immune or resistant to stripe rust, with disease severity not exceeding 10%.

Overall, statistically significant differences among the studied genotypes within the winter wheat nurseries were observed for disease severity, AUDPC, and coefficient of infection in response to rust pathogens ($P < 0.01–0.0001$).

Particular attention is given to genotypes exhibiting combined resistance to multiple prevalent diseases. In the present study, 125 winter wheat genotypes with combined resistance to rust species were identified, including 20 genotypes from 27FAWWON-SA and 101 from 27FAWWON-IR. Among the cultivars from CA&T, group resistance to all three rust diseases was observed in *Aychurek*, *Zhalyn*, *Zhemchug Odesskiy*, and *Zhetysu*. The selected genotypes may serve as valuable donors in breeding programs for rust resistance and as candidates for the development of future winter wheat cultivars.

Discussion. In the southern and southeastern regions of Kazakhstan, where winter wheat is predominantly cultivated, stripe rust remains one of the most widespread diseases. In addition, the global spread of the stem rust race Ug99 poses a substantial threat to winter cereals. In recent years, the incidence and harmfulness of leaf rust on winter bread wheat have also been increasing. Under favorable conditions, these diseases significantly reduce both yield and grain quality, primarily through negative effects on spike productivity. A key driver of large-scale rust epidemics is the widespread cultivation of genetically uniform wheat varieties with similar resistance profiles, coupled with the emergence of new virulent pathogen races. In this context, 68 winter wheat cultivars from CA&T, along with international nurseries 27FAWWON-SA and 27FAWWON-IR obtained from CIMMYT, were evaluated under artificial infection backgrounds of rust pathogens.

In Kazakhstan, winter wheat crops are annually affected by a complex of fungal diseases, resulting in substantial yield losses and deterioration of grain quality [1–4]. Leaf rust and Septoria leaf blotch frequently reach epiphytotic levels in northern regions, where yield losses in spring wheat have reached 20–30% over the past 15 years [2, 3, 13]. Stem rust, previously characterized by localized occurrence, has recently become one of the major diseases in northern Kazakhstan and Western Siberia, causing yield reductions of up to 30–40% in epidemic years [14–16].

From both economic and environmental perspectives, chemical control of foliar diseases is not always effective or cost-efficient, particularly under conditions of low yield potential [2, 3, 17, 18]. Modern global crop production increasingly emphasizes resource-efficient technologies, in which the cultivation of disease-resistant varieties is a central component. Given that many regionally adapted wheat and barley cultivars exhibit insufficient resistance, phytopathological screening across different ontogenetic stages is an essential component of breeding programs.

The introduction of foreign genetic material from international research centers such as CIMMYT and ICARDA represents an important source of valuable traits, including disease resistance. However, the broad utilization of these materials in domestic breeding programs is constrained by the lack of comprehensive data on their resistance to local pathogen populations. The present evaluation under artificial infection conditions not only demonstrated a high resistance potential in a substantial proportion of the introduced lines, but also provided an objective assessment of commercially cultivated cultivars from CA&T. The observed genetic diversity for resistance traits, particularly the presence of genotypes with combined resistance, is critical for overcoming the genetic uniformity of cultivated varieties, which increases the vulnerability of agroecosystems to pathogen pressure.

Thus, the results of this study address an important applied objective–identification of effective donors of resistance to rust diseases. The selected genotypes can be incorporated into scientifically grounded plant protection strategies aimed at ensuring stable and high grain yields in Kazakhstan. Further integrated studies combining phytopathological, genetic, and biotechnological approaches will contribute to enhancing the resistance of domestic wheat and barley cultivars to economically significant phytopathogens.

Conclusions. The conducted study enabled a comprehensive assessment of resistance in winter bread wheat genotypes to major rust diseases under the conditions of southern Kazakhstan using an artificial infection background. The evaluated genotypes differed significantly in disease severity, infection type,

area under the disease progress curve, and coefficient of infection, indicating substantial genetic variability for resistance traits.

The results demonstrate that an artificially established infection background ensures stable pathogen development and allows for the generation of reliable and reproducible data, in contrast to natural infection conditions, which are highly dependent on environmental variability. This confirms the methodological validity and practical utility of artificial infection nurseries for phytopathological screening under the continental climate conditions of Kazakhstan.

The analysis further revealed that a considerable proportion of foreign germplasm from the 27FAWWON-SA and 27FAWWON-IR nurseries exhibits high levels of resistance to stem, leaf, and stripe rust. In contrast, cultivars from CA&T predominantly showed moderate to high susceptibility, highlighting the need for their genetic improvement.

A total of 125 genotypes with combined resistance to all three rust diseases were identified, representing valuable material for breeding programs. These selected lines can be utilized as donors of resistance in the development of new cultivars with enhanced adaptive potential.

Overall, the findings have significant practical implications and provide a robust foundation for the design of effective breeding strategies. Future research should focus on elucidating the genetic basis of resistance and on the incorporation of promising genotypes into breeding programs to improve resistance of cereal crops to major phytopathogens.

Author Contributions. Conceptualization: A.R.; methodology: A.R. and A.M.; formal analysis: A.M.; investigation: A.M., G.Y.; resources: A.R.; data curation: A.R.; writing – original draft preparation: A.M.; writing – review and editing: A.M.; supervision: A.R.; project administration: A.R.; funding acquisition: A.R.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding. This research has been funded by the Ministry of Agriculture of the Republic of Kazakhstan BR24892821 “Breeding, seed production of grain crops to increase the potential of productivity, quality, stress resistance in various soil-climatic zones of Kazakhstan”.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

CA&T – Central Asia and Transcaucasia

CIMMYT – International Maize and Wheat Improvement Center

ICARDA - International Center for Agricultural Research in the Dry Areas

References

1 Койшыбаев М. Болезни зерновых культур. – Алматы: Бастау, 2002. – 366 с.

2 Койшыбаев М. Болезни пшеницы. – Анкара: ФАО, 2018. – 365 с.

3 Рсалиев А.С., Рсалиев Ш.С. Устойчивость пшеницы к болезням. – Алматы: Асыл кітап, 2020. – 381 с.

4 Kokhmetova A., Kremneva O., Volkova G., Atishova M., Sapakhova Z. Evaluation of wheat cultivars growing in Kazakhstan and Russia for resistance to tan spot // Journal of Plant Pathology. – 2017. – Vol. 99 (1). – P. 161-167.

5 Мауленбай А.Д., Ыскакова Г.Ш., Рсалиев А.С. Вирулентность и расовый состав *Puccinia triticina* в Казахстане в 2018 г. // Вестник науки Казахского агротехнического университета им. С. Сейфуллина. – 2020. – № 3. – С. 25–35.

6 Rsaliyev A., Yskakova G., Maulenbay A., Zakarya K., Rsaliyev S. Virulence and race structure of *Puccinia graminis* f. sp. *tritici* in Kazakhstan // Plant Protection Science. – 2020. – Vol. 56. – P. 275–284.

7 Rsaliyev S., Rsaliyev A., Urazaliev R., Dubekova S., Serikbaykyzy A. Population composition and virulence of *Puccinia striiformis* f. sp. *tritici* in Kazakhstan // Plant Protection Science. – 2025. – Vol. 61. – P. 152–161.

8 Гешеле Э.Э. Методы заражения растений и учета его результатов в селекции // Основы фитопатологической оценки в селекции растений. – Москва: Колос, 1978. – С. 129-159.

9 Stakman E.C. Stewart D.M., Loegering W.Q. Identification of physiologic races of Puccinia graminis var. tritici // U.S. Agric. Res. Serv. – 1962. – Vol. 617. – P. 1-53.

10 Mains E.B., Jackson H.S. Physiologic specialization in the leaf rust of wheat Puccinia triticiana Erikss // Phytopathology. – 1926. – Vol. 16. – 2. – P.89-120.

11 Gassner G., Straib W. Experimentelle Untersuchungen uber das Verhaltender Weizensorten gegen Puccinia glumarum // Phytopathol. – 1929. – 1. – 3. – P. 215-275.

12 Peterson R.F., Campbell A.B., Hannah A.E. A diagrammatic scale for estimating rust intensity on leaves and stems of cereals // Canad. J. Res. – 1948. – Vol. 26. – P.496-500.

13 Койшибаев М. Особенности развития ржавчины и септориоза на яровой пшенице в Северном Казахстане // Защита и карантин растений. – 2017. – № 11. – С. 21-24

14 Shamanin V., Salina E., Wanyera R., Zelenskiy Y., Olivera P., Morgounov A.I. Genetic diversity of spring wheat from Kazakhstan and Russia for resistance to stem rust Ug99 // Euphytica. – 2016. – Vol. 212 (2). – P. 287-296.

15 Rsaliyev A.S., Rsaliyev Sh.S. Principal approaches and achievements in studying race composition of wheat stem rust // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. – 2018. – Vol. 22 (8). – P.967-977.

16 Ыскакова Г.Ш., Рсалиев А.С. Сравнительное изучение устойчивости коммерческих сортов мягкой и твердой пшеницы к стеблевой ржавчине // Вестник КазНУ, серия биологическая. – 2019. – Т.2 (79). – С.75-85.

17 Тырышкин Л. Г., Гашимов М. Э., Петрова Н. С., Звейнек И. А., Ковалева О. Н., Чернов В. Е. Эффективная устойчивость ячменя к листовым грибным болезням // Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции. СПб.: ВИР, 2013. – Т. 171. – С. 57-60.

18 Афанасенко О.С., Михайлова Л.А., Мироненко Н.В., Анисимова А.В., Коваленко Н.М., Баранова О.А., Новожилов К.В. Новые и потенциально опасные болезни зерновых культур в России // Вестник защиты растений. – 2011. – № 4. – С. 3-18.

References

1. Koishybaev M. Bolezni zernovykh kul'tur. – Almaty: Bastau, 2002. – 366 p.

2. Koishybaev M. Bolezni pshenitsy. – Ankara: FAO, 2018. – 365 p.

3. Rsaliev A.S., Rsaliev Sh.S. Ustoichivost' pshenitsy k boleznyam. – Almaty: Asyl kitap, 2020. – 381 p.

4. Kokhmetova A., Kremneva O., Volkova G., Atishova M., Sapakhova Z. Evaluation of wheat cultivars growing in Kazakhstan and Russia for resistance to tan spot // Journal of Plant Pathology. – 2017. – Vol. 99 (1). – P. 161–167.

5. Maulenbai A.D., Yskakova G.Sh., Rsaliev A.S. Virulentnost' i rasovyi sostav *Puccinia triticina* v Kazakhstane v 2018 g. // Vestnik nauki Kazakhskogo agrotekhnicheskogo universiteta im. S. Seifullina. – 2020. – No. 3. – P. 25–35.

6. Rsaliyev A., Yskakova G., Maulenbay A., Zakarya K., Rsaliyev S. Virulence and race structure of *Puccinia graminis* f. sp. *tritici* in Kazakhstan // Plant Protection Science. – 2020. – Vol. 56. – P. 275–284.

7. Rsaliyev S., Rsaliyev A., Urazaliev R., Dubekova S., Serikbaykyzy A. Population composition and virulence of *Puccinia striiformis* f. sp. *tritici* in Kazakhstan // Plant Protection Science. – 2025. – Vol. 61. – P. 152–161.

8. Geshele E.E. Metody zarazheniya rastenii i ucheta ego rezul'tatov v selektsii // Osnovy fitopatologicheskoi otsenki v selektsii rastenii. – Moscow: Kolos, 1978. – P. 129–159.

9. Stakman E.C., Stewart D.M., Loegering W.Q. Identification of physiologic races of *Puccinia graminis* var. *tritici* // U.S. Agric. Res. Serv. – 1962. – Vol. 617. – P. 1–53.

10. Mains E.B., Jackson H.S. Physiologic specialization in the leaf rust of wheat *Puccinia triticiana* Erikss // Phytopathology. – 1926. – Vol. 16 (2). – P. 89–120.

11. Gassner G., Straib W. Experimentelle Untersuchungen uber das Verhalten der Weizensorten gegen *Puccinia glumarum* // Phytopathol. – 1929. – Vol. 1 (3). – P. 215–275.

12. Peterson R.F., Campbell A.B., Hannah A.E. A diagrammatic scale for estimating rust intensity on leaves and stems of cereals // Canad. J. Res. – 1948. – Vol. 26. – P. 496–500.

13. Koishybaev M. Osobennosti razvitiya rzhavchiny i septorioza na yarovoi pshenitse v Severnom Kazakhstane // Zashchita i karantin rastenii. – 2017. – No. 11. – P. 21–24.

14. Shamanin V., Salina E., Wanyera R., Zelenskiy Y., Olivera P., Morgounov A.I. Genetic diversity of spring wheat from Kazakhstan and Russia for resistance to stem rust Ug99 // Euphytica. – 2016. – Vol. 212 (2). – P. 287–296.

15. Rsaliyev A.S., Rsaliyev Sh.S. Principal approaches and achievements in studying race composition of wheat stem rust // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. – 2018. – Vol. 22 (8). – P. 967–977.

16. Yskakova G.Sh., Rsaliev A.S. Sravnitel'noe izuchenie ustoichivosti kommercheskikh sortov

myagkoi i tverdoi pshenitsy k steblevoi rzhavchine // Vestnik KazNU, seriya biologicheskaya. – 2019. – Vol. 2 (79). – P. 75–85.

17. Tyryshkin L.G., Gashimov M.E., Petrova N.S., Zveinek I.A., Kovaleva O.N., Chernov V.E. Effektivnaya ustoichivost' yachmenya k listovym gribnym boleznyam // Trudy po prikladnoi botanike, genetike i selektsii. – Saint Petersburg: VIR, 2013. – Vol. 171. – P. 57–60.

18. Afanasenko O.S., Mikhailova L.A., Mironenko N.V., Anisimova A.V., Kovalenko N.M., Baranova O.A., Novozhilov K.V. Novye i potentsial'no opasnye bolezni zernovykh kul'tur v Rossii // Vestnik zashchity rastenii. – 2011. – No. 4. – P. 3–18.

ЖАСАНДЫ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ АЯДА КҮЗДІК БИДАЙДЫҢ ТАТ ТҮРЛЕРІНЕ ТӨЗІМДІЛІК КӨЗДЕРІН АНЫҚТАУ

А.Д. Мәуленбай *, Г.Ш.Ысқақова, А.С. Рсалиев
«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, «QazBioPharm» ұлттық холдингі, Гвардейский, Қазақстан Республикасы
*a.maulenbay@biosafety.kz

Аңдатпа. Бұл жұмыста Қазақстанның оңтүстік аймағында жасалды түрде қалыптастырылған инфекциялық аяда күздік жұмсақ бидай үлгілерінің тат түрлеріне төзімділігін кешенді бағалау нәтижелері келтірілген. Зерттеулер 2021 жылы Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институтының базасында жүргізілді. Зерттеу нысандары ретінде Орталық Азия және Кавказ сорттары, сондай-ақ 27FAWWON-SA және 27FAWWON-IR халықаралық питомниктерінің коллекциялық үлгілері алынды.

Төзімділікті бағалау бірқатар фитопатологиялық көрсеткіштер бойынша жүргізілді, оның ішінде зақымдану дәрежесі, реакция типі, ауру даму қисығы астындағы аудан және инфекция коэффициенті. Зерттеу барысында жасады инфекциялық аяда сабақ, жапырақ және сары татқа төзімділік деңгейі бойынша үлгілердің елеулі сарапануы байқалатыны анықталды. Әсерлі үлгілердің максималды зақымдану дәрежесі 60-80% жетті, ал төзімді формаларда бұл көрсеткіш 10-20% аспады. Вегетациялық кезеңнің ауа-райы жағдайлары сары таттың дамуына әсер етті, оның зақымдану дәрежесі көп жағдайда төмен деңгейде қалды. Нәтижелер шетелдік үлгілердің Орталық Азия сорттарымен салыстырғанда төзімділік деңгейі жоғары екенін көрсетті. Атап айтқанда, 27FAWWON-IR питомнигінде сабақ татына төзімді формалардың үлесі 72,1%-ды құрады. Жалпы, таттың үш түріне кешенді төзімділігі бар 125 үлгі анықталды. Жасады инфекциялық аяны пайдалану генотиптерді объективті бағалауды қамтамасыз ететін фитопатологиялық скринингтің тиімді және сенімді әдісі болып табылатыны анықталды. Бөлінген үлгілер селекциялық практика үшін айтарлықтай қызығушылық тудырады және Қазақстан жағдайына бейімделген, жоғары өнімді күздік бидайдың жаңа сорттарын жасау кезінде төзімділік донорлары ретінде пайдаланылуы мүмкін.

Түйін сөздер: сабақ таты, жапырақ таты, сары тат, күздік бидай, СИММИТ.

ВЫЯВЛЕНИЕ ИСТОЧНИКОВ УСТОЙЧИВОСТИ ОЗИМОЙ ПШЕНИЦЫ К ВИДАМ РЖАВЧИНЫ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО ФОНА

А.Д. Мауленбай *, Г.Ш.Ыскакова, А.С. Рсалиев
ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Национальный холдинг «QazBioPharm», Гвардейский, Республика Казахстан
*a.maulenbay@biosafety.kz

Аннотация. В данной работе представлены результаты комплексной оценки устойчивости сортообразцов озимой мягкой пшеницы к видам ржавчины в условиях искусственно созданного инфекционного фона в южном регионе Казахстана. Исследования проведены в 2021 году на базе Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности. Объектами изучения являлись сорта Центральной Азии и Закавказья, а также коллекционные образцы международных питомников 27FAWWON-SA и 27FAWWON-IR.

Оценка устойчивости проводилась по ряду фитопатологических показателей, включая степень

поражения, тип реакции, площадь под кривой развития болезни и коэффициент инфекции. В ходе исследований установлено, что на искусственном инфекционном фоне наблюдается значительная дифференциация сортообразцов по уровню устойчивости к стеблевой, листовой и желтой ржавчине. Максимальная степень поражения восприимчивых образцов достигала 60–80 %, тогда как у устойчивых форм данный показатель не превышал 10–20 %. Погодные условия вегетационного периода способствовали слабому развитию жёлтой ржавчины. Зарубежные образцы показали более высокую устойчивость по сравнению с сортами Центральной Азии. В питомнике 27FAWWON-IR доля устойчивых к стеблевой ржавчине достигла 72,1 %. Выявлено 125 сортообразцов с комплексной устойчивостью к трём видам ржавчины. Применение искусственного инфекционного фона подтвердило свою эффективность для объективного фитопатологического скрининга. Выделенные образцы представляют значительный интерес для селекционной практики и перспективны в качестве доноров устойчивости при создании новых высокопродуктивных сортов озимой пшеницы, адаптированных к условиям Казахстана.

Ключевые слова: стеблевая ржавчина, листовая ржавчина, желтая ржавчина, озимая пшеница, СИММИТ.

МРНТИ 68.41.53 **DOI: 10.58318/2957-5702-2026-25-32-41**
Оригинальная статья

ОЦЕНКА ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ К ВИРУСУ ОСПЫ КОРОВ ДЛЯ ВЫБОРА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

А.Б. Алиева *, К.Б Баракбаев, М.А. Азанбекова, Д.И. Мұзарап, Н.А. Сәрсенқұлова, М. Мамбеталиев, К.Д. Жугунисов

ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Национальный холдинг «QazBioPharm», Гвардейский, Республика Казахстан
*a.aliyeva@biosafety.kz

Аннотация. Вирус оспы коров относится к роду *Orthopoxvirus* и широко используется в качестве модели для изучения ортопоксвирусных инфекций. Несмотря на наличие данных о восприимчивости различных видов животных, оценка их восприимчивости в условиях стандартизированного эксперимента остаётся ограниченной.

Целью настоящего исследования явилась оценка восприимчивости лабораторных животных к вирусу оспы коров и обоснование выбора оптимальной экспериментальной модели.

В работе использовали штамм «COWPOX-CAM» вируса оспы коров. В качестве моделей применяли белых мышей, морских свинок и кроликов, инфицированных внутрикожно. Проводили клиническое наблюдение, оценивали течение инфекционного процесса и развитие патологических изменений.

У морских свинок инфекция протекала в лёгкой форме без летальных исходов. У белых мышей клинические проявления инфекции были слабо выражены и не сопровождались развитием характерных кожных поражений. Наиболее выраженная клиническая картина наблюдалась у кроликов и характеризовалась развитием локальных и системных проявлений инфекции.

Полученные результаты показали, что наибольшей восприимчивостью к вирусу оспы коров обладают кролики, что позволяет рассматривать их как оптимальную экспериментальную модель для изучения патогенеза инфекции и оценки эффективности вакцинных и терапевтических препаратов.

Ключевые слова: вирус оспы коров, ортопоксвирусы, восприимчивость, экспериментальная модель, патогенез инфекции

Введение

Вирус оспы коров (ВОК), относящийся к роду *Orthopoxvirus* семейства *Poxviridae*, представляет собой ДНК-содержащий вирус со сложной структурной организацией, крупным геномом и способностью к репликации в цитоплазме инфицированных клеток. ВОК является одним из наиболее изученных представителей ортопоксвирусов и широко используется в качестве модельного объекта при исследовании механизмов репликации, взаимодействия с клеткой хозяина и формирования противовирусного иммунного ответа [1].

Исторически ВОК сыграл важную роль в развитии вакцинопрофилактики: на основе наблюдений за данным вирусом Э. Дженнер впервые продемонстрировал возможность формирования специфического иммунитета против натуральной оспы, что стало основой для развития иммунологии и профилактической медицины [2].

В настоящее время установлено, что ВОК обладает широким кругом хозяев. Несмотря на первоначальные представления о его циркуляции преимущественно среди крупного рогатого скота, доказано, что основными резервуарами вируса являются мелкие грызуны, а также другие дикие и сельскохозяйственные животные [3]. Вирус характеризуется высокой адаптационной пластичностью и способен инфицировать различные виды животных, включая человека, что определяет его зоонозное значение [4,5].

Дополнительный интерес к ВОК связан с его генетической неоднородностью и наличием различных филогенетических линий, что затрудняет интерпретацию экспериментальных данных и требует более детального изучения патогенеза и межвидовой передачи инфекции [6].

Изучение патогенеза инфекционных заболеваний, а также оценка эффективности вакцинных и

терапевтических препаратов невозможны без использования адекватных экспериментальных моделей. Выбор лабораторного животного является ключевым этапом исследования и определяется уровнем восприимчивости к возбудителю, а также способностью воспроизводить основные клинические и патологические проявления инфекции [7,8]. Использование подходящей модели животных позволяет не только изучать механизмы патогенеза и иммунного ответа, но и оценивать эффективность вакцинных препаратов, антивирусных средств и диагностических подходов [8].

В научной литературе описаны различные модели для изучения ортопоксвирусных инфекций, включая нечеловекообразных приматов, луговых собачек, африканских белок и иммунодефицитных мышей [8–10]. Несмотря на высокую информативность таких моделей, их применение ограничено высокой стоимостью, сложностью содержания и требованиями биологической безопасности.

В связи с этим особую актуальность приобретает использование традиционных лабораторных животных, таких как мыши, морские свинки и кролики, как доступных и воспроизводимых моделей.

Целью настоящего исследования является оценка восприимчивости различных видов лабораторных животных к ВОК с последующим обоснованием выбора оптимальной экспериментальной модели.

Материалы и методы исследований. *Вирус и животные.* В настоящем исследовании использовали эпизоотический штамм «COWPOX-CAM» ВОК с биологической активностью (5,50 ± 0,11) lg $ТЦД_{50}$/мл.

В эксперимент были включены интактные лабораторные животные, не имеющие признаков инфекционных заболеваний и прошедшие карантин: беспородные белые мыши в возрасте 8–15 суток массой тела 16–18 г (n = 10), кролики породы шиншилла в возрасте 12–18 месяцев со средней массой тела 1,5–2,0 кг (n = 10), морские свинки гладкошерстной породы в возрасте 1,5 месяцев с массой тела 700–800 г (n = 10). Подбор экспериментальных животных осуществляли с учетом их физиологического состояния, возраста и массы тела.

Контрольная группа. Для каждого вида животных были формированы контрольные группы (n = 2), которым вводили физиологический раствор в аналогичных объёмах.

Доза и метод инфицирования животных. Инфицирование животных осуществляли внутрикожным способом. В качестве инфекционного материала использовали вируссодержащую суспензию штамма «COWPOX-CAM» ВОК. Доза инфицирования составляла 316 $ТЦД_{50}$ на животное, что обеспечивало воспроизводимое развитие инфекционного процесса. Объём вводимого инокулята зависел от вида животного и составлял: 100 мкл – для мышей, 500 мкл – для морских свинок, 1000 мкл – для кроликов.

Перед введением вирусного материала кожный участок подвергали антисептической обработке 70%-ным раствором этилового спирта.

Биоэтические аспекты исследования. Эксперименты с лабораторными животными проводились с соблюдением биоэтических норм и правил обращения с экспериментальными животными. Проведение исследований одобрено локальной комиссией по биоэтике Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности Министерства здравоохранения Республики Казахстан (протокол № 1 от 14 июня 2023 года).

Условия содержания и наблюдение за животными. Наблюдение за инфицированными животными проводили ежедневно в течение 14–21 суток с момента заражения. Животные до начала и в ходе эксперимента содержались в условиях вивария в специализированных клетках на стандартном рационе кормления со свободным доступом к воде в соответствии с действующими рекомендациями по содержанию лабораторных животных [11].

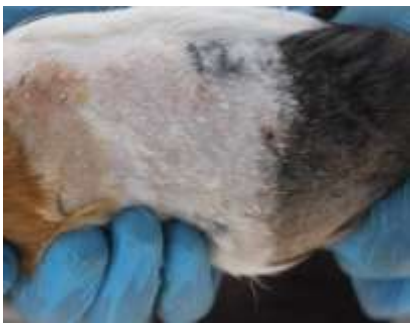
Результаты исследований. В ходе экспериментальных исследований установлены выраженные межвидовые различия в восприимчивости лабораторных животных к ВОК при внутрикожном способе заражения.

У морских свинок клинические признаки инфекции регистрировались у 7 из 10 животных на 2–4 сутки после заражения. Инфекционный процесс характеризовался лёгким течением и преимущественно локальными проявлениями. В месте введения вируса на 3 сутки формировались розеолы диаметром 3–4 мм, которые к 7–8 суткам наблюдения увеличивались до 6–7 мм.

У животных контрольной группы клинические признаки инфекции не регистрировались в течение всего периода наблюдения. Результаты исследований представлены на рисунке 1.



А - начальная стадия инфицирования (1-е сутки)



Б - на 3-е сутки после инфицирования



В - на 6-е сутки после инфицирования



Г - на 8-е сутки после инфицирования



Д - Контроль

Рис. 1. Клинические проявления инфекции у морских свинок, инфицированных штаммом «COWPOX-CAM» ВОК

На рисунке 1 показана динамика развития местных изменений у морских свинок: от начальной стадии (1-е сутки) до формирования розеол (3–8 сутки), тогда как у контрольных животных патологические изменения отсутствовали.

Рисунок 1Б отражает раннюю стадию инфекционного процесса, сопровождающуюся незначительными изменениями тканей. В дальнейшем (рис. 1Г) отмечается увеличение очага поражения, однако выраженных патологических изменений не наблюдается. В частности, у морских свинок не выявлено формирования пустул и некротических очагов, а клинические проявления оставались ограниченными и слабо выраженными.

Общие клинические признаки включали умеренное угнетение, взъерошенность шерсти и гиперемию слизистых оболочек. У 3 из 10 морских свинок регистрировались единичные, слабо выраженные дополнительные признаки, включая серозно-гнойные выделения из носа и глаз, а также незначительное снижение активности и аппетита.

Летальных исходов среди морских свинок не зарегистрировано, что указывает на низкую восприимчивость данного вида животных к ВОК.

У кроликов клинические признаки инфекции развивались у 10 из 10 животных. Уже на 3–4 сутки в месте введения вируса формировался плотный инфильтрат диаметром 26–32 мм, который к 5–6 суткам подвергался некротическим изменениям с формированием центрального очага некроза.

У всех животных отмечались выраженные местные воспалительные реакции, включая отёчность тканей и гиперемию. На 7–8 сутки у 8 из 10 животных наблюдалось появление папулёзной сыпи на безволосых участках кожи (внутренняя поверхность ушей, область живота и анального отверстия).

Системные проявления инфекции включали: повышение температуры тела до 43,1–43,3 °C; развитие ринита и конъюнктивита; снижение аппетита и двигательной активности; увеличение регионарных лимфатических узлов. Результаты клинических наблюдений представлены на рисунке 2.



А – инфильтрат округлой формы (d – 26-33 мм), без геморрагии



Б – развитие конъюнктивита, кератита и слизистого или слизисто-гнойного ринита



В – обильное густое гнойное выделение серовато-белого цвета из носовой полости



Г – папулезная сыпь, сопровождающаяся воспалительными изменениями в области анального отверстия





Д - контроль

Рисунок 2. Клинические признаки инфекции у кроликов, инфицированных штаммом «COWPOX-CAM» ВОК

На 5–6-е сутки в центре инфильтрата формировался некротический участок, сопровождающийся геморрагическими изменениями. Вокруг инфильтрата отмечалась отечность тканей. На 7–8-е сутки на безволосых участках кожи (внутренняя поверхность ушей, нижняя часть живота, область анального отверстия) у кроликов появлялась папулёзная сыпь. У инфицированных животных отмечались снижение аппетита, вялость и уменьшение двигательной активности. На 6–7-е сутки у кроликов развивались гнойные выделения из носа, конъюнктивит (рис. 2Б), кератит, а также слизистый или слизисто-гнойный ринит (рис. 2В). Кроме того, наблюдалось увеличение лимфатических узлов в области паха и коленного сустава, также повышение температуры тела до

43,1–43,3 °C, зарегистрированное у 9 из 10 кроликов. Ежедневный мониторинг температуры тела показал ее повышение в диапазоне 39,7–43,6 °C.

В динамике заболевания у 6 из 10 кроликов после острого периода наблюдался постепенный регресс патологических изменений с формированием язвенных дефектов и последующим заживлением. В то же время у 4 из 10 животных отмечались осложнённые формы течения, сопровождающиеся образованием абсцессов и геморрагическими проявлениями (рис. 3).



Рисунок 3. Клинические проявления у кроликов после перенесённой инфекции, вызванной ВОК

В проведённых опытах на кроликах показано, что инфекционный процесс протекал неодинаково. У части животных наблюдались выраженные воспалительные и деструктивные изменения кожи, однако при этом общее состояние оставалось удовлетворительным и в дальнейшем происходило постепенное восстановление. В период выздоровления снижалась выраженность клинических признаков, повышалась активность животных, восстанавливался аппетит и нормализовалось поведение.

Полученные данные свидетельствуют о высокой восприимчивости кроликов к ВОК с развитием развернутой клинической картины заболевания.

В проведённых экспериментах установлено, что у белых мышей инфекция, вызванная ВОК, характеризовалась ограниченными клиническими проявлениями. У инфицированных животных отмечались угнетение общего состояния, снижение двигательной активности, отказ от корма и взъерошенность шерстного покрова. При этом выраженные кожные поражения, характерные для ортопоксвирусной инфекции, у белых мышей не формировались. Летальные исходы в ходе эксперимента не наблюдались.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о восприимчивости белых мышей к ВОК, однако клинические проявления инфекции носили слабо выраженный характер и не сопровождались развитием типичных кожных изменений.

У животных контрольных групп (по 2 особи каждого вида), которым вводили стерильную среду без вируса, клинические признаки заболевания не регистрировались в течение всего периода наблюдения, что подтверждает связь выявленных изменений с воздействием вируса.

Проведённая оценка показала, что восприимчивость лабораторных животных к ВОК различалась в зависимости от вида. У кроликов инфекция протекала с развитием выраженных местных и системных проявлений. У белых мышей клинические признаки инфекции были слабо выражены и не сопровождались развитием характерных кожных поражений. У морских свинок инфекция протекала в лёгкой форме без летальных исходов.

Обсуждение. В настоящем исследовании проведена оценка восприимчивости лабораторных животных к ВОК в условиях стандартизированного эксперимента. Полученные результаты показали, что характер инфекционного процесса и степень выраженности клинических проявлений существенно зависят от вида животного, что согласуется с данными литературы [12–14].

У морских свинок инфекция протекала преимущественно в лёгкой форме и сопровождалась ограниченными локальными изменениями в месте инокуляции. Клинические проявления были слабо выражены, не сопровождались развитием некротических поражений и не приводили к гибели животных. Это свидетельствует о низкой восприимчивости данного вида животных к ВОК и ограничивает их использование в качестве адекватной модели для изучения патогенеза инфекции.

В отличие от кроликов, у белых мышей клинические проявления инфекции были слабо выражены и не сопровождались развитием характерных кожных поражений, типичных для ортопоксвирусной инфекции. У инфицированных животных отмечались ограниченные признаки заболевания, включая снижение двигательной активности, угнетение общего состояния и взъерошенность шерстного покрова. Полученные данные свидетельствуют о восприимчивости белых мышей к ВОК, однако инфекционный процесс у данного вида животных протекал без выраженных местных проявлений. Аналогичные данные представлены в литературе, где показано, что течение инфекции у мышей зависит от возраста животных, характеристик вирусного штамма и способа инфицирования [12–16].

Наиболее выраженные клинические проявления инфекции зарегистрированы у кроликов. У данного вида животных формировалась развернутая клиническая картина, включающая развитие инфильтративных и некротических поражений кожи, а также системные проявления инфекции. Динамика патологического процесса характеризовалась последовательной сменой стадий воспаления, некроза и последующего восстановления тканей.

Согласно литературным данным, внутрикожное инфицирование кроликов позволяет воспроизводить характерные кожные поражения, типичные для ортопоксвирусной инфекции [19]. Полученные нами результаты согласуются с этими данными и подтверждают, что кролики являются восприимчивой и удобной моделью для изучения патогенеза заболевания.

Развитие выраженных кожных поражений при внутрикожном введении вируса, вероятно, связано с его активной репликацией в клетках эпителия с последующим развитием воспалительных и некротических изменений. Наблюдаемые патологические изменения, включая формирование инфильтратов и некротических очагов, согласуются с результатами других исследований [21, 22].

У части животных (4 из 10) отмечались осложнённые формы течения инфекции, сопровождающиеся образованием абсцессов и геморрагическими изменениями. Такие изменения, вероятно, связаны с выраженной воспалительной реакцией и вовлечением сосудистого компонента, что также описано при ортопоксвирусных инфекциях [23–31].

В настоящем исследовании оценку инфекционного процесса проводили на основании клинических признаков и общего состояния животных. Дополнительные вирусологические и серологические исследования (ПЦР, ИФА, ВНА) в рамках данной работы не проводились, что следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

Таким образом, полученные данные показывают, что восприимчивость лабораторных животных к ВОК и характер течения инфекции различаются в зависимости от вида. Это необходимо учитывать при выборе экспериментальной модели. С учётом полученных результатов кролики могут рассматриваться как наиболее подходящая модель для изучения патогенеза ВОК и оценки эффективности вакцинных и терапевтических препаратов.

Заключение. В ходе проведённого исследования установлено, что чувствительность лабораторных животных к ВОК различается в зависимости от вида.

У морских свинок инфекция протекала в лёгкой форме и сопровождалась слабо выраженными клиническими изменениями. У белых мышей клинические проявления инфекции носили ограниченный характер и не сопровождались развитием типичных кожных поражений.

Наиболее выраженная клиническая картина наблюдалась у кроликов и характеризовалась развитием кожных и системных проявлений инфекции, что позволяет рассматривать данный вид животных как наиболее подходящую экспериментальную модель для изучения патогенеза ортопоксвирусных инфекций и оценки эффективности вакцинных и лечебно-профилактических препаратов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (№ BR218004/0223).

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории «Коллекции микроорганизмов» и «Технологии готовых форм биопрепаратов» за оказанную помощь при выполнении научно-исследовательской работы по теме статьи и руководству Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Bruneau R.C., et al. Cowpox viruses: a zoo full of viral diversity and lurking threat. Viruses. 2023; 15(3), с. 623. https://doi.org/10.3390/v15030623.

2. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proceedings (Baylor University Medical Center). 2005;18(1): С. 21–25. https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028.

3. Гаврилова Е.В. Ортопоксвирусные инфекции: эпидемиология, клиническая картина и диагностика. Проблемы особо опасных инфекций. 2013; № 4. С. 82–87.

4. Shchelkunov S.N. An increasing danger of zoonotic orthopoxvirus infections. PLoS Pathogens. 2013; 9(12):e1003756. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003756.

5. Shchelkunova G.A., Shchelkunov S.N. 40 years without smallpox. Acta Naturae. 2017; 9(4): С. 4–12.

6. Львов Д.К. Оспа коров. В: Руководство по вирусологии: вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. С. 668–670.

7. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа; 1983. 383 с.

8. Hutson C.L., Abel J.A., Carroll D.S., et al. Comparison of West African and Congo Basin monkeypox viruses in BALB/c and C57BL/6 mice. PLoS ONE. 2009;5(1):e8912. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008912.

9. Marriott K.A., Parkinson C.V., Morefield S.I., et al. Clonal vaccinia virus grown in cell culture fully protects monkeys from lethal monkeypox challenge. Vaccine. 2007; 26(5): С. 581–588. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.038.

10. Osorio J.E., Iams K.P., Meteyer C.U., Rocke T.E. Comparison of monkeypox virus pathogenesis in mice by in vivo imaging. PLoS ONE. 2009;4(8):e6592. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006592.

11. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington, DC: National Academy Press; 2011. 246 p.

12. Hutson C.L., Olson V.A., Carroll D.S., et al. A prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease using West African and Congo Basin strains of monkeypox virus. Journal of General Virology. 2009;90(2): С. 323–333. https://doi.org/10.1099/vir.0.005108-0.

13. Zaucha G.M., Jahrling P.B., Geisbert T.W., et al. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys. Laboratory Investigation. 2001;81(12): С. 1581–1600. https://doi.org/10.1038/labinvest.3780362.

14. Reed K.D., Melski J.W., Graham M.B., et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. New England Journal of Medicine. 2004;350(4): С. 342–350. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032299.

15. Reith R.W., Williamson J.D. Pathogenesis of vaccinia and cowpox infections // Poxvirus and Iridovirus Meeting. 1996. С. 364.

16. Mims C.A. The response of mice to the intravenous injection of cowpox virus. British Journal of Experimental Pathology. 1968;49(4): С. 361–363.

17. Chen N., Li G., Liszewski M.K., et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo Basin. Journal of Virology. 2005;79(20): С. 13100–13107. https://doi.org/10.1128/JVI.79.20.13100-13107.2005.

18. Americo J.L., Moss B., Earl P.L. Identification of wild-derived inbred mouse strains highly susceptible to monkeypox virus infection. Journal of Virology. 2010;84(16): С. 8172–8180. https://doi.org/10.1128/JVI.00521-10.

19. Маренникова С.С., Щелкунов С.Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. М.: КМК; 1998. 386 с.

20. Hammarlund E., Lewis M.W., Carter S.V., et al. Multiple diagnostic techniques identify protective immunity against monkeypox. Nature Medicine. 2005;11(9): С. 1005–1011. https://doi.org/10.1038/nm1273.

21. McFadden G. Poxvirus tropism. Nature Reviews Microbiology. 2005;3(3): С. 201–213. https://doi.org/10.1038/nrmicro1099.

22. Онищенко Г.Г., и др. Ортопоксвирусы: современное состояние проблемы. Вестник РАМН. 2020;75(4): С. 300–305. https://doi.org/10.15690/vramn1360.

23. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., et al. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health

Organization; 1988. 1460 p.
24. Essbauer S., Pfeffer M., Meyer H. Zoonotic poxviruses. Veterinary Microbiology. 2010;140(3–4): C. 229–236. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.026.
25. Moss B. Poxviridae: the viruses and their replication. B: Knipe D.M., Howley P.M. Fields Virology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. C. 2129–2159.
26. Reynolds M.G., Damon I.K. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. Trends in Microbiology. 2012;20(2): C. 80–87. https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.12.001.
27. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. 1392 p.
28. Murphy K., Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. New York: Garland Science; 2017. 904 p.
29. Гендон Ю.З., Чернос В.И. Информосомы клеток HeLa, заражённых вирусом осповакцины. Молекулярная биология. 1968; № 2. С. 727–735.
30. Mätz-Rensing K., Yue C., Ellerbrok H., et al. Limited susceptibility of rhesus macaques to cowpox virus infection. Primate Biology. 2017;4: C. 163–171. https://doi.org/10.5194/pb-4-163-2017.
31. Johnson R.F., Dyall J., Ragland D.R., et al. Aerosol exposure of rhesus macaques to cowpox virus Brighton Red. Journal of General Virology. 2016;97(9): C. 2213–2222. https://doi.org/10.1099/jgv.0.000538.

References

1. Bruneau R.C., et al. Cowpox viruses: a zoo full of viral diversity and lurking threat. Viruses. 2023; 15(3): 623. https://doi.org/10.3390/v15030623
2. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proceedings (Baylor University Medical Center). 2005;18(1): 21–25. https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028
3. Gavrilova E.V. Ortopoksvirusnye infektsii: epidemiologiya, klinicheskaya kartina i diagnostika. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2013; №4: 82–87.
4. Shchelkunov S.N. An increasing danger of zoonotic orthopoxvirus infections. PLoS Pathogens. 2013; 9(12): e1003756. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003756
5. Shchelkunova G.A., Shchelkunov S.N. 40 years without smallpox. Acta Naturae. 2017; 9(4): 4–12.
6. Lvov D.K. Ospa korov. In: Rukovodstvo po virusologii: virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh. Ed. D.K. Lvov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013: 668–670.
7. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. Laboratornye zhivotnye: razvedenie, soderzhanie, ispol'zovanie v eksperimente. Kiev: Vysshaya shkola; 1983. 383 p.
8. Hutson C.L., Abel J.A., Carroll D.S., et al. Comparison of West African and Congo Basin monkeypox viruses in BALB/c and C57BL/6 mice. PLoS ONE. 2009;5(1): e8912. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008912
9. Marriott K.A., Parkinson C.V., Morefield S.I., et al. Clonal vaccinia virus grown in cell culture fully protects monkeys from lethal monkeypox challenge. Vaccine. 2007; 26(5): 581–588. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.038
10. Osorio J.E., Iams K.P., Meteyer C.U., Rocke T.E. Comparison of monkeypox virus pathogenesis in mice by in vivo imaging. PLoS ONE. 2009;4(8): e6592. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006592
11. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington, DC: National Academy Press; 2011. 246 p.
12. Hutson C.L., Olson V.A., Carroll D.S., et al. A prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease using West African and Congo Basin strains of monkeypox virus. Journal of General Virology. 2009;90(2): 323–333. https://doi.org/10.1099/vir.0.005108-0
13. Zaucha G.M., Jahrling P.B., Geisbert T.W., et al. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys. Laboratory Investigation. 2001;81(12): 1581–1600. https://doi.org/10.1038/labinvest.3780362
14. Reed K.D., Melski J.W., Graham M.B., et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. New England Journal of Medicine. 2004;350(4): 342–350. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032299.
15. Reith R.W., Williamson J.D. Pathogenesis of vaccinia and cowpox infections. Poxvirus and Iridovirus Meeting. 1996: 364.

16. Mims C.A. The response of mice to the intravenous injection of cowpox virus. British Journal of Experimental Pathology. 1968;49(4): 361–363.
17. Chen N., Li G., Liszewski M.K., et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo Basin. Journal of Virology. 2005;79(20): 13100–13107. https://doi.org/10.1128/JVI.79.20.13100-13107.2005
18. Americo J.L., Moss B., Earl P.L. Identification of wild-derived inbred mouse strains highly susceptible to monkeypox virus infection. Journal of Virology. 2010;84(16): 8172–8180. https://doi.org/10.1128/JVI.00521-10
19. Marennikova S.S., Shchelkunov S.N. Patogennye dlya cheloveka ortopoksvirusy. Moscow: KMK; 1998. 386 p.
20. Hammarlund E., Lewis M.W., Carter S.V., et al. Multiple diagnostic techniques identify protective immunity against monkeypox. Nature Medicine. 2005;11(9): 1005–1011. https://doi.org/10.1038/nm1273
21. McFadden G. Poxvirus tropism. Nature Reviews Microbiology. 2005;3(3): 201–213. https://doi.org/10.1038/nrmicro1099
22. Onishchenko G.G., et al. Ortopoksvirusy: sovremennoe sostoyanie problemy. Vestnik RAMN. 2020;75(4): 300–305. https://doi.org/10.15690/vramn1360
23. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., et al. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization; 1988. 1460 p.
24. Essbauer S., Pfeffer M., Meyer H. Zoonotic poxviruses. Veterinary Microbiology. 2010;140(3–4): 229–236. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.026
25. Moss B. Poxviridae: the viruses and their replication. In: Knipe D.M., Howley P.M. Fields Virology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 2129–2159.
26. Reynolds M.G., Damon I.K. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. Trends in Microbiology. 2012;20(2): 80–87. https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.12.001
27. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. 1392 p.
28. Murphy K., Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. New York: Garland Science; 2017. 904 p.
29. Gendon Yu.Z., Chernos V.I. Informosomy kletok HeLa, zarazhennykh virusom ospovaktsiny. Molekulyarnaya biologiya. 1968; №2: 727–735.
30. Mätz-Rensing K., Yue C., Ellerbrok H., et al. Limited susceptibility of rhesus macaques to cowpox virus infection. Primate Biology. 2017;4: 163–171. https://doi.org/10.5194/pb-4-163-2017
31. Johnson R.F., Dyall J., Ragland D.R., et al. Aerosol exposure of rhesus macaques to cowpox virus Brighton Red. Journal of General Virology. 2016;97(9): 2213–2222. https://doi.org/10.1099/jgv.0.000538

ЗЕРТХАНАЛЫҚ ЖАНУАРЛАРДЫҢ СИЫР ШЕШЕГІ ВИРУСЫНА СЕЗІМТАЛДЫҒЫН БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ЭКСПЕРИМЕНТТІК МОДЕЛЬДІ ТАҢДАУ

А.Б. Алиева*, К.Б Баракбаев, М.А. Азанбекова, Д.И. Мұзарап, Н.А. Сәрсенқұлова, М. Мамбеталиев, К.Д. Жугунисов
«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, «QazBioPharm» ұлттық холдингі, Гвардейский, Қазақстан Республикасы
*a.aliyeva@biosafety.kz

Аннотация. Сиыр шешегі вирусы *Orthopoxvirus* туысына жатады және ортопоксвирустық инфекцияларды зерттеуде модельдік объект ретінде кеңінен қолданылады. Әртүрлі жануар түрлерінің осы вирусқа сезімталдығы туралы мәліметтер болғанымен, олардың сезімталдығын стандартталған эксперименттік жағдайларда бағалау жеткілікті деңгейде зерттелмеген.

Осы зерттеудің мақсаты – зертханалық жануарлардың сиыр шешегі вирусына сезімталдығын бағалау және оңтайлы эксперименттік модельді таңдау болып табылады.

Жұмыста сиыр шешегі вирусының «COWPOX-CAM» штаммы қолданылды. Эксперименттік модель ретінде ақ тышқандар, теңіз шошқалары және қояндар пайдаланылып, олар тері ішіне енгізу арқылы жұқтырылды. Жануарларға клиникалық бақылау жүргізіліп, инфекциялық процестің өтуі

және патологиялық өзгерістердің дамуы бағаланды.

Теңіз шошқаларында инфекция жеңіл түрде өтіп, өлім жағдайлары тіркелмеді. Ақ тышқандарда инфекцияның клиникалық белгілері әлсіз дәрежеде байқалып, өзіне тән терілік зақымданулар байқалмады. Қояндарда инфекцияның жергілікті және жүйелік көріністерімен сипатталатын айқын клиникалық көрініс дамыды.

Алынған нәтижелер қояндардың сиыр шешегі вирусына ең жоғары сезімталдыққа ие екенін көрсетті және оларды инфекция патогенезін зерттеу, сондай-ақ вакциналар мен емдік препараттардың тиімділігін бағалау үшін оңтайлы эксперименттік модель ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: сиыр шешегі вирусы, ортопоксвирустар, сезімталдық, эксперименттік модель, инфекция патогенезі

ASSESSMENT OF THE SUSCEPTIBILITY OF LABORATORY ANIMALS TO COWPOX VIRUS FOR THE SELECTION OF AN EXPERIMENTAL MODEL

A.B. Aliyev a*, K.B. Barakbayev, M.A. Azanbekova, D.I. Muzarap, N.A. Sarsenkulova, M. Mambetaliev, K.D. Zhugunissov

LLP «Research Institute for Biological Safety Problems», National holding «QazBioPharm», Guardeyskiy, Republic of Kazakhstan

*a.aliyeva@biosafety.kz

Abstract. Cowpox virus, belonging to the genus *Orthopoxvirus*, is widely used as a model for studying orthopoxvirus infections. Despite the availability of data on the susceptibility of different animal species, its assessment under standardized experimental conditions remains limited.

The aim of this study was to assess the susceptibility of laboratory animals to cowpox virus and to substantiate the selection of an optimal experimental model.

The epizootic strain “COWPOX-CAM” of cowpox virus was used in this study. White mice, guinea pigs, and rabbits were employed as experimental models and infected via the intradermal route. Clinical observations were performed, and the course of the infectious process and the development of pathological changes were evaluated.

In guinea pigs, the infection was mild and not associated with mortality. In white mice, the clinical manifestations of infection were mild and were not accompanied by the development of characteristic skin lesions. In rabbits, a pronounced clinical course was observed, including both local and systemic manifestations of infection.

The results obtained indicate that rabbits demonstrate the highest susceptibility to cowpox virus and can be considered the most appropriate experimental model for studying the pathogenesis of infection and evaluating the efficacy of vaccines and therapeutic agents.

Keywords: cowpox virus, orthopoxviruses, susceptibility, experimental model, pathogenesis

МРНТИ 68.41.53. **DOI: 10.58318/2957-5702-2026-25-42-51**
Оригинальная статья

АНАЛИЗ ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО КУ-ЛИХОРАДКЕ В ЖАМБЫЛСКОЙ ОБЛАСТИ

Каукарбаева М.Ж.*, Оразымбетова Н.К., Сейсенбаева М.С., Умуралиев Б.К., Исахан Ә.А., Адалбекова А.К., Серикбайов О.Н., Кошеметов Ж.К.

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

Аннотация. В статье представлены результаты эпизоотического мониторинга Ку-лихорадки, проведённого в 2023 году на территории Жамбылской области. Объектами исследования являлись мелкий и крупный рогатый скот в 10 районах Жамбылской области. Проанализированы 2850 проб цельной крови, 2975 проб сыворотки крови и 131 образец клещей с использованием методов иммуноферментного анализа (ИФА), реакций длительного связывания комплемента (РДСК) и полимеразной цепной реакций в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Установлена высокая серопревалентность антител к возбудителю Ку-лихорадки, преимущественно среди мелкого рогатого скота (МРС). *ДНК Coxiella burnetii* чаще выявлялась в весенний период. Полученные результаты свидетельствуют об эндемичном характере данной инфекции в регионе и подчёркивают необходимость совершенствования профилактических и ветеринарно-санитарных мероприятий.

Ключевые слова: Ку-лихорадка, эпизоотический мониторинг, серопревалентность, крупный рогатый скот (КРС), мелкий рогатый скот

Введение

Ку-лихорадка (коксиеллёз) представляет собой зоонозную инфекцию с множественными источниками и путями передачи [1, 2]. Возбудителем заболевания является *Coxiella burnetii* – облигатная внутриклеточная грамотрицательная бактерия, поражающая сельскохозяйственных животных и человека [1,3]. Микроорганизм характеризуется высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам окружающей среды, обусловленной особенностями его клеточной стенки [4]. Благодаря этому *C. burnetii* способна длительно сохраняться как в сухих (например, в высохших экскрементах клещей), так и во влажных субстратах, а также переносить воздействие солнечного излучения и повышенных температур [4].

Возбудитель инфицирует широкий круг хозяев, включая млекопитающих, птиц и членистоногих [2]. У животных инфекционный процесс чаще протекает бессимптомно, однако у млекопитающих может вызывать аборты и мертворождения [5]. У сельскохозяйственных животных наиболее типичными клиническими проявлениями являются пневмония, аборты, рождение нежизнеспособного потомства и мертворождение [5]. В большинстве случаев аборты происходят на поздних сроках беременности без выраженной клинической симптоматики, аналогично бруцеллёзу или хламидиозу [5]. Частота абортов у инфицированных самок варьирует от 3 до 80% [5].

Первые публикации о Ку-лихорадке в Казахстане относятся к 1946 году, когда Е.Н. Бартошевич описала кратковременные лихорадочные состояния среди сельских жителей южных регионов страны, впоследствии серологически подтверждённые как коксиеллёз [6]. В 1953–1954 годы заболевание было также верифицировано в Узбекистане, Таджикистане и Кыргызстане [6]. Позднейшие исследования отечественных авторов продемонстрировали широкое распространение инфекции на территории Казахстана [6]. Особое эпидемиологическое значение имеет южный регион страны, где развито животноводство и преобладают частные хозяйства [6].

В связи с неспецифичностью клинических проявлений оценка истинной заболеваемости Ку-лихорадкой среди людей и животных затруднена во многих странах [7]. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что данная инфекция представляет значимую проблему общественного здравоохранения в ряде стран Европы и Ближнего Востока [7]. Показателен пример США, где обязательная регистрация Ку-лихорадки была введена лишь в 1999 году, что привело к увеличению выявляемости случаев заболевания на 250% в период 2000–2004

годы благодаря внедрению систематического мониторинга [7].

В Казахстане эпидемиологический надзор за Ку-лихорадкой фактически не осуществляется с 1980-х годов, что обусловливает отсутствие актуальных данных о распространённости инфекции среди сельскохозяйственных животных и населения [8]. Между тем с 1995 года в южных регионах страны отмечается рост числа лихорадочных заболеваний неустановленной этиологии, при этом диагноз нередко основывается исключительно на клинико-эпидемиологических данных без лабораторного подтверждения [8]. В структуре таких случаев вероятно присутствие и Ку-лихорадки [8].

С учётом развитого животноводства в южных областях и регистрации заболеваний со сходной клинической картиной без этиологической верификации, актуальными задачами остаются изучение распространённости *C. burnetii*, определение её основных резервуаров, генотипирование циркулирующих штаммов, а также совершенствование лабораторной диагностики и системы эпидемиологического надзора [9,10].

Серологические исследования, проведённые в 1984 году в южном регионе Казахстана, показали, что средняя серопревалентность к *C. burnetii* среди сельскохозяйственных животных составляла 13,8% в Туркестанской и 14,1% в Жамбылской областях [11]. Более поздний серомониторинг (2022 года) продемонстрировал увеличение этих показателей до 32,2% и 23,0% соответственно [8]. В исследовании 2023 года установлено, что антитела к *C. burnetii* выявлялись у 42,9% обследованных коз, у 31,9% овец и лишь у 2,5% крупного рогатого скота [12]. Более высокая серопревалентность среди мелкого рогатого скота, вероятно, связана с его преобладанием в структуре животноводства региона [12].

Серологический анализ сывороток крови жителей города Тараз и Жамбылской области выявил наличие антител к *C. burnetii* у 3,3% обследованных, что подтверждает возможность инфицирования населения в исследуемой территории [8].

Основными источниками инфекции являются инфицированные животные, выделяющие возбудителя с мочой, фекалиями, молоком, околоплодными водами и в виде аэрозоля [12]. Существенную роль в поддержании природных очагов играют переносчики — в частности, клещи. По данным зарубежных исследований, в Южной Европе *ДНК C. burnetii* обнаруживается у 4,8% исследованных клещей [13]. Аналогичные исследования, проведённые в Казахстане, выявили наличие ДНК возбудителя у двух из восьми исследованных видов клещей, при этом наибольшая инфицированность отмечена в Отрарском районе Туркестанской области и города Тараз Жамбылской области [14]. Эти данные свидетельствуют о высокой эндемичности южных регионов страны по коксиеллёзу [14]. По данным сероэпидемиологических исследований, в отдельных регионах Казахстана отмечается высокая распространённость инфекции среди животных, что создаёт потенциальную угрозу инфицирования человека [15]. Высокая контагиозность возбудителя, его способность вызывать как острые, так и хронические формы заболевания, а также риск возникновения вспышек в условиях активного развития аграрного сектора и миграции населения определяют необходимость совершенствования методов ранней диагностики, мониторинга и контроля Ку-лихорадки [16].

Таким образом, анализ литературных источников указывает на активную циркуляцию возбудителя Ку-лихорадки на территории Жамбылской и Туркестанской областей Казахстана [8, 11, 12, 14]. Выявление антител к *C. burnetii* у животных и населения подтверждает необходимость дальнейших комплексных исследований, направленных на выделение возбудителя, установление его основных резервуаров и разработку эффективных мер эпидемиологического контроля [9, 10].

Материалы и методы. Эпизоотический мониторинг в Жамбылской области (Республика Казахстан) проводился в 10 районах: Жуалинском, Таласском, Сарысуском, Жамбылском, Байзакском, Меркенском, Т. Рыскуловском, Шуском, Мойынкумском и Кордайском. Экспедиционный маршрут включал населённые пункты, в которых ранее регистрировались серопозитивные реакции к возбудителю Ку-лихорадки. Доступ к хозяйствам осуществлялся по согласованию с РГУ «Комитет ветеринарного контроля и надзора МСХ РК» и его территориальными подразделениями. Объектами исследования являлись МРС, КРС и иксодовые клещи (отряд *Ixodida)*. Полевой отбор биологического материала проводился методом случайной выборки в районах, расположенных южнее 43° северной широты. Кровь у животных отбирали из яремной вены в вакуумные пробирки для получения цельной крови и сыворотки. Всего было отобрано 2850 проб цельной крови и 2975 проб сыворотки. Клещей собирали весной во всех 10

районах (n = 119) и осенью в двух районах (n = 12) после проведения плановой акарицидной обработки животных. Географические координаты точек отбора фиксировались с использованием GPS-навигатора.

Каждая проба сопровождалась актом взятия крови и ветеринарной формой, включающей сведения о виде и возрасте животного, местоположении хозяйства, идентификационном номере, данных о вакцинации и типе пробы.

Сыворотки крови исследовали на наличие антител к Coxiella burnetii методом непрямого ИФА с использованием коммерческого набора ID Screen Q Fever Indirect Multi-species (IDvet, Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Дополнительно применяли РДСК. Для молекулярной диагностики ДНК выделяли из проб цельной крови и клещей с использованием набора innuPREP-DNA-Mini-Kit-2.0 (Analytik Jena, Германия) согласно протоколу производителя. Детекцию ДНК C. burnetii осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с применением тест-системы «АмплиСенс ®Coxiella burnetii-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Россия). Регистрация флуоресцентного сигнала проводилась по каналам FAM (внутренний контрольный образец) и JOE (*C. Burnetii*).

Систематическую обработку и анализ результатов проводили с использованием встроенного программного обеспечения амплификаторов и планшетных фотометров для ИФА в соответствии с критериями, установленными тест-систем.

Результаты исследований. На начальном этапе исследования была проведена оценка серопревалентности сельскохозяйственных животных Жамбылской области к возбудителю Ку-лихорадки – *Coxiella burnetii.* Результаты серологического анализа сывороток крови КРС и МРС, выполненного методом ИФА, представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

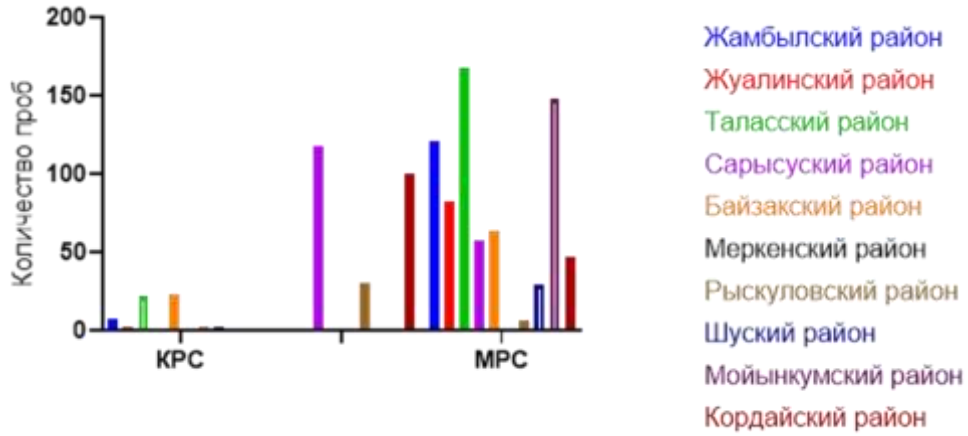


Рисунок 1. Результаты ИФА по выявлению антител к возбудителю Ку-лихорадки у КРС и МРС

Как показано на рисунке 1, более высокая серопревалентность установлена, среди МРС по сравнению с КРС.

Таблица 2 – Результаты ИФА по выявлению серопозитивных проб к возбудителю Ку-лихорадки

№ п/п	Место забора материала	Время года	Результаты ИФА серопозитивных проб сывороток крови КРС и МРС на Ку-лихорадку
1	Жуалинский район	Весна	39
		Осень	45
2	Таласский район	Весна	99
		Осень	91
3	Сарысуский район	Весна	57
		Осень	62
4	Жамбылский район	Весна	77
		Осень	51
5	Байзакский район	Весна	52

		Осень	35
6	Меркенский район	Весна	1
		Осень	0
7	Рыскуловский район	Весна	8
		Осень	24
8	Шуский район	Весна	23
		Осень	8
9	Мойынкумский район	Весна	69
		Осень	79
10	Кордайский район	Весна	47
		Осень	54

Согласно данным, представленным в таблице 1, в 9 районах области независимо от сезона выявлены серопозитивные животные к возбудителю Ку-лихорадки - *C.burnetii.* Наибольшее количество положительных проб зарегистрировано в Жуалинском, Таласском, Сарысуском, Жамбылском, Байзакском, Мойынкумском и Кордайском районах. В Рыскуловском и Шуском районах число серопозитивных животных было ниже, тогда как в Меркенском районе выявлена лишь одна положительная проба за весь преиод наблюдения. Поскольку выявление антител в сыворотке крови свидетельствует о контакте животных с *C.burnetii,* возникла необходимость молекулярно-генетического подтверждения циркуляции возбудителя. С этой целью были исследованы пробы цельной крови и клещей на наличие ДНК данного микроорганизма. Результаты молекулярной диагностики представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты ПЦР-РВ на выявление ДНК возбудителя Ку-лихорадки

№ п/п	Место забора материала	Время года	Результаты ПЦР-РВ на наличие ДНК *Coxiella burnetii* в пробах от КРС и МРС	
			Цельная кровь	Клещи
1	Жуалинский район	Весна	2	1
		Осень	0	0
2	Таласский район	Весна	0	3
		Осень	0	0
3	Сарысуский район	Весна	2	2
		Осень	0	0
4	Жамбылский район	Весна	3	1
		Осень	0	0
5	Байзакский район	Весна	1	2
		Осень	0	0
6	Меркенский район	Весна	5	1
		Осень	0	0
7	Рыскуловский район	Весна	2	0
		Осень	1	0
8	Шуский район	Весна	1	1
		Осень	1	0
9	Мойынкумский район	Весна	0	1
		Осень	0	0
10	Кордайский район	Весна	4	0
		Осень	0	0
Примечание – «0» - отрицательный результат.				

Согласно данным, представленным в таблице 2, в осенний период ДНК возбудителя Ку-лихорадки — *Coxiella burnetii* — в пробах цельной крови выявлена по одному случаю в Рыскуловском и Шуском районах. В весенний период количество положительных проб было выше как в указанных районах, так и на других территориях; при этом наибольшее число положительных

образцов (5) зарегистрировано в Меркенском районе.

При исследовании клещей, собранных осенью, ДНК *C. burnetii* не обнаружена, тогда как в весенний период возбудитель выявлялся. Снижение частоты обнаружения генетического материала в крови животных и его отсутствие в пробах клещей осенью может быть связано с проведением акарицидных мероприятий на исследуемых территориях, что предположительно способствовало уменьшению численности переносчиков и снижению интенсивности циркуляции возбудителя.

Результаты исследования клещей также отражены на рисунке 2.

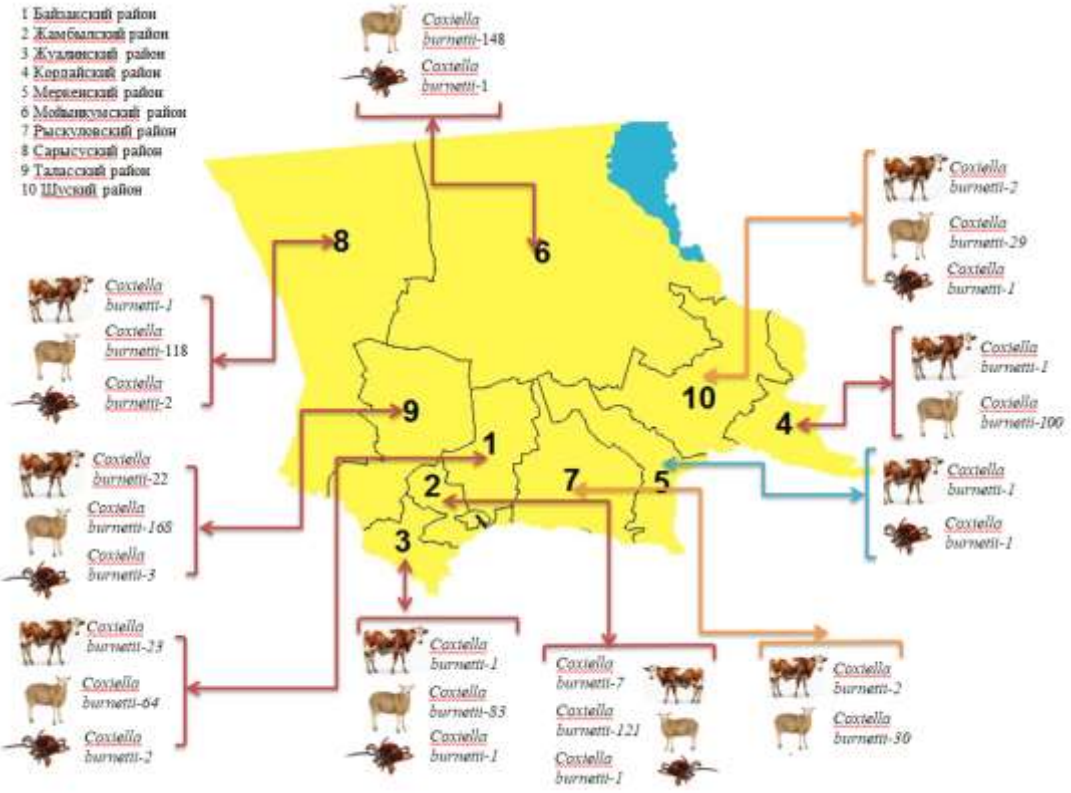


Рисунок 2. Географическое распределение Ку-лихорадки среди сельскохозяйственных животных и клещей по районам Жамбылской области

Анализ данных, представленных на рисунке 2, демонстрирует несоответствие между высоким уровнем серопозитивности сывороток крови и низкой частотой выявления ДНК *Coxiella burnetii* в пробах клещей. Учитывая, что клещи традиционно рассматриваются как основные переносчики инфекции, полученные результаты позволяют предположить, что в исследуемый период на территории Жамбылской области ведущую роль в циркуляции возбудителя, вероятно, играли инфицированные или переболевшие животные, способные выделять возбудителя в окружающую среду.

На следующем этапе был проведён сравнительный анализ результатов ИФА у животных с одновременным выявлением антител к возбудителю Ку-лихорадки — *Coxiella burnetii*. Результаты анализа сочетанной серопозитивности представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты ИФА на выявление антител в сыворотках крови животных к возбудителю Ку-лихорадки — *Coxiella burnetii*

п/п	Место забора материала	Время года	Положительные пробы ИФА сывороток крови на возбудителя Ку-лихорадки		
			МРС	КРС	Итого
	Жуалинский район	Весна	9	0	9
		Осень	15	0	15
	Таласский район	Весна	0	0	0
		Осень	15	21	36
	Сарысуский район	Весна	36	0	36

		Осень	2	0	2
	Жамбылский район	Весна	5	0	5
		Осень	0	0	0
	Байзакский район	Весна	0	0	0
		Осень	5	11	16
	Меркенский район	Весна	0	0	0
		Осень	0	0	0
	Рыскуловский район	Весна	0	0	0
		Осень	9	0	9
	Шуский район	Весна	0	0	0
		Осень	2	0	2
	Мойынкумский район	Весна	15	0	15
		Осень	4	0	4
	Кордайский район	Весна	17	0	17
0		Осень	6	0	6
Примечание – «0» - отрицательный результат.					

Согласно данным таблицы 3, сочетанная серопозитивность к возбудителю Ку-лихорадки — *Coxiella burnetii* — среди КРС в осенний период зарегистрирована в Таласском и Байзакском районах. Среди МРС наибольшее число серопозитивных животных в осенний период отмечено в Жуалинском, Таласском, Байзакском и Рыскуловском районах, где зафиксировано увеличение числа серопозитивных особей по сравнению с весенним обследованием. Весной серопозитивные животные в Таласском, Байзакском, Рыскуловском и Шуском районах не выявлялись, тогда как осенью зарегистрировано 15, 5, 9 и 2 положительно реагирующих головы соответственно. В Меркенском районе в 2023 году — антитела к *C. burnetii* не обнаружены.

В целом, на территории Жамбылской области подтверждена циркуляция возбудителя Ку-лихорадки, что свидетельствует об эндемичности инфекции в регионе. Несмотря на акарицидные обработки, проведённые перед экспедиционными исследованиями, в ряде районов отмечено увеличение числа серопозитивных животных, что указывает на сохранение активного эпизоотического процесса.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в исследуемый период ведущую роль в циркуляции возбудителя, вероятно, играли инфицированные и переболевшие животные, способные выделять возбудителя в окружающую среду. Более высокая серопозитивность МРС по сравнению с КРС, вероятно, обусловлена особенностями животноводческой структуры региона, где развиты овцеводство и козоводство, а также практикуется интенсивное содержание животных.

Одним из факторов, способствующих распространению инфекции, является отгонно-пастбищная система содержания, характерная для Казахстана. Учитывая способность *C. burnetii* длительно сохраняться в сухих и влажных субстратах, пастбища могут служить резервуаром возбудителя и способствовать его персистенции независимо от численности переносчиков.

Выявленная эпизоотическая ситуация является потенциальной угрозой для общественного здоровья, поскольку Ку-лихорадка относится к зооантропонозным заболеваниям. В связи с этим необходимо обеспечить систематический мониторинг и регулярную лабораторную диагностику, проведение профилактических и санитарно-ветеринарных мероприятий, а также информирование лиц, занятых в сфере животноводства, о мерах предупреждения заражения.

Обсуждение. В результате проведённых исследований на территории Жамбылской области подтверждена циркуляция возбудителя Ку-лихорадки — *Coxiella burnetii* — среди сельскохозяйственных животных. Полученные данные свидетельствуют о неблагополучной эпизоотической ситуации в ряде районов области и подтверждают эндемичный характер инфекции в регионе.

Серологические исследования (ИФА) выявили широкую распространённость антител к *C. burnetii* как у КРС, так и у МРС, при этом уровень серопозитивности у МРС был выше. Наибольшее количество положительных проб зарегистрировано в Жуалинском, Таласском, Сарысуском, Жамбылском, Байзакском, Мойынкумском и Кордайском районах. Минимальные показатели отмечены в Меркенском районе. Существенного сезонного снижения серопозитивности не

установлено, что свидетельствует о стабильной циркуляции возбудителя в течение года.

Результаты ПЦР-РВ продемонстрировали выявление ДНК *C. burnetii* в пробах цельной крови преимущественно в весенний период, тогда как осенью количество положительных образцов снизилось. В клещах ДНК возбудителя обнаруживалась только весной; в осенних пробах результаты были отрицательными. Это может быть связано с проведением акарицидных обработок, направленных на снижение численности переносчиков.

Одновременно отмечено несоответствие между высокой серопревалентностью и низкой частотой выявления ДНК возбудителя, особенно в клещах. Данный факт позволяет предположить, что в исследуемый период основную роль в поддержании эпизоотического процесса играли инфицированные и переболевшие животные, способные выделять возбудителя в окружающую среду. Учитывая способность *C. burnetii* длительно сохраняться во внешней среде, возможна реализация аэрогенного пути передачи инфекции без обязательного участия переносчиков.

Более высокая серопозитивность мелкого рогатого скота может быть обусловлена особенностями содержания и структуры животноводства региона. В Казахстане широко распространена отгонно-пастбищная система, при которой животные длительно контактируют с потенциально контаминированной почвой и кормами. Плотное содержание мелкого рогатого скота также способствует более интенсивному распространению инфекции.

Таким образом, полученные результаты подтверждают активную циркуляцию *C. burnetii* среди сельскохозяйственных животных Жамбылской области, преимущественно в популяции мелкого рогатого скота. Выявленные данные обосновывают необходимость систематического эпизоотического мониторинга, регулярной серологической диагностики и проведения профилактических мероприятий, направленных на снижение риска дальнейшего распространения Ку-лихорадки.

Заключение. Проведённый мониторинг на территории Жамбылской области подтвердил активную циркуляцию возбудителя Ку-лихорадки — *Coxiella burnetii* — среди сельскохозяйственных животных, преимущественно мелкого рогатого скота. Серопревалентность в осенний период была выше по сравнению с весенним, что свидетельствует о сезонных колебаниях интенсивности эпизоотического процесса.

Снижение частоты выявления ДНК возбудителя в крови животных и отсутствие его в клещах в осенний период может быть связано с проведением акарицидных обработок. Вероятными основными резервуарами инфекции являются инфицированные и переболевшие животные, способные выделять бактерию в окружающую среду. Высокая серопозитивность мелкого рогатого скота может быть обусловлена плотным содержанием животных и распространённой практикой отгонно-пастбищной системы, что способствует персистенции возбудителя. Сохранение инфекции в окружающей среде создаёт риск повторного развития эпизоотической ситуации в последующие годы и представляет потенциальную угрозу для биологической безопасности региона.

Для снижения циркуляции возбудителя рекомендуется использование валидированных диагностических тестов с высокой чувствительностью и специфичностью, своевременная изоляция или выбраковка серопозитивных животных, дезинфекция очагов инфекции с последующим контролем её эффективности, полный охват поголовья диагностическими исследованиями, а также систематическое проведение ветеринарно-санитарных мероприятий. Реализация указанных мер позволит минимизировать риск распространения Ку-лихорадки среди животных и населения.

Финансирование: Работа была выполнена в рамках государственного задания «Услуги по обеспечению биологической безопасности в сфере науки».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Касаткина И.Л. Ку-лихорадка // И.Л. Касаткина. – М.: Медицина, 1963. – 207 с.

2. Maurin M., Raoult D. Q fever // Clin. Microbiol. Rev. – 1999. – Vol. 19, № 4. – P. 518–553. DOI: 10.1128/CMR.12.4.518

3. Kermode M., Yong K., Hurley S., Marmion B. An economic evaluation of increased uptake in Q fever vaccination among meat and agricultural industry workers following implementation of the National Q Fever Management Program // Aust. N. Z. J. Public Health. – 2003. – Vol. 27, № 4. – P. 390–398. DOI: 10.1111/j.1467-842x.2003.tb00415.x

4. Алиханов К.Д., Муратова Д.И. Организация ветеринарно-профилактических мероприятий

при антропозонозах / К.Д. Алиханов, Д.И. Муратова. – Костанай: КГУ им. А.Байтурсынова, 2016. – С. 16, 18, 49.

5. Stephen S., Sangeetha B.P.X., Antony. Seroprevalence of coxiellosis (Q fever) in sheep & goat in Puducherry & neighbouring Tamil Nadu // Indian J. Med. Res. – 2014. – Vol. 140, № 6. – P. 785–787. PMCID: PMC4365353

6. Чумаков М.П., Беляева А.П., Шифрин И.А. и др. Материалы по идентификации заболевания Ку-лихорадкой // ЖМЭИ. – 1954. – № 5. – С. 40–48.

7. McQuiston J.H., et al. National Surveillance and the Epidemiology of Human Q Fever in the United States, 1978–2004 // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – Vol. 75, № 1. – P. 36–40. DOI: 10.4269/ajtmh.2006.75.1.0750036

8. Перфильева Ю.В., и др. Распространенность лихорадки Ку в южном регионе Казахстана // Вестник КазНУ. Серия экологии. – 2022. – Т. 73, № 4. – С. 99–110. DOI: https://doi.org/10.26577/EJE.2022.v73.i4.010

9. Mori M., Roest H.-J. Farming, Q fever and public health: agricultural practices and beyond // Arch. Public Health. – 2018. – Vol. 76, № 1. DOI 10.1186/s13690-017-0248-y

10. Warrier I., Hicks L.D., Battisti J.M., Raghavan R., Minnick M.F. Identification of novel small RNAs and characterization of the 6S RNA of Coxiella burnetii // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9. – e10014. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100147

11. Дон-Чен Ц. Лихорадка Ку в Южном Казахстане / Министерство здравоохранения Казахской ССР. – 1984.

12. Perfilyeva Y.V., Berdygulova Zh.A., Mashzhan A.S., et al. Molecular and seroepidemiological investigation of Coxiella burnetii and spotted fever group rickettsiae in the southern region of Kazakhstan // Ticks Tick Borne Dis. – 2023. – Vol. 14, № 6. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2023.102240

13. Körner S., Makert G.R., Ulbert S., et al. The prevalence of Coxiella burnetii in hard ticks in Europe and their role in Q fever transmission revisited – A systematic review // Front. Vet. Sci. – 2021. – Vol. 18. doi: 10.3389/fvets.2021.655715

14. Sultankulova K.T., Shynybekova G.O., Issabek A.U., et al. The prevalence of pathogens among ticks collected from livestock in Kazakhstan // Pathogens. – 2022. – Vol. 11, № 10. **https://doi.org/10.3390/pathogens11101206**

15. Перфильева Ю.В. Распространённость лихорадки Ку в южном регионе Казахстана // Eurasian Journal of Ecology, 2022

16. William A. Petri. Ку-лихорадка / Справочник MSD Профессиональная версия // 2024/01. https://www.msdmanuals.com/ru/professional/инфекционные-болезни/риккетсии-и риккетсиоподобные-микроорганизмы/ку-лихорадка

References

1. Kasatkina I.L. Q Fever / I.L. Kasatkina. – Moscow: Meditsina, 1963. – 207 p.

2. Maurin M., Raoult D. Q fever // Clin. Microbiol. Rev. – 1999. – Vol. 19, No. 4. – P. 518–553. DOI: 10.1128/CMR.12.4.518

3. Kermode M., Yong K., Hurley S., Marmion B. An economic evaluation of increased uptake in Q fever vaccination among meat and agricultural industry workers following implementation of the National Q Fever Management Program // Aust. N. Z. J. Public Health. – 2003. – Vol. 27, No. 4. – P. 390–398. DOI: 10.1111/j.1467-842x.2003.tb00415.x

4. Alikhanov K.D., Muratova D.I. Organization of veterinary preventive measures for anthroponoses / K.D. Alikhanov, D.I. Muratova. – Kostanay: Kostanay State University named after A. Baitursynov, 2016. – P. 16, 18, 49.

5. Stephen S., Sangeetha B.P.X., Antony. Seroprevalence of coxiellosis (Q fever) in sheep & goat in Puducherry & neighbouring Tamil Nadu // Indian J. Med. Res. – 2014. – Vol. 140, No. 6. – P. 785–787. PMCID: PMC4365353

6. Chumakov M.P., Belyaeva A.P., Shifrin I.A., et al. Materials on identification of Q fever disease // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. – 1954. – No. 5. – P. 40–48.

7. McQuiston J.H., et al. National Surveillance and the Epidemiology of Human Q Fever in the United States, 1978–2004 // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – Vol. 75, No. 1. – P. 36–40. DOI: 10.4269/ajtmh.2006.75.1.0750036

8. Perfilieva Y.V., et al. Prevalence of Q fever in the southern region of Kazakhstan // Vestnik KazNU. Series Ecology. – 2022. – Vol. 73, No. 4. – P. 99–110. DOI: https://doi.org/10.26577/EJE.2022.v73.i4.010

9. Mori M., Roest H.-J. Farming, Q fever and public health: agricultural practices and beyond // Arch. Public Health. – 2018. – Vol. 76, No. 1. DOI: 10.1186/s13690-017-0248-y

10. Warrier I., Hicks L.D., Battisti J.M., Raghavan R., Minnick M.F. Identification of novel small RNAs and characterization of the 6S RNA of Coxiella burnetii // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9. – e10014. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100147

11. Don-Chen C. Q fever in Southern Kazakhstan / Ministry of Health of the Kazakh SSR. – 1984.

12. Perfilieva Y.V., Berdygulova Zh.A., Mashzhan A.S., et al. Molecular and seroepidemiological investigation of Coxiella burnetii and spotted fever group rickettsiae in the southern region of Kazakhstan // Ticks Tick Borne Dis. – 2023. – Vol. 14, No. 6. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2023.102240.

13. Körner S., Makert G.R., Ulbert S., et al. The prevalence of Coxiella burnetii in hard ticks in Europe and their role in Q fever transmission revisited – A systematic review // Front. Vet. Sci. – 2021. – Vol. 18. doi: 10.3389/fvets.2021.655715.

14. Sultankulova K.T., Shynybekova G.O., Issabek A.U., et al. The prevalence of pathogens among ticks collected from livestock in Kazakhstan // Pathogens. – 2022. – Vol. 11, No. 10. https://doi.org/10.3390/pathogens11101206.

ЖАМБЫЛ ОБЛЫСЫНДАҒЫ КУ- БЕЗГЕГІНІҢ ЭПИЗООТИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙЫН ТАЛДАУ

Каукарбаева М.Ж., Оразымбетова Н.К., Сейсенбаева М.С., Умуралиев Б.К., Исахан Ә.А., Адалбекова А.К., Серикбайов О.Н., Кошеметов Ж.К.
"Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты" ЖШС, "QazBioPharm" Ұлттық холдингі, Гвардейский, Қазақстан Республикасы
*m.kaukarbayeva@biosafety.kz

Аннотация. Мақалада 2023 жылы Жамбыл облысының аумағында жүргізілген Ку-қызбасының эпизоотологиялық мониторингінің нәтижелері ұсынылды. Зерттеу нысандары ретінде Жамбыл облысының 10 ауданындағы ұсақ және ірі қара мал алынды. ИФТ, КҰБР және нақты уақыт режиміндегі ПТР әдістерін қолдану арқылы 2850 тұтас қан сынамасы, 2975 қан сарысуы сынамасы және 131 кене үлгісі талданды. Ку-қызбасы қоздырғышына қарсы антиденелердің жоғары серопреваленттілігі негізінен ұсақ мал арасында анықталды. Coxiella burnetii қоздырғышының ДНҚ-сы көбіне көктем мезгілінде анықталды. Алынған нәтижелер өңірде аталған инфекцияның эндемиялық сипатқа ие екенін көрсетеді және профилактикалық әрі ветеринариялық-санитариялық іс-шараларды жетілдіру қажеттігін айқындайды.

Түйін сөздер: Ку-безгегі, эпизоотиялық мониторинг, серопреваленттілік, ПТР, ИФТ, КҰБР, ІҚМ, ҰҚМ

ANALYSIS OF THE EPIZOOTIC AND EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF Q FEVER IN THE ZHAMBYL REGION

Kaukarbayeva M.Zh., Orazymbetova N.K., Seysenbayeva M.S., Umuraliyev B.K., Isakhan A.A., Adalbekova A.K., Serikbayov O.N., Koshemetov Zh.K.
Scientific Research Institute of Biological Safety Problems LLP, National Holding "QazBioPharm", Gvardeysky, Republic of Kazakhstan
*m.kaukarbayeva@biosafety.kz

Abstract. The article presents the results of epizootiological monitoring of Q fever conducted in 2023 in the territory of the Zhambyl region. The objects of the study were small and large ruminants in 10 districts of the Zhambyl region. A total of 2,850 whole blood samples, 2,975 blood serum samples, and 131 tick specimens were analyzed using ELISA, complement fixation test (CFT), and real-time PCR methods. A high seroprevalence of antibodies to the causative agent of Q fever was established,

predominantly among small ruminants. *Coxiella burnetii* DNA was detected more frequently during the spring period. The obtained results indicate the endemic nature of this infection in the region and emphasize the need to improve preventive and veterinary-sanitary measures.

Keywords: Q fever, epizootiological monitoring, seroprevalence, PCR, ELISA, CFT, cattle, small ruminants.

МРНТИ: 34.45.05 **DOI: 10.58318/2957-5702-2026-25-52-62**
Оригинальная статья

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ТИЛОЗИН 50 И ТИЛАНИК 5% И СТАТИСТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Ю.А. Костыркин, Ю.В. Никитин, Игнатосян А.Г., В.Е. Руник В.Е.

ООО Фирма «БиоХимФарм», г. Владимир, Россия
* ignatosyanag@gmail.com

Аннотация. Микробиологическим методом диффузии в агар оценивали суточную динамику содержания антибиотика тилозина в сыворотке крови 6 особей КРС после однократного внутримышечного введения инъекционных форм тилозина тартрата (Тилозин 50, испытуемый препарат) и тилозина основания (Тиланик 5%, тестируемый препарат). При этом Тилозин 50 в отличие от Тиланика 5% дополнительно содержал в своем составе аскорбиновую кислоту, натрия метабисульфит и трилон Б. Был использован последовательный дизайн исследований.

Расчет значений фармакокинетических параметров показал, что препарат Тилозин 50 более активно проникал в системный кровоток в отличие от Тиланика 5%. Между тем, различия между объемами распределения, константами элиминации, значениями клиаренса были статистически незначимыми. Т.е. форма антибиотика в препарате, состав вспомогательных веществ и кислотность инъекционного раствора оказывали воздействие на скорость всасывания действующего вещества, но не отражались на распределении и выведении лекарственного средства из организма телят.

Двусторонний доверительный интервал для соотношений C_{max} и AUC_t при вероятности 90 % находился в диапазоне от 80,00 до 125,00 %, для соотношений C_{max} / AUC_t и C_{max} / AUC_∞ - в диапазоне от 75 до 133 %, что соответствует установленным критериям приемлемости в отношении биоэквивалентности.

Ключевые слова: тилозин, сыворотка крови, динамика содержания, фармакокинетика, доверительные границы, биоэквивалентность.

Введение

В настоящее время в Российской Федерации и за рубежом в ветеринарной практике широкое применение нашли пролонгированные формы антибиотика тилозина, выпускаемые под различными торговыми названиями. Тилозин принадлежит к группе антибиотиков макролидов и является продуктом ферментационной активности актиномицета *Streptomyces fradiae* и представляет собой смесь четырёх основных компонентов —тилозинов A, B,C и D. Тилозин обладает очень широким спектром антимикробного действия, но самым важным является его чрезвычайно высокая активность в отношении стафилококков и микроорганизмов плевропневмониоподобной группы (PPLO, микоплазм). При этом, наиболее эффективными, стабильными и удобными в применении являются инъекционные лекарственные формы тилозина [1,2]. Из-за повышенного спроса на данный антибиотик увеличиваются объемы производства и ассортимент лекарств-дженериков, расширяется спектр фармакокинетических исследований, обеспечивающих всестороннюю оценку процессов, происходящих с лекарственным средством в организме после введения препарата - от момента попадания в организм до полной элиминации. Понимание процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения позволяет подобрать оптимальные параметры терапии, минимизируя риск побочных эффектов и токсического действия.

В основе фармакокинетических исследований лежит количественная оценка фармакокинетических параметров с построением фармакокинетической кривой, представляющей собой зависимость концентрации лекарственного средства (или его метаболита) в плазме крови от времени после его введения [3,4].

Согласно международным и отечественным требованиям, процедура государственной

регистрации препаратов-синонимов в обязательном порядке предусматривает оценку биоэквивалентности регистрируемого лекарственного средства соответствующему референтному продукту**.** Биоэквивалентность — количественный показатель, характеризующийся степенью различия соотношений значений отдельных фармакокинетических параметров сравниваемых лекарственных средств. К данным параметрам относятся максимальная концентрация, достигнутая в ходе испытаний *(C_{max}),* и площадь под фармакокинетической кривой *(AUC).* Причем, расчет биоэквивалентности проводят после оценки статистической значимости различий значений фармакокинетических параметров испытуемого и референтного препаратов [4-6].

В свете современных требований к составу сравниваемых лекарственных средств, содержание действующего вещества в исследуемом лекарственном средстве и препарате сравнения не должно отличаться более чем на 5%. Кроме того, препараты не должны отличаться по составу в отношении вспомогательных веществ. Различия в их количественном содержании также строго регламентируется [5,6].

Между тем вопрос биоэквивалентности препаратов, отличающихся по качественному и количественному составу вспомогательных веществ, по-прежнему актуален и может представлять научный и практический интерес для специалистов, задействованных в таком процессе фармацевтической системы качества, как «Фармацевтическая разработка» [4].

Цель эксперимента — на основе статистических критериев дать сравнительную оценку фармакокинетики инъекционных форм тилозина тартрата и тилозина основания, отличающихся по составу вспомогательных веществ, и установить их биоэквивалентность.

Объекты исследования – Тилозин 50 производства ООО Фирма «БиоХимФарм» (тестируемый препарат) и Тиланик 5 % производства «ВИК — здоровье животных» (референтный препарат), компонентный состав которых представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Компонентный состав препаратов Тилозин 50 и Тиланик 5%

Препарат	Действующее вещество	Вспомогательные вещества
Тилозин 50	Тилозина тартрат (5,4 г/100 мл)	Спирт бензиловый, пропиленгликоль, трилон Б, кислота аскорбиновая, натрия метабисульфит, вода для инъекций
Тиланик 5%	Тилозин основание (5,0 г/100 мл)	Спирт бензиловый, пропиленгликоль, вода для инъекций

Материалы и методы. Исследование фармакокинетики препаратов Тилозин 50 (5% раствор) и Тиланик 5% раствор проводили на 6 телятах с массой тела 96-108 кг. Был использован последовательный дизайн исследований, что соответствует требованиям законодательства в части исследования биоэквивалентности. Временной интервал между применением тестируемого и референтного препаратов в опытной составил 3 суток, что более, чем в 6 раз превышало период полуэлиминации тилозина *($T_{1/2}$)* [5,7].

Каждому животному был присвоен индивидуальный номер от 1 до 6. Нумерация проводилась в произвольном порядке без применения генерации случайных чисел.

Все животные находились в одинаковых условиях содержания и кормления под постоянным наблюдением сотрудников организации в соответствии с требованиями нормативных документов, касающихся биоэтики в отношении животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [8]. В течение 30 суток до начала исследования животные не получали каких-либо лекарственных препаратов [7].

Животным вводили инъекционные препараты Тиланик 5% производства «ВИК — здоровье животных» и препарат Тилозин 50 производства ООО Фирма «БиоХимФарм». Препараты вводили внутримышечно однократно в дозе 10 мг/кг по активно действующему веществу. До введения препаратов, а затем через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 часа после введения у животных отбирали кровь из яремной вены и проводили определение содержания тилозина в сыворотке крови микробиологическим методом. Введение препарата, как и отбор крови проводили без анастезии, поскольку данные процедуры не причиняют животным боли, страданий или тревоги. Т.е. исследования проводились без нарушения принципов гуманного отношения к экспериментальным животным [8]. Сыворотку крови получали с соблюдением правил асептики. Для устранения или по

крайней мере уменьшения действия ингибиторов роста микробов образцы прогревали при 60 °С в течение 10 минут.

Содержание тилозина в сыворотке крови проводили общепринятым микробиологическим методом диффузии в агар. Диаметр лунок - стандартный: 6 мм (1, 2). Размер зоны задержки измеряли специальной линейкой [9].

В рамках данного метода обработку полученных результатов проводили расчетным путем с использованием соответствующих формул и уравнения прямолинейной регрессии **[1]**. В качестве стандартного вещества использовали стандарт тилозина Европейской фармакопеи (*Tylosin, CRS & BRP, Cat. code T2880000, Batch N 1*) с содержанием суммы тилозинов А, В, С, D 103,5 %. Контрольная концентрация составила 0,5 мкг/мл.

Определение содержания тилозина проводили на среде следующего состава: агар-агар – 20 г; пептон – 6 г; панкреатический перевар казеина – 4 г; дрожжевой экстракт – 1,5 г; вода дистиллированная – до 1000 мл; pH после стерилизации – 8,6. В среду перед разливом в чашки добавляли 1% глюкозы. Среду разливали в один слой по 15 мл. В качестве тест-культуры использовали штамм, рекомендованный в указанном выше справочном руководстве *Micrococcus luteus ATCC 9341*. Тест-микроб был получен в Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов имени Л.А. Тарасевича. Микробная нагрузка составляла 50 млн. микробных тел в 1 мл среды. Объем стандартного и испытуемого растворов составили 0,1 мл / лунка. Инкубацию проводили при 32,5±2,5 °С в течение 18 часов.

Расчет фармакокинетических параметров проводили согласно руководствам В.Г. Раменской [3] и С.А. Куценко [10] (табл. 2).

Площадь под фармакокинетической кривой (AUC_t) в мкг ч/мл определяли методом трапеций, AUC_∞ - расчетным методом (табл. 1). При расчете AUC_∞ использовали медианное значение константы элиминации. Начальную концентрацию (C_0) в мкг/мл, как условную величину, определяли экстраполяцией прямой зависимости lnC_t от времени к моменту $t = 0$.

Статистическую обработку проводили согласно И.П. Ашмарину, А.А. Воробьеву [11] и К. Дерффелю [12]. В частности, сравнение двух средних значений проводили с помощью критериев Фишера (F) и Стюдента (t). Табличное значение критерия F при P=95 % и $f_1=f_2=5$ составляет 4,28, табличное значение критерия t при двусторонней постановке задач и P=95 % для f=10 (f_1+f_2) составляет 2,23. Перед расчетом стандартного отклонения (S) посредством программы Mycrosoft Office Exel 2010 проводили анализ первичных данных на нормальность распределения.

Параметрический двусторонний 90% доверительный интервал средних значений показателей биоэквивалентности рассчитывали по отношению средних значений соответствующих выборок и стандартных отклонений единичных результатов расчета отношений $(AUC)_T / (AUC)_R$, $(C_{max})_T / (C_{max})_R$, и $((C_{max})_T / (AUC)_T) / ((C_{max})_T / (AUC)_T)$, где символ «T» обозначает тестируемый препарат, символ «R» - препарат референтный [6, 7]. В расчетах использовали значения как AUC_t , так и AUC_∞.

Таблица 2 - Формулы расчета основных фармакокинетических параметров

Фармакокинетический параметр	Формула
Константа скорости элиминации (k_E), ч.$^{-1}$	$k_E = \Delta lnC / \Delta t$ ΔlnC – разница между натуральными логарифмами начальной и конечной концентраций в конкретный период измерений, мкг/мл; Δt — период изменения концентрации, ч.
Время полуэлиминации $(T_{1/2})$, ч.	$T_{1/2} = 0{,}693 / k_E$
Объем распределения (Vd), л	$V_d = D / C_0$ C_0 - начальная концентрация препарата в сыворотке крови, мкг/мл (мг/л);

Относительный объем распределения (V_R), л	$V_R = V_d / M$ D — доза введения препарата, мг; M — масса животного, кг
Начальная концентрация (C_0), мкг/мл	$lnC_0 = K_E / \Delta t + lnC_t$
Общий клиаренс (Cl), л/ч.	$Cl = Vd \times k_E$
AUC_∞, мкг ч/мл	$AUC_t + C_t / k_E$ C_t - концентрации тилозина в последней пробе

Проведение градуировки. При градуировке использовали сыворотки крови от группы из 6 особей КРС, которым препараты тилозина не вводили. От каждой особи отбирали по 20 мл сыворотки.

Процедура приготовления сывороток с известным содержанием искомого антибиотика заключалась в следующем:

В мерной колбе на 50 мл растворяли в небольшом количестве 96% этанола ректификата 50,0 мг стандартного вещества тилозина с содержанием активного ингредиента 103,5 %. Доливали растворитель до метки. В колбу добавляли 1,8 мл того же растворителя и аккуратно перемешивали. Таким образом получали основной стандартный раствор с содержанием антибиотика 1000 мкг/мл.

Фосфатным буфером с pH 7,8 — 8,0 разводили основной раствор в пять раз (до концентрации 200 мкг/мл) и добавляли в образцы сыворотки, предварительно прогретых до 60 °С (табл. 3). Дальнейшие действия осуществляли в соответствии с п. 1. Результаты, полученные в ходе градуировки представлены в таблицах 3 и 4. По данным таблицы 3 также проведена оценка чувствительности микробиологической методики применительно к конкретным условиям ее применения.

Таблица 3 - Подготовка стандартных проб сыворотки

Проба	Объем сыворотки, мл	Объем добавки, 10^{-3} мл	Концентрация тилозина в пробе, мкг/мл
1	20	10	0,10
2	20	25	0,25
3	20	50	0,50
4	20	75	0,75
5	20	100	1,00
6	20	150	1,50

Таблица 4 - Зоны задержки роста микроорганизмов *Micrococcus luteus ATCC 9341* при введении в лунки стандартных проб сыворотки (мм)

Повторение	Содержание тилозина в лунках с сыворотками (среднее по трем лункам), мкг/мл											
	0	0,5	0,10	0,50	0,25	0,50	0,75	0,50	1,00	0,50	1,50	0,50
1	6,0	9,0	6,5	8,0	7,5	9,0	10,5	9,5	11,5	9,5	12,5	7,5
2	6,0	9,5	6,5	9,0	8,5	8,5	10,0	8,5	10,5	8,5	11,0	9,0
3	6,0	8,0	6,5	8,5	8,5	9,0	9,5	8,5	11,0	8,0	12,0	8,5
Среднее значение	6,0	8,8	6,5	8,5	8,2	9,0	10,0	9,0	11,0	8,7	11,8	8,5

Таблица 4 - Регрессионный анализ

Концентрация стандартного раствора *(C)*, мкг/мл	*lg* C_i	Поправка, мм	Диаметр зоны с учетом поправки (d_i,) мм
C_1 = 0,10	-1,0000	0,2	d_1 = 6,7
C_2 = 0,25	-0,6021	-0,3	d_2 = 7,9
C_3 = 0,50	-0,3010	0	d_3 = 8,7
C_4 = 0,75	-0,1249	-0,3	d_4 = 9,7
C_5 = 1,00	0,0000	0	d_5 = 11,0
C_5 = 1,50	0,1761	0,2	d_6 = 12,0
Уравнение регрессии		d = 10,7+4,429 *lg C*	

По результатам наблюдений при концентрации антибиотика в лунке 1,50 мкг/мл культура микроорганизмов *Micrococcus luteus ATCC 9341* имела максимальную зону задержки, равную 12,0 мм (с учетом поправки), размер которой закономерно снижался по мере разбавления раствора тилозина. Зона задержки вокруг лунок с минимальным содержанием аналита составила не более 6,5 миллиметров. Вокруг лунок с пробой без антибиотика, задержку роста микроорганизмов не наблюдали. Таким образом, можно утверждать, что в нашем эксперименте минимальная подавляющая концентрация (МПК), как показатель степени чувствительности определения, составила 0,10 мкг/мл.

Результаты. *Оценка концентрации Тилозина в сыворотке крови микробиологическим методом***.** В результате проведенных исследований установлено, что после внутримышечного введения препаратов тилозин быстро всасывался из места инъекции и обнаруживался в сыворотке крови в течение 24 часов (табл. 5). В отличие от Тиланика 5% препарат Тилозин 50 демонстрировал более активное проникновение системный кровоток: максимальное содержание антибиотика в пробах сыворотки (1,42 ± 0,10 мкг/мл) было обнаружено уже через час после введения и сохранялось в течение последующих двух часов. Содержание вещества в пробах сыворотки животных, которым вводили референтный препарат, составила (через час после начала эксперимента) 1,18 ± 0,10 мкг/мл**.** При этом разница 0,24 мкг/мл оказалась статистически значимой, о чем свидетельствует расчетный критерий Стьюдента *(t)*, который составил при вероятности *(P)* 95 % 4,62, практически вдвое превысив табличное значение.

Несмотря на то, что при введении Тиланика 5% уровень антибиотика повышался менее резко, через три часа его содержание повысилось до значений, полученных при применении Тилозина 50. В период с 3 до 18 часов концентрация тилозина в сыворотке плавно снижалась до 0,53-0,55 мкг/мл, через 24 часа - до 0,37 - 0,39 мкг/мл (табл. 5). Важно отметить, что оба препарата не обеспечивали математически доказуемых различий в содержании тилозина в пробах, отобранных в период с 3 до 24 часов после инъекции. Расчетные значения критерия Стьюдента *(t)* варьировали от 0,30 до 1,92 и не превышали табличное значение, равное 2,23 (табл. 5).

Таблица 5 - Содержание тилозина (*Xcp.*± *S*, мкг/мл) в сыворотке крови телят после однократного введения 5% инъекционных препаратов тилозина в дозе 10 мг ДВ/кг и значения критерия Стьюдента *(t)*

Препарат	Сроки исследования, ч.						
	До введения	1	3	6	12	18	24
Тилозин 50	Не обнаружено	1,42± 0,10	1,45± 0,10	1,17± 0,18	0,77± 0,08	0,55± 0,08	0,37± 0,08
Тиланик 5%	Не обнаружено	1,18 ± 0,10	1,50± 0,09	1,24± 0,10	0,87± 0,16	0,53± 0,10	0,39± 0,13
t расчетный	--	4,21	0,93	0,83	1,37	0,45	0,36

Суточную динамику концентрации тилозина в сыворотке крови КРС наглядно демонстрируют рисунки 1 и 2.

Сравнительная оценка основных фармакокинетических параметров . Результаты расчета основных фармакокинетических показателей представлены в таблицах 6 и 7.

Пик концентраций. Как было описано выше при введении Тилозина 50 и Тиланика 5% максимальная концентрация искомого антибиотика в сыворотке составила 1,45 ± 0,10 и 1,50 ± 0,09 мкг/мл соответственно при отсутствии статистической значимости между полученными значениями.

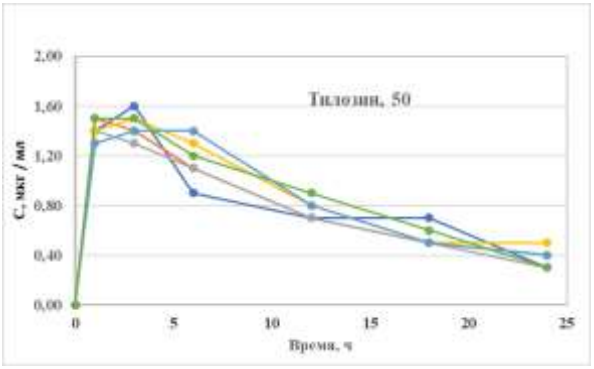


Рисунок.1

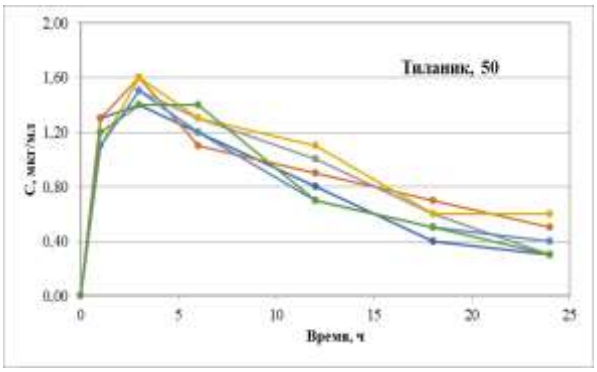


Рисунок.2

Рисунки 1, 2 – Суточная динамика концентрации тилозина в сыворотки крови КРС при внутримышечном введении препаратов Тилозин 50 и Тиланик 5%

Объем распределения. Для тестируемого и референтного препаратов объем (V_d) распределения антибиотика превысил объем крови более, чем в 80 раз, что является нормой при внутримышечном введении [10].

Как было указано выше Тилозин 50 демонстрировал более высокую скорость проникновения вещества в системный кровоток. Между тем объемы распределения обоих препаратов (V_d) и (V_R) были одинаковыми, о чем свидетельствуют расчетные значения критерия Стьюдента (t), равные 1,47 и 1,15 соответственно (Табл. 7).

Период полуэлиминации. Уменьшение концентрации антибиотика в сыворотке на 50 % происходило в среднем через 10,5 часов после введения для каждого из препаратов: тестируемого и референтного.

Константа скорости элиминации. Анализ выявил отсутствие нормального распределения экспериментальных данных. По этой причине проводили расчет медианы, причем как для всего массива полученных результатов, так и для каждого периода элиминации. Провести статистический анализ уровней k_E по периодам выведения не представилось возможным вследствие недостаточного объема выборок: 6 значений в расчете на выборку. Доверительные интервалы интегрального медианного значения константы скорости элиминации составили для Тилозина 50 0,040-0,080, для Тиланика 5% 0,050 - 0,085 $ч^{-1}$.

Таблица 7 – Значения основных фармакокинетических параметров *(Xcp.± S)* и критерия Стьюдента *(t)*

Фармакинетический параметр	Тилозин 50	Тиланик 5%	*t* расчетный
Пик концентрации *(C_{max})*, мкг/мл	1,45 ± 0,10	1,52 ± 0,09	0,93
Пик концентрации, ч	1-3	3	--
Объем распределения *(V_d)*, л	665 ± 28	643 ± 24	1,47
Относительный объем распределения, л/кг	6,8 ± 0,5	6,5 ± 0,4	1,15
Период полуэлиминации *($T_{1/2}$)*, ч	10,2 ± 2,4	10,7 ± 1,5	0,46
Константа скорости элиминации *(K_E)*, $ч^{-1}$	0,040-0,080	0,050-0,085	--
Общий клиаренс *(Cl)*, л/ч	48,2 ± 9,2	42,6 ± 7,1	1,18
C_0, мкг/мл	1,49 ± 0,11	1,54 ± 0,09	0,86
AUC_t мкг ч/мл	19,93 ± 1,06	20,97 ± 3,04	--
AUC_∞, мкг ч/мл	25,06 ± 3,82	26,40 ± 4,09	--

Общий клиаренс. Значения данного фармакокинетического показателя, определяющего объём плазмы или крови, который полностью очищается от препарата за единицу времени, составили для Тилозина 50 и Тиланика 5% 48,2 ± 9,2 и 42,6 ± 7,1 л/ч соответственно при отсутствии достоверной разницы между средними.

Оценка биоэквивалентности

Результаты исследования данного показателя представлены в таблице 8, из которой следует, что доверительные границы значений параметров оценки биоэквивалентности не выходили из заданных пределов [5,6].

Таблица 8 – Результаты определения биоэквивалентности препаратов Тилозин 50 (тестируемый препарат) и Тиланик 5% (референтный препарат) при однократном внутримышечном введении

Параметры оценки биоэквивалентности	*Xcp.*	Δ*Xcp.*	Доверительные пределы, %	
			Норма	Результат
$(AUC_t)_T / AUC_t)_R$	0,9716	0,1490	80,00-125,00 [6]	82,36-114,11
$(AUC_\infty)_T / AUC_\infty)_R$	0,9825	0,1586	80,00-125,00 [6]	82,39-114,11
$(C_{max})_T / (C_{max})_R$	0,9710	0,0916	80,00-125,00 [6]	87,94-106,26
$((C_{max})_T / (AUC_t)_T) / ((C_{max})_T / (AUC_t)_T)$	1,01	0,12	75-133 [5]	88-112
$((C_{max})_T / (AUC_\infty)_T) / ((C_{max})_T / (AUC_\infty)_T)$	1,08	0,08	75-133 [5]	110-116

Обсуждение. Согласно полученным данным, в отличие от Тиланика 5% препарат Тилозин 50 демонстрировал в течение первого часа более активное проникновение в системный кровоток.

В качестве антиоксиданта, стабилизирующего действующее вещество, при производстве тестируемого препарата используется аскорбиновая кислота, которая, как известно, играет в живом организме фундаментальную биохимическую и физиологическую роль. Внутримышечное введение этого вещества в составе Тилозина 50, усиливая тканевый обмен (в том числе за счет образования пероксида водорода), предположительно ускоряет активный транспорт тилозина через клеточные мембраны, являясь стимулирующими фактом повышения концентрации антибиотика в периферических кровеносных сосудах [13]. В настоящее время установлено, что аскорбиновая кислота повышает концентрацию в крови бензилпенициллина и тетрациклинов. Между тем, сведений о подобном влиянии на макролиды и, в частности на тилозин, в научной литературе недостаточно, чтобы представить более развернутые комментарии полученным результатам.

Тилозин основание, находясь в составе соли тилозина тартрата и являясь действующими веществом препарата Тилозин 50, может проявлять более высокую подвижность при преодолении

клеточных мембран слизистых оболочек, стенок капилляров, клеточных и субклеточных структур, чем, собственно, Тилозин основание – как действующее вещество препарата Тиланик 5%. Кроме того, испытуемый препарат, в отличие от референтного, pH которого составляет 8,5-10,5 ед., характеризуется нейтральной или слабокислой реакцией, обеспечивающей максимальную скорость протекания внутриклеточных процессов, что в свою очередь, может дополнительно повлиять на интенсивность всасывания антибиотика, тилозина тартрата, при парентеральном введении [14-16].

Между тем, в период с 3 до 24 часов после инъекции оба препарата не обеспечивали математически доказуемых различий в содержании тилозина в пробах. Расчетные значения критерия Стьюдента *(t)* варьировали от 0,30 до 1,92 и не превышали табличное значение, равное 2,23.

Если по интенсивности всасывания действующего вещества Тилозин 50 и Тиланик 5% достоверно отличались друг от друга, то в отношении распределения и выведения оба препарата демонстрировали одинаковую динамику: различия между объемами распределения, периодом полуэлиминации, общим клиаренсом были статистически незначимыми. Доказательством тому также является расчетный критерий Стьюдента *(t)*, значения которого составили 0.86-1,47.

При расчете константы скорости элиминации были получены данные, которые не подчинялись принципу нормального распределения. По этой причине проводили расчет медианы, причем, как для всего массива полученных результатов, так и для каждого периода элиминации. Интегральные значения медиан испытуемого и референтного препаратов с точки зрения описательной статистики были одинаковыми. Однако, учитывая достаточно широкий диапазон доверительных границ нельзя с полной уверенностью утверждать, что выведение антибиотика из организма происходило по моноэкспоненциальному типу. Поскольку доверительный интервал медианы существенно шире, чем интервал, рассчитанный по критерию Стьюдента *(t)*, необходимы дополнительные испытания с обязательным условием получения комплекса экспериментальных данных, подчиняющихся гауссову распределению.

Таким образом, в наших исследованиях форма антибиотика в препарате, состав вспомогательных веществ и кислотность инъекционного раствора оказывали воздействие на скорость всасывания действующего вещества, но не отражались на распределении и выведении лекарственного средства из организма телят.

В связи с вышеизложенным закономерным стало предположение об биоэквивалентности препаратов, с точки зрения принятых методик расчета, что в итоге было подтверждено статистически.

В соответствии с утвержденными требованиями [5] при AUC_t > 80% AUC_∞ для оценки полноты всасывания исследуемого препарата следует использовать значения AUC_t, а при условии, что AUC_t < 80% AUC_∞ значения AUC_∞. Согласно полученным данным отношения AUC_t / AUC_∞ для испытуемого и референтного препаратов составили 80 и 79 % соответственно. По этой причине проводили расчеты с использованием значений величин AUC_t и AUC_∞. Результаты расчетов доверительных границ полученных значений соответствовали утвержденным критериям приемлемости (табл. 8).

Заключение. Согласно результатам испытаний форма антибиотика в препарате, состав вспомогательных веществ и кислотность инъекционного раствора оказывали воздействие на скорость всасывания действующего вещества, но не отражались на распределении и выведении лекарственного средства из организма телят. По каждой из фармакокинетических величин расчетный критерий Стьюдента *(t)* не превышал табличное значение, равное 2,23 (при P=95 % и $f=10$). Полученные результаты позволили выдвинуть гипотезу о фармакокинетической эквивалентности препаратов, которая была доказана посредством применения утвержденных методик расчета. Так двусторонний доверительный интервал для соотношений C_{max} и AUC_t при вероятности 90 % находился в диапазоне от 80,00 до 125,00 % [6]; для соотношений C_{max} / AUC_t и C_{max} / AUC_∞ - в диапазоне 75-133 % [5,6].

Таким образом, проведенные исследования показывают, что при математически доказанном различии в скорости всасывания действующего вещества при парентеральном введении, лекарственные формы Тилозин 50 и Тиланик 5% в целом являются биоэквивалентными.

Финансирование. Полное финансирование исследований осуществлялось силами производителя препарата Тилозин 50 ООО Фирма «БиоХимФарм», г. Владимир.

Благодарность. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Зуев Н.П. Клинико-экспериментальное обоснование применения препаратов тилозина в ветеринарии: автореферат диссертации на соискание ученой степени д-р ветеринар. наук: 06.02.03, 06.02.02. Краснодар, 2012. 35 с.

2. Ковалев, В.Ф. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии / В.Ф. Ковалев, И.Б. Волков, Б.В. Виолин. - М.: Агропромиздат, 1988. - 224 с.

3. Раменская, В.Г. Основные фармакокинетические параметры и их клиническое значение // Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты / под общей редакцией В.Г. Кукеса. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С. 13-20.

4. Подпружников, Ю.В. Хрестоматия фармацевтического качества / Ю.В. Подпружников, А.С. Немченко, Л.Н. Андрюкова, С.В. Емшанова, Т.П. Козельская, В.В. Чистяков / под общей редакцией А.А. Ишмухаметова. - М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2015. - 432 с.

5. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств / Методические указания: утв. Министерством здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 г.- 14 с.

6. Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза): решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 85 (в ред. решений Совета Евразийской экономической комиссии от 04.09.2020 N 67, от 15.02.2023 N 22, от 12.04.2024 N 30).

7. Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения: Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 14 марта 2025 г. № 153

8. Директива 2010/63 EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. - Санкт-Петербург: Rus – LASA НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными», 2012.- 48 с.

9. Определение антимикробной активности методом диффузии в агар: утв. Минздравом РФ от 31.10.2018 № 749 // Государственная фармакопея РФ, XIV, Том I, ОФС. 1.2.4.0010.15.

10. Куценко С.А. Основы токсикологии: монография. Санкт — Петербург: 2002. С.174-177.

11. Ашмарин И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. - Ленинград: Государственное изд-во медицинской литературы, 1962. 180 с.

12. Дерффель К. Статистика в аналитической химии / К. Дерффель. - М.: Мир, 1994. 270 с.

13. Тимирханова Г.М., Абдуллина Г.М., Кулагина И.Г. Витамин С: Классические представления и новые факты биологического действия // Вятский медицинский вестник. – 2007. - № 4. С. 158-161.

14. Ван Хуэй. Синергическое усиление антибактериальной активности антибиотиков посредством комплексообразования с пероксидом водорода и органическими кислотами: механистическое и статистическое исследование // София: электронный научно-просветительский журнал. БГУ, Минск. – 2026. – № 1. С. 108-118.

15. Крылов Ю.Ф. Фармакология / Ю.Ф. Крылов, В.М. Бобырев. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. 350 с.

16. Бибарцева Е.В. Основы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств : учебное пособие / Е.В. Бибарцева, О.А. Науменко, Е.С. Барышева, А.Н. Сизенцов. Оренбург: ОГУ, 2021. 94 с.

References

1. Zuev N.P. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie primeneniya preparatov tilozina v veterinarii: avtoref. dis. ... d-ra veterinarnykh nauk: 06.02.03, 06.02.02. Krasnodar, 2012. 35 p.

2. Kovalev V.F., Volkov I.B., Violin B.V. Antibiotiki, sul'fanilamidy i nitrofurany v veterinarii. Moscow: Agropromizdat, 1988. 224 p.

3. Ramenskaya V.G. Osnovnye farmakokineticheskie parametry i ikh klinicheskoe znachenie. In: Klinicheskaya farmakokinetika: teoreticheskie, prikladnye i analiticheskie aspekty. Kukes V.G., ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. P. 13–20.

4. Podpruzhnikov Yu.V., Nemchenko A.S., Andryukova L.N., Emshanova S.V., Kozel'skaya T.P., Chistyakov V.V. Khrestomatiya farmatsevticheskogo kachestva. Ishmukhametov A.A., ed. Moscow: OOO “GRUPPA REMEDIUM”, 2015. 432 p.

5. Provedenie kachestvennykh issledovanii bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv. Metodicheskie ukazaniya approved by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on 10 Aug 2004. 14 p.

6. On approval of the rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the Eurasian Economic Union: Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 85 dated 3 Nov 2016 (as amended on 04 Sept 2020 No. 67, 15 Feb 2023 No. 22, 12 Apr 2024 No. 30).

7. On approval of the rules for conducting preclinical studies of veterinary medicinal products, clinical studies of veterinary medicinal products and bioequivalence studies of veterinary medicinal products: Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation No. 153 dated 14 Mar 2025.

8. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 Sept 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Saint Petersburg: Rus-LASA NP “Ob"edinenie spetsialistov po rabote s laboratornymi zhivotnymi”, 2012. 48 p.

9. Opredelenie antimikrobnoi aktivnosti metodom diffuzii v agar. OFS 1.2.4.0010.15. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIV ed. Vol. I. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 31 Oct 2018 No. 749.

10. Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii: monografiya. Saint Petersburg, 2002. P. 174–177.

11. Ashmarin I.P., Vorob'ev A.A. Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh. Leningrad: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoi literatury, 1962. 180 p.

12. Derffel' K. Statistika v analiticheskoi khimii. Moscow: Mir, 1994. 270 p.

13. Timirkhanova G.M., Abdullina G.M., Kulagina I.G. Vitamin C: klassicheskie predstavleniya i novye fakty biologicheskogo deistviya. Vyatskii meditsinskii vestnik. 2007;(4):158–161.

14. Van Khuei. Sinergeticheskoe usilenie antibakterial'noi aktivnosti antibiotikov posredstvom kompleksoobrazovaniya s peroksidom vodoroda i organicheskimi kislotami: mekhanisticheskoe i statisticheskoe issledovanie. Sofiya: elektronnyi nauchno-prosvetitel'skii zhurnal. Minsk: BGU, 2026;(1):108–118.

15. Krylov Yu.F., Bobyrev V.M. Farmakologiya. Moscow: VUNMTs MZ RF, 1999. 350 p.

16. Bibartseva E.V., Naumenko O.A., Barysheva E.S., Sizentsov A.N. Osnovy farmakokinetiki i farmakodinamiki lekarstvennykh sredstv: uchebnoe posobie. Orenburg: OGU, 2021. 94 p.

ТИЛОЗИН 50 ЖӘНЕ ТИЛАНИК 5% ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРЫНЫҢ ФАРМАКОКИНЕТИКАСЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ БИОЭКВИВАЛЕНТТІЛІГІН СТАТИСТИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕУ

Ю.А. Костыркин, Ю.В. Никитин, Игнатосян А.Г., В.Е. Руник В.Е.
«БиоХимФарм» фирмасы ЖШҚ, Владимир қ., Ресей
* ignatosyanag@gmail.com

Аннотация. Агарға диффузиялаудың микробиологиялық әдісімен тилозин тартратының инъекциялық түрі (Тилозин 50, зерттелетін препарат) және тилозин негізінің инъекциялық түрі (Тиланик 5%, тестіленетін препарат) бұлшықет ішіне бір рет енгізілгеннен кейін 6 ірі қара малдың қан сарысуындағы тилозин антибиотигі мөлшерінің тәуліктік динамикасы бағаланды. Сонымен қатар, Тилозин 50 препараты Тиланик 5%-дан айырмашылығы құрамында қосымша аскорбин қышқылын, натрий метабисульфитін және трилон Б қамтыды. Зерттеулердің дәйекті дизайны қолданылды.

Фармакокинетикалық параметрлер мәндерін есептеу Тилозин 50 препаратының Тиланик 5%-ға қарағанда жүйелік қан ағымына белсендірек енгенін көрсетті. Сонымен қатар, таралу көлемдері, элиминация константалары және клиренс мәндері арасындағы айырмашылықтар статистикалық

тұрғыдан мәнді болған жоқ. Яғни, препараттағы антибиотик формасы, қосымша заттардың құрамы және инъекциялық ерітіндінің қышқылдығы белсенді заттың сіңу жылдамдығына әсер еткенмен, препараттың бұзаулар организмінде таралуы мен шығарылуына ықпал етпеген.

Cmax және AUCt арақатынасы үшін 90 % ықтималдықтағы екіжақты сенімді интервал 80,00–125,00 % аралығында, ал Cmax / AUCt және Cmax / AUC∞ арақатынасы үшін 75–133 % аралығында болды, бұл биоэквиваленттілікке қойылатын қабылданған критерийлерге сәйкес келеді.

Түйінді сөздер: тилозин, қан сарысуы, мөлшер динамикасы, фармакокинетика, сенімді шектер, биоэквиваленттілік.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS OF TYLOSIN 50 AND TYLANIC 5% MEDICINAL PRODUCTS AND STATISTICAL SUBSTANTIATION OF THEIR BIOEQUIVALENCE

Yu.A. Kostyrkin, Yu.V. Nikitin, A.G. Ignatosyan, V.E. Runik
«BioHimFarm» LLC, Vladimir, Russia
* ignatosyanag@gmail.com

Abstract. Using the microbiological agar diffusion method, the daily dynamics of tylosin antibiotic concentration in the blood serum of six cattle after a single intramuscular administration of injectable tylosin tartrate (Tylosin 50, investigational product) and tylosin base (Tylanic 5%, reference product) were evaluated. In contrast to Tylanic 5%, Tylosin 50 additionally contained ascorbic acid, sodium metabisulfite, and Trilon B. A sequential study design was used.

The calculated pharmacokinetic parameters demonstrated that Tylosin 50 penetrated the systemic circulation more actively than Tylanic 5%. Meanwhile, the differences in distribution volumes, elimination constants, and clearance values were not statistically significant. Thus, the antibiotic form in the preparation, the composition of excipients, and the acidity of the injection solution affected the absorption rate of the active substance but did not influence the distribution and elimination of the drug from the calves' organism.

The two-sided 90% confidence interval for the ratios of Cmax and AUCt ranged from 80.00 to 125.00%, while for the ratios of Cmax/AUCt and Cmax/AUC∞ it ranged from 75 to 133%, which corresponds to the established bioequivalence acceptance criteria.

Keywords: tylosin, blood serum, concentration dynamics, pharmacokinetics, confidence intervals, bioequivalence.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

1. Жадыра Сагыман, доктор философии (PhD) по биоинженерии, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии Научно-исследовательского института биотехнологии и экологии, Жетысуский университет им. И.Жансугурова г.Талдыкорган, Казахстан, ORCID 0000-0002-9890-6075

Муратбекова Аяулым Ержановна, магистр естественных наук, младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии Научно-исследовательского института биотехнологии и экологии, Жетысуский университет им. И. Жансугурова г. Талдыкорган, Казахстан, ORCID 0009-0003-3102-6094

Касенова Гулмира Тынышбаевна, кандидат ветеринарных наук, доцент, ассоциированный профессор, заведующая лабораторией биотехнологии Научно-исследовательского института биотехнологии и экологии, Жетысуский университет им. И.Жансугурова г.Талдыкорган, Казахстан, ORCID 0000-0001-9775-3970

2. Омарбековна Уржан Жакатаевна, профессор, кандидат ветеринарных наук, Казахский национальный аграрный исследовательский университет, г. Алматы, Казахстан, ORCID 0000-0002-2459-5438

Матенова Назерке Матеновна, магистр ветеринарных наук, Казахский национальный аграрный исследовательский университет, г. Алматы, Казахстан, ORCID 0000-0003-1843-6868

Кондибаева Жанат Буркитбаевна, PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», ORCID 0000-0002-8224-8047

3. Мәуленбай Ақерке Дәулетқызы, магистр естественных наук, и.о. заведующего лабораторией, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0001-9535-2997

Ысқақова Гулбахар Шахзидақызы, магистр естественных наук, научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0003-3189-9322

Рсалиев Аралбек Сырашович, кандидат сельскохозяйственных наук, профессор, главный научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0002-9921-6076

4. Алиева Алина Бейсеновна, магистр естественных наук, старший научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0002-2998-2610

Баракбаев Кайнар Базаркулович, кандидат ветеринарных наук, заведующий лабораторией, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0002-7701-5142

Азанбекова Молдир Абдильдаевна, PhD, старший научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0002-5807-7604

Мұзарап Диас Ибрагимұлы, младший научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0002-5363-3501

Сәрсенқұлова Нұрайым Айбекқызы, младший научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0001-9930-0297

Мамбеталиев Муратбай, кандидат ветеринарных наук, главный научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0001-6034-6642

Жугунисов Куандык Даулетбаевич, PhD, генеральный директор, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0003-4238-5116

5. Каукарбаева Мадина Жумагалиевна, младший научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0003-2718-6506

Оразымбетова Нуркуль Калдыбайкызы, старший научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0000-0003-2049-686X

Сейсенбаева Мадина Сагдатовна, старший научный сотрудник ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, Казахстан, ORCID 0009-0004-1586-6736

Умуралиев Бакыт Кудайбергенович, младший научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, ORCID 0000-0003-3274-3004

Исахан Әкежан Айдарұлы, младший научный сотрудник, ТОО «Научно- исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, ORCID 0009-0008-0523-7708

Адалбекова Алия Курмангазыевна, младший научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский

Серикбайов Оразбек Нурлибайұғли, младший научный сотрудник, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, ORCID 0002-0008-6139-5524

Кошеметов Жумагали Каукарбаевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лаборатории, ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологический безопасности» пгт. Гвардейский, ORCID 0000-0001-7572-9654

6. Игнатосян Артем Гургенович, кандидат биологических наук, заместитель директора по качеству (Уполномоченное лицо), ООО Фирма «БиоХимФарм», ORCID 0009-0006-7785-0734

Юрий Алексеевич Костыркин, кандидат ветеринарных наук, начальник отдела контроля качества, ООО Фирма «БиоХимФарм», ORCID 0009-0005-1418-6357

Юрий Владимирович Никитин, кандидат биологических наук, заместитель директора по общим вопросам, ООО Фирма «БиоХимФарм»

Владимир Евгеньевич Руник, кандидат биологических наук, ведущий специалист отдела обеспечения качества, ООО Фирма «БиоХимФарм», ORCID 0009-0007-5245-9373

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 завершенного 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, ORCID, 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**.
МРНТИ ***(https://grnti.ru/)*** ***DOI……***

НАЗВАНИЕ

Имя Фамилия[1], Имя Фамилия[2], Имя Фамилия[2],*

[1] Место работы
[2] 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 кактаковые. 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.

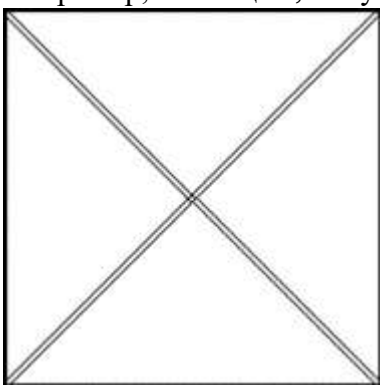
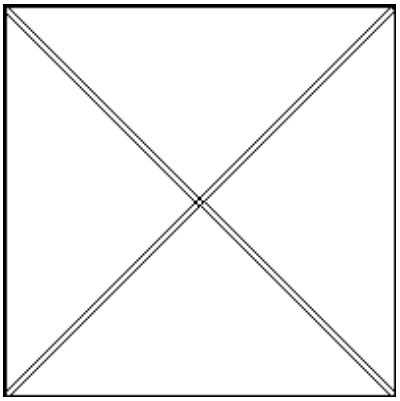


Рисунок 1 – Это рисунок. Схемы имеют такое же форматирование

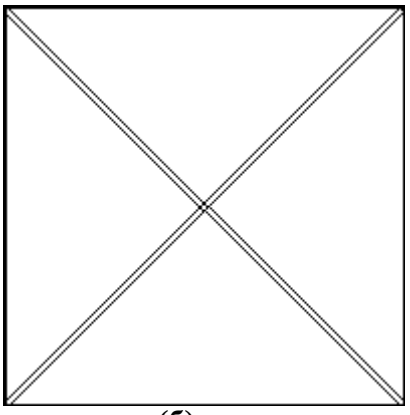
Таблица 1 – Это таблица. Таблицы следует размещать в основном тексте рядом с местом первого упоминания

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 (Pt8). – P. 1985-1996. doi: ... (при наличии)
2. Куненков 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.
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:

11. 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.

Данные об авторах

Фамилия, имя и отчество (полностью), ученая степень, должность, место работы, ORCID, адрес для переписки (e-mail)

*для каждого автора.

МАҚАЛА ТАҚЫРЫБЫ

Аты Тегі[1], Аты Тегі[2], Аты Тегі[2],*

[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 Lastname[1], Firstname Lastname[2], Firstname Lastname[2],*

[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)