

ISSN 1563-0218
Индекс 75866; 25866

ӘЛ-ФАРАБИ атындағы ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ

ХАБАРШЫ

Биология сериясы

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени АЛЬ-ФАРАБИ

ВЕСТНИК

Серия биологическая

AL-FARABI KAZAKH NATIONAL UNIVERSITY

EXPERIMENTAL BIOLOGY

№2 (75)

Алматы
«Қазақ университеті»
2018



ХАБАРШЫ

БИОЛОГИЯ СЕРИЯСЫ №2 (75)

ISSN 1563-0218
Индекс 75866; 25866



25.11.1999 ж. Қазақстан Республикасының Мәдениет, ақпарат және қоғамдық келісім министрлігінде тіркелген

Қуәлік №956-Ж.

Журнал жылына 4 рет жарыққа шығады

ЖАУАПТЫ ХАТШЫ

Оразова С.Б. – б. ғ. к., аға оқытушы (Қазақстан)

РЕДАКЦИЯ АЛҚАСЫ:

Бисенбаев А.Қ., б.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі (ғылыми редактор) (Қазақстан)

Бекманов Б.О., б.ғ.к., доцент (ғылыми редактордың орынбасары) (Қазақстан)

Төлеуханов С.Т., б.ғ.д., профессор (Қазақстан)

Айташева З.Г., б.ғ.д., профессор (Қазақстан)

Кистаубаева А.С., б.ғ.к. (Қазақстан)

Иващенко А.Т., б.ғ.д., профессор (Қазақстан)

Мұхитдинов Н.М., б.ғ.д., профессор (Қазақстан)

Нургазин С.Т., б.ғ.д., профессор (Қазақстан)

Турусбеков Е.К., б.ғ.к., қауымдастырылған профессор (Қазақстан)

Омаров Р.Т., PhD (Қазақстан)

Искаков Б.К., б.ғ.д., профессор (Қазақстан)

Сарбасов Д., PhD, профессор (АҚШ)

Орынбаева З., PhD, профессор (АҚШ)

Қурмашева Р.Т., PhD (АҚШ)

Сапарбаев М., PhD, профессор (Франция)

Ищенко А., PhD (Франция)

Лось Д., б.ғ.д., профессор (Ресей)

ТЕХНИКАЛЫҚ ХАТШЫ

Қайрат Б.Қ., биология магистрі (Қазақстан)

Журнал материалдарында ауқымды биологиялық мәселелері қарастырылады – ғылыми шолу, теориялық және эксперименталдық зерттеулердің нәтижелері.

Мақалалар биологияның келесі бөлімдері бойынша жарияланады: ботаника, биотехнология, биохимия, өсімдіктер физиологиясы, генетика және молекулалық биология, клеткалық биология, биофизика, адам және жануарлар физиологиясы, зоология және ихтиология, цитология және гистология, микробиология және вирусология.



ҚАЗАҚ
УНИВЕРСИТЕТІ
Б А С П А Ү Й І

Ғылыми басылымдар бөлімінің басшысы

Гульмира Шахкозова

Телефон: +77017242911

E-mail: Gulmira.Shakkozova@kaznu.kz

Редакторлары:

Гульмира Бекбердиева, Агила Хасанқызы

Компьютерде беттеген

Айгүл Алдашева

Жазылу мен таратуды үйлестіруші

Керімқұл Айдана

Телефон: +7(727)377-34-11

E-mail: Aidana.Kerimkul@kaznu.kz

ИБ № 12063

Басуға 20.06.2018 жылы қол қойылды.

Пішімі 60x84 1/8. Көлемі 14 б.т. Офсетті қағаз. Сандық басылыс.

Тапсырыс № 3779. Таралымы 500 дана. Бағасы келісімді.

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің

«Қазақ университеті» баспа үйі.

050040, Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы, 71.

«Қазақ университеті» баспа үйінің баспаханасында басылды.

© Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, 2018

1-бөлім
БОТАНИКА

Раздел 1
БОТАНИКА

Section 1
BOTANY

Котухов Ю.А.¹, Данилова А.Н.², Ануфриева О.А.³

¹кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, e-mail: a-n-danilova@yandex.ru

²кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, e-mail: a-n-danilova@yandex.ru

³старший научный сотрудник, e-mail: altai_bs@mail.ru

Алтайский ботанический сад, Казахстан, г. Риддер

КОНСПЕКТ ВИДОВ РОДА POA L. (СЕМ. POACEAE BARNHART) КАЗАХСТАНСКОГО АЛТАЯ, САУРО-МАНРАКА И ЗАЙСАНСКОЙ КОТЛОВИНЫ

Конспект рода *Poa* L. составлен авторами на основании полевых работ, проводившихся в 1970–2010 гг., а также сборов других коллекторов, хранящихся в гербарии Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Алтайский ботанический сад» (г. Риддер) и Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Институт ботаники и фитоинтродукции» (г. Алматы). Цель: уточнение видового состава и распространения видов рода *Poa* L. (сем. Poaceae Barnhart) на территории Казахстанского Алтая, Приалтайских хребтов и Зайсанской котловины. На исследуемой территории установлено произрастание 33 видов из 2 подродов, 7 секций, из них 7 видов – новые для флоры Казахстана. Насыщенность рода *Poa* L. от общего числа видов составляет в Центральном Алтае 45,5% (15 видов), Южном Алтае – 57,6% (29 видов), Западном Алтае – 57,6% (19 видов), Калбинском Алтае – 33,3% (11 видов), Сауро-Манраке – 33,3% (11 видов); Зайсанской котловине – 15,2% (5 видов). В систематическом отношении подрод *Poa* представлен 30 видами (90,9%); подрод *Arctopoa* (Griseb.) Probat. включает 3 вида (9,1%). По характеру жизненных форм преобладают плотнодерновинные – 14 (42,4%) и рыхлодерновинные – 14 (42,4%) виды. В экологическом плане наибольшим количеством видов представлены мезофиты (48,5%). По результатам исследований пополнен видовой состав рода *Poa* L. Казахстана 7 видами: *Poa alpigena* (Fries) Lindman, *Poa sergievskajae* Probat., *Poa veresczaginii* Tzvel., *Poa glauca* Vahl, *Poa krylovii* Reverd., *Poa argunensis* Roshev., *Poa pseudoaltaica* (Olonova) Olonova).

Ключевые слова: конспект, род *Poa*, вид, Казахстанский Алтай, Сауро-Манрак, Зайсанская котловина, распространение, встречаемость.

Kotuchov Yu.A.¹, Danilova A.N.², Anufrieva O.A.³

¹candidate of biological sciences, leading researcher, e-mail: a-n-danilova@yandex.ru

²candidate of biological sciences, leading researcher, e-mail: a-n-danilova@yandex.ru

³senior researcher, e-mail: altai_bs@mail.ru

Altai Botanical Garden, Kazakhstan, Ridder

Abstract of genus *Poa* L. (Poaceae Barnhart) in Kazakh Altai, Saur-Manrak and Zaisan valley

The abstract of the genus *Poa* L. was compiled on the basis of the authors field expedition work in 1970–2010 years, and also on the collections of other collectors stored in the herbarium of the Altai Botanical Garden (Ridder) and Institute of Botany and phytointroduction (Almaty). Aim: Specification of the species composition and distribution of species of the *Poa* genus (fam. Poaceae Barnhart) in the territory of the Kazakhstan Altai, ridges that surround Altai and the Zaisan hollow. It was established 33 species from 2 subgenera, 7 sections, of which 7 species are new for the flora of Kazakhstan on the investigated territory. The saturation of the genus *Poa* L. of the total number of species in the Central Altai is 45.5% (15 species), the Southern Altai – 57.6% (19 species), the Kalbinsky Altai – 33.3% (11 species), Saur-Manrak – 33.3% (11 species), Zaisan valley – 15.2% (5 species). The *Poa* subgenus is represented

systematically by 30 species (90.9%); subgenus *Arctopoa* (Griseb.) Probat. includes 3 types. The nature of life forms is dominated by the dense sod – 14 (42.4%), loose sod – 14 (42.4%) species. The greatest number of species is represented by mesophytes (48.5%) in the ecological plan. According to the results of research, the species composition of the genus *Poa* L. of Kazakhstan is supplemented with 7 species: *Poaalpigena* (Fries) Lindman, *Poa sergievskajae* Probat., *Poa veresczaginii* Tzvel., *Poa glauca* Vahl, *Poa krylovii* Reverd., *Poa argunensis* Roshev., *Poa pseudoaltaica* (Olonova) Olonova).

Key words: abstract, genus *Poa*, species, Kazakh Altai, Saur-Manrak, Zaisan valley, spread, occurrence.

Котухов Ю.А.¹, Данилова А.Н.², Ануфриева О.А.³

¹биология ғылымдарының кандидаты, жетекші ғылыми қызметкері, e-mail: a-n-danilova@yandex.ru

²биология ғылымдарының кандидаты, жетекші ғылыми қызметкері, e-mail: a-n-danilova@yandex.ru

³аға ғылыми қызметкері, e-mail: altai_bs@mail.ru

Алтай ботаникалық бағы, Қазақстан, Риддер қ.

Қазақстандық Алтай, Сауыр-Манырақ және Зайсан шұңқырының *Poa* L. туысы түрлерінің (Роасеае Varnhart тұқымдасы) конспекті

Poa L. туысының конспектісі авторлардың 1970–2010 жж. өткізген далалық жұмыстар негізінде құрылған, Республикалық мемлекеттік шаруашылық жүргізу құқығындағы кәсіпорын «Алтай ботаникалық бағы» (Риддер қ.) және Республикалық мемлекеттік шаруашылық жүргізу құқығындағы кәсіпорын «Ботаника және фитоинтродукция институтының» (Алматы қ.) гербарийлерінде сақталған басқа да коллекторлардың алымдары қолданылған. Мақсат: Қазақстандық Алтай, Сауыр-Манырақ және Зайсан шұңқырының аймағындағы *Poa* тұқымдасының түрлерінің таралуы мен түр құрамын анықтау. Зерттеу аймағында 2 түр тармағының 33 түрдің өсуі, 7 секция анықталды, оның ішінде 7 түрі Қазақстан флорасы үшін жаңа болып табылады. Түрлердің жалпы санынан *Poa* L. туысының қанықтығы Орталық Алтайда 45,5% (15 түр), Оңтүстік Алтайда – 57,6% (29 түр), Батыс Алтайда – 57,6% (19 түр), Қалбы Алтайда – 33,3% (11 түр), Сауыр-Манырақта – 33,3% (11 түр), Зайсан шұңқырында – 15,2% (5 түр). Жүйе тұрғысынан қарағанда *Poa* түр тармағы 30 түрлерімен ұсынылған (90,9%); *Arctopoa* (Griseb.) Probat. түр тармағының 3 түрі бар (9,1%). Өмірлік формаларының сипаттамасы бойынша тығыз 14 (42,4%) және сирек шынды 14 (42,4%) түрлері басым. Мезофиттер (48,5%) экологиялық тұрғыдан ең көп түр болып ұсынылған. Зерттеу жұмыстарының нәтижесінде Қазақстанның *Poa* L. туысының түр құрамы 7 түрімен толықтырылды: *Poa alpigena* (Fries) Lindman, *Poa sergievskajae* Probat., *Poa veresczaginii* Tzvel., *Poa glauca* Vahl, *Poa krylovii* Reverd., *Poa argunensis* Roshev., *Poa pseudoaltaica* (Olonova).

Түйін сөздер: Конспект, *Poa* туысы, түр, Қазақстандық Алтай, Сауыр-Манырақ, Зайсан шұңқыры, таралуы, кездесуі.

Введение

Род *Poa* L. (мятлик) является одним из наиболее крупных и полиморфных родов семейства злаков. Виды мятлики широко распространены во всех растительных зонах и поясах Голарктики, многие из них играют важную фитоценологическую роль и имеют хозяйственное значение, прежде всего как ценнейшие кормовые травы, а также как газонные и декоративные растения. Род традиционно считается трудным для таксономического исследования из-за большого разнообразия и значительного полиморфизма (Олонова, 2004: 114).

Согласно данным С.А. Абдулиной (1999, 134) флора Казахстана насчитывает 35 видов мятликов. Благодаря своему положению, флора Казахстана, и группа мятликов в частности, формировалась под влиянием с одной стороны бореального, с другой стороны – древнесредиземноморского флористического подцарства (Тахтаджян, 1978: 44; Камелин, 1990: 135).

Цель настоящего исследования – уточнение видового состава и распространения видов рода *Poa* L. (сем. Роасеае Varnhart) на территории Казахстанского Алтая, Приалтайских хребтов и Зайсанской котловины.

Для достижения поставленной цели авторами проанализированы и в некоторых случаях использованы литературные сведения, особенно по распространению видов в пределах исследуемого региона (Nobis и др., 2017: 23; Артемов, 2001: 142; Байтулин и др., 2011: 62; Байтулин и др., 1991: 24; Байтулин и др., 1992: 15; Гамаюнова, 1956: 221; Голоскоков, 1984: 34; Доронькин, 2003: 22; Иващенко и др., 1990: 99; Котухов, 2005: 11; Крылов, 1928: 280; Олонова, 1998: 5; Пяк, 2003: 195; Ревушкин, 1988: 38; Грубов, 1982: 41; Рожевиц, 1988: 366; Сергиевская, 1961: 3071; Соколов, 1974: 5; Степано-

ва, 1962: 363; Цвелев, 1976: 433; Цвелев, 1974: 24; Цвелев, 2000: 257; Цвелев, 1968: 130; Эбель, 2012: 509).

Материалы и методы исследования

Конспект рода *Poa* L. составлен на основании исследований авторов, проводившихся в 1970-2010 гг. За этот период обследована практически большая часть территории региона и собрано 1700 гербарных листов. Кроме того, использованы сборы других коллекторов, хранящиеся в гербарии Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Алтайский ботанический сад» (г. Риддер) и Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Институт ботаники и фитоинтродукции» (г. Алматы), а также сведения из цитируемой литературы. Маршрутами были охвачены территории Казахстанского Алтая, Приалтайских хребтов и Зайсанской котловины. Сбор материала проводился маршрутно-рекогносцировочным методом (Быков, 1957: 67).

Обследуемый регион (в пределах Восточного Казахстана и частично бывшей Семипалатинской области), площадью около 200 тыс. км², расположен в бассейне Иртыша между 47-51° северной широты и 72-87° восточной долготы. На юго-западе регион ограничен хр. Тарбагатай, на северо-западе – хр. Западной Листвяга, северо-востоке – долиной р. Катунь, на юго-востоке – государственной границей с КНР. В соответствии с классификацией, принятой во «Флоре Казахстана» (Флора Казахстана, 1956: 201), исследуемая территория включает три флористических района: 12 – Зайс. (Зайсанская котловина), 22 – Алтай, 23 – Тарб. (Тарбагатай, хр. Саур, Сайкан, Манрак).

Географическое положение региона, его геологическое строение, сложность и разнообразие рельефа, а также почвенно-климатические, гидрологические условия обуславливают разделение его на 5 физико-географических районов: Южный Алтай (хр. Нарымский, Сарымсакты, Южноалтайский Тарбагатай, Курчумский, Азутау, Кабинские и Бухтарминские горы); Западный Алтай (хр. Ивановский, Убинский, Ульбинский, Коксинский, Линейский, Холзун, Западная Листвяга); Калбинский Алтай (Восточная горно-лесная Калба и Западная горно-степная Калба); Сауро-Манрак (хр. Саур, Манрак, Сайкан и Кишкенетау); Зайсанская котловина (Северное Призайсанье и Южное Призайсанье). В основ-

ном мы принимаем такое деление в трактовке А.А. Соколова (1974: 5).

Система рода *Poa* L., используемая нами при составлении конспекта, принадлежит М.В. Олоновой (1990: 163).

В публикуемом ниже конспекте для каждого вида приводится номенклатурная цитата, в которой приводятся ссылки на первоописание, «Флору Сибири», «Флору Западной Сибири», «Флору СССР» и т.д. После номенклатурной цитаты приведены важные синонимы, сведения о географическом распространении и экологии, встречаемости видов, при этом использованы следующие градации: мало обилен, обилен, встречается ограниченно. Номенклатура видов приведена в соответствии со сводкой С.К. Черепанова (1995: 739).

Результаты исследований и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено произрастание на территории Казахстанского Алтая, Приалтайских хребтов и Зайсанской котловины 33 видов рода *Poa* L. из 2 подродов и 7 секций. Изучение гербарных образцов, литературных данных и частных коллекций позволило пополнить видовой состав рода *Poa* L. Казахстана 7 видами: *Poa alpigena* (Fries) Lindman., *Poa sergievskajae* Probat., *Poa vereszagini* Tzvel., *Poa glauca* Vahl, *Poa krylovii* Reverd., *Poa argunensis* Roshev., *Poa pseudoaltaica* (Olonova) Olonova).

Насыщенность видами в исследуемом регионе следующая: Центральный Алтай – 15 видов (45,5% от общего числа); Южный Алтай – 29 (57,6%); Западный Алтай – 19 (57,6%); Калбинский Алтай – 11 (33,3%); Сауро-Манрак – 11 (33,3%); Зайсанская котловина – 5 (15,2%). Количество эндемичных видов рода *Poa* L. в исследуемом регионе довольно высоко – 5 видов (15,2% от общего числа); в том числе алтае-саянско-тяньшанских – 2 вида (*Poa altaica* Trin., *Poa krylovii* Reverd.); алтае-монгольских – 1 (*Poa vereszagini* Tzvel.); горно-алтайских – 1 (*Poa insignis* Litv. Ex Roshev.); алтае-тяньшанских – 1 (*Poa korshunensis* Golosk.). В систематическом отношении наибольшим количеством видов представлен подрод *Poa* – 30 видов (90,9%), подрод *Arctopoa* (Griseb.) Probat. включает 3 вида (9,1%). По характеру жизненных форм преобладают плотнодерновинные – 14 (42,4%) и рыхлодерновинные – 14 (42,4%), не образующие дернины – 5 видов (15,2%). В экологическом плане преобладают мезофиты – 16 (48,5%), далее мезо-

петрофиты – 6 (18,2%), ксерофиты – 5 (15,2%), мезогигрофиты – 4 (12,2%), ксерогалофиты – 2 (6,1%). Такие виды, как *Poa subfastigiana* Trin., *Poa schischkinii* Tzvel., *Poa tibetica* Munro ex Stapf., *Poa vereschaginii* Tzvel., *Poa urssulensis* Trin., *Poa albertii* Regel., *Poa ntricate* Wein.– редкие; известны из одного или нескольких мест обитания, мало обильны.

В настоящий конспект включено 33 вида рода *Poa* L., выявленные в исследуемом регионе.

Род *Poa* L. – Мятлик

Подрод *Arctopoa* (Griseb.) Probat.

Секция *Aphydris* (Griseb.) Tzvel.

Poa subfastigiana Trin. 1829 Ledeb., Fl. Alt. 1:96; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:300; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:425; Цвелев, 1968, Раст. Центр. Азии 4:135; он же, 1976, Злаки СССР :787; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:167.

Мезофит, редкий, мало обилён.

На закустаренных сухих лугах, степях, приречных песках и галечниках.

Центральный Алтай: Чиндагатуйские горы (дол.р. Чиндагатуй, при впадении кл. Мукор, сухие закустаренные лужайки, 3 IX 1970, Котухов Ю.).

Южный Алтай: хр. Сарымсакты (ур. Куйшибай, 700 м над ур. м., сухой разнотравно-злаковый кедрач, 22 VII 1986, Иващенко А.).

Poa schischkinii Tzvel. 1974, Новости сист. Высших растений 11:32; он же, 1976, Злаки СССР :787; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:167 – *P. subfastigiana* var. *hirsutiflora*, Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:301.

Ксерогалофит. Редкий. Встречается ограниченно.

На солонцеватых лугах, галечниках, остепненных лугах, в нижнем и среднем поясах гор.

Центральный Алтай: Чиндагатуйские горы (дол.р. Чиндагатуй, в районе слияния с р. Бухтарма, остепненные и умеренно увлажненные луга, 3 IX 1976, Котухов Ю.).

Poa tibetica Munro ex Stapf. 1896, Hookerfil., Fl. Brit. Ind. 7:399; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:135; он же 1976, Злаки СССР :787; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:167; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:230 – *Poa macrocalyx* var. *tianschanica*, 1903, Regel, 1808, Acta Horti Petrop. 7:619.

Мезофит. Редкий. Мало обилён.

На солончаковых лугах, приречных песках в нижнем поясе гор.

Сауро-Манрак: хр. Манрак (дол.р. Кандысу, окр. с. Сарыулен, сырые солончаковые лужайки, 30 VI 1983, Котухов Ю.; ур. Нижний Адиль, дно ущелья, увлажненные солончаковые луговины, 11 VI 1984, Котухов Ю.).

Подрод *Poa*

Секция *Poa*

Poa alpigena (Fries) Lindman 1918, Svensk. Fanerogamfl.:91 – *Poa pratensis* var. *alpigena* Blytt. 1861, Norg. Fl. L. :130.

Мезофит. Встречается во всех районах, ограниченно. Более обилён во влажных местах обитания.

В тундрах, лужайках, по берегам горных ручьев, реже по щебнистым склонам, до верхнего пояса.

Центральный Алтай: Чиндагатуйские горы (1800 м над ур. м., дол.р. Чиндагатуй, сырые луговины, моховые лужайки, 15 VIII 1972, Котухов Ю.; верховье р. Калмачиха, ерниковая тундра, 21 VIII 1972, Котухов Ю.).

Южный Алтай: хр. Сарымсакты (дол. р. Таутекели, 1700 м над ур. м., парковый кедровый лес, 6 VIII 1976, Котухов Ю.); хр. Южноалтайский Тарбагатай (дол. р. Бухтарма, прибрежные луга, берега ключей, увлажненные понижения, 25 VII 1979, Котухов Ю.; пер. Бурхат, 2300 м над ур. м., щебнистые разнотравные лужайки, среди *Betula rotundifolia*, 25 VIII 1984, Котухов Ю.); хр. Курчумский (вост. отрог, 1600 м над ур. м., дол.р. Таутекели, прибрежные сырые лужайки, 3 VIII 1985, Котухов Ю.); хр. Нарымский (ур. Теректы, 2100 м над ур. м., осоковая тундра, 28 VII 1976, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (верх. Р. Большая Поперечка, 2000 м над ур. м., берега карового озера, моховые лужайки, 20 VII 2002, Котухов Ю.).

Калбинский Алтай: Восточная Калба (Сибинская впадина, прибрежная полоса оз. Куйшибай, заболоченная опушка, 21 VI 1983, Котухов Ю.); дол.р. Сибинка, увлажненные луга, 21 VI 1972, Котухов Ю.).

Poa alpina L. 1753, Sp. Pl. :67, Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:287; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:411; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:234; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:145; 1976, Злаки СССР :448; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:170.

Мезофит. Предпочитает влажные места обитания. Местами обилён.

На альпийских лужайках, щебнистых склонах, до верхнего горного пояса.

Центральный Алтай: Чиндагатуйские горы (в районе оз. Бухтарминское, юго-вост. экспозиция, 1700 м над ур. м., в зоне лиственничного леса, 20 VIII 1973, Котухов Ю.; окр. рудника Чиндагатуйский, дол.ключа Айнабулак, ерниковая тундра, 3 IX 1970, Котухов Ю.; водораздел рек Черная Берель и Арасан, в районе курорта

Рахмановские ключи, ерниковая тундра, 21 VIII 1976, Котухов Ю.).

Южный Алтай: хр. Южноалтайский Тарбагатай (сев.-зап. экспозиция, дно ущелья, прибрежная полоса, 1500 м над ур. м., 8 VIII 1986, Котухов Ю.; пер. Тарбагатайский, разнотравные альпийские луга, 13 VIII 1986, Иващенко А.; в районе с. Алтынбель (Новоберезовка), дол. р. Теректы, 2000 м над ур. м., альпийские прибрежные лужайки, 27 VII 1976, Котухов Ю.; ур. Теректы, 1700 м над ур. м., лиственничный лес, щебнистые поляны, 28 VII 1976, Котухов Ю.; окр. с. Чингистай, дол.р. Бухтарма, прибрежный галечник, 21 VII 1971, Котухов Ю.); хр. Южный Алтай (верх. Р. Бухтарма, 2300 м над ур. м., ерниковая тундра, щебнистые плешины, 25 VII 1979, Котухов Ю.; зап. оконечность плато Укок, 2300 м над ур. м., моховые, чрезмерно увлажненные лужайки, 27 VII 1979, Котухов Ю.); хр. Курчумский (дол.р. Теректы, слабо закрытый галечник, 1600 м над ур. м., 25 VIII 1985, Котухов Ю.); хр. Сарымсакты (вост. с. Катон-Карагай, верш. Ушкунгей, дно узкого ущелья, 2000 м над ур. м., закрытый прибрежный галечник, 6 VIII 1976, Котухов Ю.); хр. Азутау (окр. с. Урунхайка, 1900 м над ур. м., сев.-зап. экспозиция, парковый лиственничный лес, 24 VII 1984, Котухов Ю.); в районе с. Акжайляу (Успенка), разнотравно-злаковый альпийский луг, 1900 м над ур. м., 28 VII 1985, Котухов Ю.).

Poa angustifolia L. 1753, Sp. Pl. :67; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:388; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:230; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:135; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:170 – *P. pratensis* subsp. *angustifolia* (L.) Arsan'y 1882, 1:787; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:248; Цвелев 1976, Злаки СССР :458.

Ксерофит, ксеромезофит. Встречается обильно во всех районах.

На сухих лугах, степных закустаренных склонах, до верхнего пояса гор.

Центральный Алтай: Чиндагатуйские горы (юго-зап. экспозиция, в районе с. Арчаты, горная степь, 1100 м над ур. м., 15 VIII 1986, Котухов Ю.).

Южный Алтай: хр. Нарымский (ур. Тесек, 1400 м над ур. м., остепненный луг, 20 VIII 1984, Котухов Ю.; дол. р. Лотошная, остепненный щебнистый луг, 22 VI 1986 Котухов Ю.); хр. Сарымсакты (ур. Теректы, в районе с. Чингистай, сев.-зап. экспозиция, 1700 м над ур. м., остепненный сухой луг, 28 VII 1976, Котухов Ю.); хр. Азутау (окр. с. Теректы (Алексеевка), юго-зап. склон, остепненная кустарниковая степь, 14 VI

1984, 28 VII 1986, Котухов Ю.); хр. Курчумский (юго-вост. отроги, 1700 м над ур. м., парковый лиственничный лес, 3 VIII 1985, Котухов Ю.); хр. Южноалтайский Тарбагатай (юго-вост. склон, парковый кедровый лес, 1700 м над ур. м., 25 VII 2014, Котухов Ю.; Каракабинская впадина, щебнистые остепненные луга, 25 VIII 1984, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Западная Листвяга (дол. р. Жанатан, слабо закрытый прибрежный галечник в районе с. Джумбул, 28 VI 1983, Котухов Ю.); хр. Убинский (окр. с. Белокаменка, тополевые насаждения (*Populus laurifolia* Ledeb.), остепненные разнотравные лужайки, 11 VII 1983, Аралбаев Н.; дол. р. Уба, сухие песчано-галечниковые наносы, 11 VII 1983, Аралбаев Н.; окр. с. Бутаково, юго-вост. щебнистый склон, в кустарниковых сообществах, 19 V 1987, Котухов Ю.; дол.р. Марчиха, в районе с. Ерофеевка, разнотравный сухой луг, 7 VII 1968, Котухов Ю.); хр. Ивановский (дол. р. Быструха, остепненный луг, 17 VII 1937, Ермаков П.; окр. с. Шушаково, сухой луг, 16 VI 1942, Домбровский В.; дол.р. Ульба, окр. с. Черемшанка, предгорные сухие кустарниковые луга, 13 VII 1939, Штейн К.).

Калбинский Алтай: Восточная Калба (окр. г. Усть-Каменогорск, сев.-вост. предгорье, ур. Шешек, остепненный щебнистый склон, 23 VII 1971, Котухов Ю.; дол.р. Каинды, в районе с. Миролобовка, остепненные кустарниковые луга (*Spiraea hypericifolia* L.) 14 VI 1984, Котухов Ю.; в районе Сибинских озер, оз. Коржимколь, сухой щебнисто-кустарниковый луг, 1 VII 1971, Котухов Ю.; в районе с. Самсоновка, юго-вост. щебнистый склон, 8 VII 1979, Котухов Ю.; юго-вост. предгорье, в районе с. Новотимофеевка, песчаные наносы, 17 VII 1983, Котухов Ю.; Сибинская впадина, юго-вост. предгорье, правый берег оз. Коржимколь, разнотравно-злаковый сухой луг, 21 VII 1972, Котухов Ю.; окр. г. Усть-Каменогорск, ур. Шешек, предгорная ковыльная степь, 22 V 1976, Котухов Ю.).

Сауро-Манрак: хр. Саур (дол.р. Кендерлык, галечник, разнотравно-полынные луга, 13 VI 1976, Котухов Ю.); хр. Манрак (ур. Узунбулак, остепненный щебнистый микросклон, 8 VI 1978, Котухов Ю.; юго-вост. предгорье, окр. с. Приозерное, злаково-полынная степь, 3 VI 1976, Котухов Ю.).

Зайсанская котловина: Восточное Призайсанье (пески Кызылкум, устье р. Буконь, межбарханные понижения, 8 VI 1970, Котухов Ю.; выровненные Каратальские пески, в районе с.

Каратал, кордон Лесная дача, 28 V 1976, Котухов Ю.).

Poa bulbosa L. 1753, Sp. Pl. :70; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:284; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:224; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:376; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:146; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:170.

Ксерофит. Распространен на юго-вост. региона. Обычно обилен.

В пустынных степях, на каменистых и щебнистых склонах, песках и галечниках, глинисто-щебнистых субстратах.

Южный Алтай: хр. Азутау (в районе с. Булгартаботы, 750 м над ур. м., восточный щебнистый склон, 5 V 1984, Аралбаев Н.; ур. Саргалым, южный щебнистый склон, 11 V 1984, Котухов Ю.; южные отроги гор Жылытау, ущ. Курымбай, сев.-вост. склон, 800 м над ур. м., щебнистая опустыненная степь, 14 V 1985, Котухов Ю.; окр. с. Чердоаяк, кустарниковая степь, 15 VII 1985, Бидулаева А.; окр. с. Теректы (Алексеевка), дол.р. Орта-Теректы, избыточно увлажненная луговина, 14 VI 1984, Котухов Ю.); хр. Нарымский (в районе Казнаковской паромной переправы, полынно-типчаковая степь, 25 V 1972, Котухов Ю.; 30 V 1987, Аралбаев Н.).

Калбинский Алтай: Западная Калба (окр. с. Уланское, типчаковая степь, 14 VI 1983, Котухов Ю.; окр. г. Усть-Каменогорск, ур. Шешек, предгорная полынно-типчаковая степь, 22 V 1976, Котухов Ю.; окр. с. Меновное, щебнистая степь, 6 VI 1970, Котухов Ю.; левобережье р. Иртыш, в районе острова Комсомольский, сухие луга, 19 VI 1969, Котухов Ю.; окр. с. Ленинка, типчаково-разнотравная степь, 25 V 1987, Котухов Ю.).

Сауро-Манрак: хр. Манрак (ур. Канай, предгорная щебнисто-глинистая степь, 600 м над ур. м., 25 V 1975, Котухов Ю.; сев.-зап. отроги, в районе с. Приозерное, ур. Кызтау, полынная сухая степь, 15 VI 1985, Котухов Ю.).

Зайсанская котловина: Восточное Призайсанье (окр. с. Карашилик, опустыненная степь, 11 V 1984, Котухов Ю.; обнажения третичных глин, г. Ашутас, по берегам промоин, 20 VI 1985, Котухов Ю.).

Poa pratensis L. 1753, Sp. Pl. :67. Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:247; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:229; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:137; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:172.

Мезофит. Встречается во всех районах, обилен в местах с влажным климатом.

На лугах, лесных полянах, по долинам рек, в разреженных лесах, среди кустарников, до среднего пояса гор.

Центральный Алтай: Чиндагатуйские горы (лиственничный лес, высокотравье, 1780 м над ур. м., 25 VII 1986, Иващенко А.; окр. с. Берель, кедрово-лиственничный лес, 25 VII 1986, Иващенко А.).

Южный Алтай: хр. Сарымсакты (вост. окраина, 6 км вост. с. Чиндагатуй, 1300-1400 м над ур. м., разреженный кедрчак, 8 VIII 1986, Иващенко А., Утебеков К; дол.р. Таутекели, 1700 м над ур. м., разреженный кедровый лес, 6 VIII 1976, Котухов Ю.; перевал Бурхат, парковый кедрчак, 5 VIII 1984, Котухов Ю.; окр. с. Кабырга, 1600 м над ур. м., кустарник, в зоне лиственничного леса, 6 VIII 1976, Котухов Ю.; ур. Куйшибай, луга в поясе хвойного леса (*Picea obovata* Ledeb.), 1600 м над ур. м., 22 VII 1986, Иващенко А.); хр. Нарымский (окр. с. Чердоаяк, каменистая кустарниковая степь, 15 VII 1986, Бидулаева А.; окр. с. Катон-Карагай, 1600 м над ур. м., в зоне паркового лиственничного леса, среди кустарника, 6 VIII 1976, Котухов Ю.; дол.р. Теректы, в районе с. Алтынбель (Новоберезовка), 2100 м над ур. м., ур. Теректы, разнотравные луга, 27 VII 1976, Котухов Ю.; в районе Казнаковской паромной переправы, прибрежные сырые луга, песчаные наносы, 25 V 1972, Котухов Ю.); хр. Курчумский (вост. берег оз. Маркаколь, разреженные разнотравные лужайки, 18 VIII 1986, Котухов Ю.); хр. Южноалтайский Тарбагатай (в районе с. Берель, закустаренный еловый лес, 21 VI 1971, Котухов Ю.); хр. Южный Алтай (верх. Р. Калмачиха, ерниковая тундра, 21 VIII 1972, Котухов Ю.; дол.р. Каракаба, кедровый пояс, 1700-2000 м над ур. м., разнотравные луга, 20 VIII 1986, Котухов Ю.); хр. Азутау (г. Мраморный массив, 1300 м над ур. м., сев.-зап. склон, разнотравно-кустарниковые сообщества, 2 VI 1981, Котухов Ю.).

Калбинский Алтай: Восточная Калба (Каиндинский бор, редколесье, луговые сообщества, 5 VI 1984, Снегирев В.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (сев.-зап. подножье, дол. р. Быструха, 800 м над ур. м., разнотравные луговины, 27 VI 1936, Кубанская З.; ур. Широкий Лог, 1780 м над ур. м., лиственничный лес, высокотравье, 1 VIII 1935, Ермаков П.; Громатушинское ущелье, дол.р. Громатуха, сев.-вост. склон, осинник, в высокотравье, 21 VI 1978, Котухов Ю.).

Сауро-Манрак: хр. Саур (пер. Сайкан, 1500 м над ур. м., остепненные луга, 16 VI 1976, Котухов Ю.); хр. Манрак (ур. Кусты, дол.р. Кусты, сырые, слабо засоленные луга, 27 V 1981, Котухов Ю.).

Poa sergievskajae Probat. 1971, Новости сист. Высш. Раст. 8:28; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:173; Доронькин 2003, Фл. Сиб. 14:84. – *Poa pratensis* subsp. *Sergievskajae* (Probat) Tzvel. 1974 :27.

Мезофит. Редкий, мало обилён.

В смешанных, березовых, парковых кедровых и лиственничных лесах.

Центральный Алтай: Бухтарминские горы (в районе оз. Бухтарминское, в зоне паркового лиственничного леса, 2000 м над ур. м., 23 VIII 1975, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (верх. Р. Большая Поперечка, замшелый кедрч, 2000 м над ур. м., 8 VII 2002, Котухов Ю.; сев.-зап. склон, Белоубинские оз., замшелый кедрч, реже в высокоотравье, 18 VII 1975, Котухов Ю.).

Poa tianshanica (Regel) Hack. Ex O. Fedtsch. 1903, Тр. Петерб. бот. сада, 21:441; Цвелев 1974, Новости сист. высш. Раст. 11:27; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:175.

Мезофит. Встречается ограниченно, мало обилён.

На песках и галечниках, берегам водоемов, до верхнего горного пояса.

Южный Алтай: хр. Нарымский (сев.-зап. склон, 1200 м над ур. м., ур. Теректы, сухие злаковые луга, на глинисто-галечниковых субстратах, 28 VII 1987, Котухов Ю.; окр. с. Балгын, типчаковая степь, дно ущелья, 8 VIII 1977, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (верх. Р. Большая Поперечка, парковый кедрч, 1900 м над ур. м., 21 VII 2002, Котухов Ю.).

Секция *Homalopoa* Dum.

Poa remota Forsell. 1807, Skr. Linn. Inst. Upsal. 1:1. Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:295; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:385; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:228; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:138; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:176. – *Poa sudeticavar. remota* (Forsell.) Fries, 1838, Nov. Fl. Suec., ed. 2:11.

Гигрофит, мезогигрофит. Встречается спорадично. Более обилён в регионах с влажным климатом.

По заболоченным лесам, берегам лесных ручьев, сырых лугах, проточных ключах, до среднего горного пояса, 500-1200 м над ур. м.

Южный Алтай: хр. Нарымский (ур. Теректы, в районе с. Алтынбель (Новоберезовка), 1200 м над ур. м., заболоченная долина ключа Кедрового, 30 VII 1976, Котухов Ю.); хр. Южноалтайский Тарбагатай (г. Коктебе, 1400 м над ур. м., мелкий замшелый ключ, 14 VIII 1972, Котухов Ю.); хр. Сарымсакты (окр. с. Катон-Карагай, за-

болоченный березняк, 3 VIII 1979, Котухов Ю.; дол.р. Сарымсак, 1700 м над ур. м., в зоне кедрового леса, чрезмерно сырые и заболоченные лужайки, 6 VIII 1976, Котухов Ю.); хр. Азугау (ур. Кызылашы, 1500 м над ур. м., заболоченные лужайки, 23 VIII 1983, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Убинский (дол.р. Малая Журавлиха, заболоченный еловый лес, 10 VII 1976, Котухов Ю.; в районе с. Зимовье, сырой березняк, 2 VII 1977, Котухов Ю.); хр. Ивановский (дол. р. Быструха, в районе г. Белкина, заболоченный ивняк (*Salix cinerea* L.), 15 VII 1946, Штеин В.).

Калбинский Алтай: Восточная Калба (горы Коктау, сев.-зап. предгорье г. Медведка, заболоченный ивняк, 700 м над ур. м., 10 VII 1983, Котухов Ю.).

Poa veresczaginii Tzvel. 1974, Нов. сист. высш. раст. 11:34; Цвелев 1976, Злаки СССР :459; Олонова 1998, Turczaninowia 4:12.

Мезофит, мезопетрофит. Редкий, мало обилён.

По берегам ручьев, на лужайках, каменистых и щебнистых склонах, в верхнем горном поясе.

Южный Алтай: хр. Сарымсакты (в районе с. Катон-Карагай, в истоках р. Ушкунгей, приток р. Сарымсак, 12 VIII 1926, Верещагин В.).

Примечание. Описан с Южного Алтая (Восточно-Казахстанская область) в 1974 г. Н.Н. Цвелевым по сборам Верещагина (12 VIII 1926).

Секция *Макропоа* F. Hermann ex Tzvel.

Poa sibirica Roshev. 1912, Изв. Петерб. Бот. Сада 12:121; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:299; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:380; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:228; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:139; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:177.

Мезофит. Горно-лесной вид. Встречается во всех районах, мало обилён.

На лугах, среди кустарника, в разреженных лиственных и хвойных лесах, до верхнего горного пояса.

Центральный Алтай: Чиндагатуйские горы (г. Кайнар, 1700 м над ур. м., окр. с. Берель, закустаренный кедровый лес, 12 VIII 1976, Котухов Ю.; в районе пос. Чиндагатуй, парковый лиственничный лес, 1700 м над ур. м., 13 IX 1970, Котухов Ю.; оз. Бухтарминское, в истоке р. Чумек, лиственничный лес, 31 VIII 1970, Котухов Ю.).

Южный Алтай: хр. Сарымсакты (дол.р. Сарымсак, в районе с. Аккаин (Медведка), лесная поляна, смешанный лес в среднем поясе, 21 VII 1960, Ролдугин И.); хр. Южноалтайский Тарбагатай (Каракабинская впадина, вост. окраина,

2000 м над ур. м., разреженный лиственничный лес, 26 VII 1988, Котухов Ю.); хр. Южный Алтай (верх. Р. Бухтарма, 2300 м над ур. м., сев.-зап. плато Укок, прибрежные луговины, 26 VII 1979, Котухов Ю.); хр. Азутау (в районе с. Теректы (Алексеевка), дол. р. Орта-Теректы, чрезмерно увлажненный луг, 14 VII 1984, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Убинский (г. Синюха, дол.р. Малая Журавлиха, в районе пос. Крольчатник, остепненный луг, 10 VII 1976, Котухов Ю.; дол. кл. Калмыцкий, 80-90 км сев.-зап. г. Риддер, пихтовый лес, 26 VII 1976, Поляков П.); хр. Ульбинский (дол. р. Малая Ульба, в районе Верхубинского водохранилища, 1900 м над ур. м., парковый лиственничный лес, 26 VII 1942, Домбровский В.); хр. Ивановский (в районе пос. Шушаково, березово-пихтовый лес, 14 VI 1942, Домбровский В.; в районе оз. Белоубинские, 1900 м над ур. м., парковый кедровый лес, 18 VII 1976, Котухов Ю.; сев.-зап. экспозиция, верш. Вышеивановская, парковый кедро-лиственничный лес, 1900 м над ур. м., 26 VII 1997, Котухов Ю.; ур. Серый луг, дол.р. Большая Поперечка, разреженный кедровник, 12 VII 1981, Котухов Ю.; дол. р. Черная Уба, 1700 м над ур. м., закустаренный изреженный пихтарник, 2 VII 1981, Котухов Ю.; в районе озер Белоубинских, 1800 м над ур. м., 22 VII 1976, Котухов Ю.; окр. пос. Шумилово, разреженный пихтовник, в высоко-травье, 17 VI 1942, Домбровский В.; в районе пос. Березовка, г. Лысая, вост. экспозиция, 1800 м над ур. м., смешанные лесные сообщества, 15 VII 1942, Домбровский В.; сев.-зап. экспозиция, 780 м над ур. м., дол. р. Быструха, березово-ивовые насаждения, 20 VII 1937, Ермаков П.; в районе с. Березовка, 1800 м над ур. м., дол. р. Малая Ульба, опушки пихтарника, 29 VII 1943, Домбровский В.); хр. Убинский (дол.р. Журавлиха, около пос. Крольчатник, изреженный закустаренный пихтовник, 10 VII 1976, Котухов Ю.; сев.-вост. склон, в районе с. Александровка, г. Толстуха, 1300 м над ур. м., осинник, в высоко-травье, 22 VII 1939, Ермаков П.); хр. Холзун, 2000 м над ур. м., в районе г. Зыряновск, смешанный лес, в высоко-травье, 18 VII 1976, Котухов Ю.); хр. Коксинский (пер. Коксинский, 1600 м над ур. м., елово-березовый лес, в высоко-травье, 15 VII 1976, Котухов Ю.).

Калбинский Алтай: Восточная Калба (в районе оз. Коржимколь, заросли *Salix cinerea* L., 15 VI 1971, Котухов Ю.).

Сауро-Манрак: хр. Манрак (г. Катаншилик, сев.-зап. склон, умеренно закустаренный и увлажненный, 1 VII 1985, Котухов Ю.).

Poa insignis Litv.Ex Roshev. 1934, 1:384. – *Poa sibirica subsp. Uralensis* Tzvel. Злаки СССР, :46 – *Poa sibirica var. insignis* (Litv. ExRoshev.) Olon.1996, Turczaninovia 1,4:13.

Мезофит, Распространен в районах с умеренно влажным климатом, местами обилен.

В разреженных лесах, умеренно увлажненных лугах, кустарниках, приречных галечниках, до среднего пояса, реже выше.

Центральный Алтай: Чиндогатуйские горы (окр. с. Берель, 1700 м над ур. м., в зоне лиственничного леса, 20 VIII 1973, Котухов Ю.).

Южный Алтай: хр. Азутау (окр.с. Урунхайка, 1700 м над ур. м., осветленный лиственничник, в разнотравье, 24 VII 1984, Котухов Ю.); хр. Нарымский (ур. Теректы, 1800 м над ур. м., в районе с. Чингистай, сев.-зап. экспозиция, альпийские лужайки, 28 VII 1976, Котухов Ю.; в районе с. Алтынбель (Новоберезовка), 1600 м над ур. м., ур. Теректы, парковый закустаренный лиственничник, 15 VIII 1979, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (верх. р. Черная Уба, 1800 м над ур. м., окраина кочкарникового болота, разнотравная лужайка, 16 VII 1978, Котухов Ю.; белок Проходной, сев.-вост. склон, 1300 м над ур. м., осветленный пихтовый лес, в высоко-травье, 21 VIII 1969, Котухов Ю.; окр. с. Поперечное, дол.р. Белая Уба, еловый лес, в высоко-травье, 25 VII 1970, Котухов Ю.; первое У-образное ущелье, парковый лиственничный лес, разнотравье, 24 VIII 1961, Котухов Ю.; окр. с. Ерофеевка, дол.р. Черепаниха, увлажненные альпийские лужайки, 1650 м над ур. м., 7 VIII 1968, Котухов Ю.; окр. г. Риддер, дол. р. Быструха, березово-ивовая роща, в районе г. Белкина, 4 VIII 1935, Ермаков П.); хр. Восточная Листвяга, в районе оз. Язевое, парковый лиственничный лес, среди высоко-травья, 20 VII 1969, Котухов Ю.; хр. Убинский (ур. Чашино, сев.-зап. склон г. Синюха, разреженный пихтач, среди высоко-травья, 3 VIII 1979, Котухов Ю.).

Секция *Ochlopoa* (Ascherson et Graebner) Jirgasek

Poa annua L. 1753, Sp. Pl. :68; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:282; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:379; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:226; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:146; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:178.

Мезофит. Встречается во всех районах, обилен.

У дорог, лужайках, прибрежных галечниках, около жилья.

Центральный Алтай: Чиндогатуйские горы (пос. Чиндогатуй, обочина дороги, 18 VIII 1967, Котухов Ю.).

Южный Алтай: хр. Сарымсакты (лиственнично-кедровый лес, около стоянки скота 21 VII 1981, Иващенко А.; вост. экспозиция, 6 км вост. с. Чингистай, 1400 м над ур. м., обочина дороги, 8 VIII 1986, Котухов Ю.); хр. Нарымский (ур. Теректы, сев.склон, 2000 м над ур. м., обочина дороги, 28 VII 1976, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (80-90 км к сев. от г. Риддер, пос. Калмыцкий ключ, обочина дороги, 29 VII 1947, Поляков П.; окр. г. Риддер, дол. р. Громатуха, обочина грунтовой дороги, 2 V 1992, Котухов Ю.); хр. Убинский (окр. пос. Тарасов ключ, дол. р. Шаравка, подножье скальника, 13 VI 1987, Комшин В.; дол.р. Журавлиха, около пос. Крольчатник, 18 VIII 1971, Котухов Ю.).

Калбинский Алтай: Каиндинский бор (пойма р. Каинды, около среднего кордона, 19 VI 1948, Елизарьева).

Poa supina Schrad. 1806, Fl. Germ. 1:289; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:379; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:147; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:178.

Мезогигрофит. Распространен во всех районах. Встречается часто и обильно.

На лужайках и галечниках, у дорог, жилья.

Центральный Алтай: Чиндагатуйские горы (верх. кл. Мукур, в районе Чиндагатуйского рудника, 2100 м над ур. м., чрезмерно увлажненная лужайка, 4 IX 1970, Котухов Ю.).

Южный Алтай: хр. Азутау (верх. р. Калжир, обочина грунтовой дороги, 2 VI 1984, Котухов Ю.); ур. Каратас, дно ущелья, сырые луга, 24 VII 1985, Котухов Ю.; исток. Теректы, 1500 м над ур. м., заболоченные разнотравные лужайки, 28 VII 1985, Котухов Ю.; окр. с. Урунхайка, дол. р. Солонечная, 1800 м над ур. м., увлажненные лужайки в пихтовом лесу, 25 VII 1984, Котухов Ю.); хр. Южный Алтай (окр. с. Берель, дол. р. Бухтарма, прибрежный закрытый галечник, 21 VI 1976, Котухов Ю.; верх. р. Бухтарма, 2300 м над ур. м., прибрежный закрытый галечник, 25 VII 1979, Котухов Ю.); хр. Курчумский (дол. р. Таутекели, парковый лиственничный лес, низкотравье, 3 VIII 1985, Котухов Ю.); хр. Сарымсакты (в районе с. Катон-Карагай, г. Таутеке, 1900 м над ур. м., 9 VIII 1971, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (сев.-вост. склон, в районе Белоубинских озер, 1600 м над ур. м., парковый кедрач, 18 VII 1975, Котухов Ю.; сев.-зап. склон, в районе с. Поперечное, пихтарник, обочина дороги, 7 VI 1970, Котухов Ю.).

Сауро-Манрак: хр. Саур (дол. р. Кендирик, тополевые насаждения, прибрежные разнотрав-

ные луга, 14 VI 1976, Котухов Ю.; пер. Сайкан, 1400 м над ур. м., сев.-зап. склон, обочина грунтовой дороги, 17 VI 1976, Котухов Ю.; ур. Ала-тай, 900 м над ур. м., дно узкого ущелья, обочина дороги, 12 VI 1970, Котухов Ю.).

Секция *Coenopoa* Nyl.

Poa trivialis L. 1753, Sp. Pl. :67; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:296; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:386; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:229; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:179.

Мезофит. Распространен на сев.-вост. Казахстанского Алтая в условиях континентального климата. Редок и мало обилён.

На сырых лугах, по берегам ручьев и рек.

Южный Алтай: хр. Азутау (уроч. Столбовой лог, дол. временного ручья, изреженная ивовая роща (*Salix caprea* L.), 26 VII 1985, Котухов Ю.; с. Акжайляу (Успенка), моховое болото, 29 VII 1985, Котухов Ю.); хр. Сарымсакты (дол. р. Маймыр, увлажненные луга, реке прибрежный галечник, 14 VII 1984, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (сев.-зап. предгорье, обочина дороги, увлажненные луговины, 4 VII 2000, Котухов Ю.; окр. с. Поперечное, дол. р. Большая Поперечка, еловый лес, кустарниковый подлесок, прибрежный галечник, 20 VIII 1998, Котухов Ю.); хр. Убинский (ур. Сметанин лог, окр. пос. Крольчатник, 800 м над ур. м., прибрежье ключа, 23 VII 1977, Котухов Ю.; Тишинское водохранилище, прибрежные сырые луга, 28 VI 1969, Котухов Ю.; окр. с. Черемшанка, правый берег р. Ульба, прибрежный сырой луг, 20 VII 1937, Кузнецов Н.); хр. Убинский (пос. Горная Ульбинка, опушка пихтарника, 15 VII 1950, Гамаюнова А.).

Секция *Stenopoa* Dum.

Poa altaica Trin. 1829, Ledeb., Fl. Alt 1:97; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:290; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:399; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:231; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии, 4:140; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:180 – *Poa trivialis* Trin. 1835, 1:528.

Криомезофит. Встречается редко, мало обилён.

На альпийских лугах, каменистых склонах и скалах.

Южный Алтай: хр. Нарымский (в районе с. Алтынбель (Новоберезовка), ур. Теректы, 2000 м над ур. м., альпийская лужайка, 27 VII 1976, Котухов Ю.); хр. Азутау (горы Булгартаботы, 1500 м над ур. м., глубокое ущелье, сев.-вост. склон, 13 VI 1984, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (верш. Три Брата, альпийские лужайки, 15 IX 1947, Штейн

К.; сев.-зап. склон, ущелье У-образное, 2000 м над ур. м., окраина осыпи, 2 IX 1978, Котухов Ю.; верш. Крестовая, 1900 м над ур. м., верхний предел лиственничного леса, 20 VIII 1940, Ермаков П.); хр. Убинский (дол. р. Ульбы, в районе с. Черемшанка, прибрежные лужайки, 20 VII 1939, Ермаков П.).

Poa attenuate Trin. 1835, Mem. Sav. Ert. Petersb. 2:527; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:285; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:403; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:233; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:141; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:180.

Мезопетрофит. Распространен спорадично. Мало обилен.

На высокогорных каменистых степях, в среднем и верхнем поясах.

Южный Алтай: хр. Сарымсакты (южный склон, 1100 м над ур. м., в районе с. Катон-Карагай. Каменистая степь, 1 VIII 1930, Снегирев Р.; ур. Коктерек, сев.-зап. щебнистый склон, в окр. с. Чингистай, 1700 м над ур. м., остепненные поляны в зоне лиственничного леса, 30 VII 1970, Котухов Ю.); хр. Курчумский (вост. отроги, 1600 м над ур. м., дол. р. Таутекели, слабо закрытый галечник, 3 VIII 1985, Котухов Ю.; ур. Теректы, в районе с. Алтынбель (Новоберезовка), 2100 м над ур. м., осоковая петрофитная тундра, 28 VII 1976, Котухов Ю.); хр. Южноалтайский Тарбагатай (Каракабинская впадина, дол. р. Каракаба, закрытый прибрежный галечник, 17 VIII 1986, Котухов Ю.); хр. Азутау (ур. Саргалым, 1000 м над ур. м., скалистый сев.-вост. щебнистый склон, кустарниковая степь, 19 VI 1983, Котухов Ю.);

Западный Алтай: хр. Убинский (80-90 км к северу от г. Риддер, южный склон г. Татарка, 31 VII 1947, Поляков П.); хр. Ивановский (окр. г. Риддер, Сокольная сопка, 900 м над ур. м., остепненный луг, 27 VI 1936, Кубанская З.).

Сауро-Манрак: хр. Саур (в районе зимовки Караунгур, злаковая степь, 9 VIII 1986, Котухов Ю.; горы Катан-Шилик, сев.-зап. подножье, глинисто-щебнистые конусы выносов, 14 VII 1985, Котухов Ю.).

Зайсанская впадина: Восточное Призайсанье (г. Киин-Кериш, на обнажении третичных размытых глин, 24 VI 1976, Котухов Ю.).

Poa botryoides (Trin. ex Griseb.) Roshev. 1934, Фл. СССР 2:403; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:181. – *P. attenuate* var. *botryoides* Trin. ex Griseb.

Мезопетрофит. Встречается ограниченно, мало обилен.

В сухих степях, на каменистых склонах, разрушенных скальниках, в нижнем и среднем поясах.

Южный Алтай: хр. Южноалтайский Тарбагатай (Каракабинская впадина, дол. р. Каракаба, 1700 м над ур. м., закрытый прибрежный галечник, 17 VIII 1986, Котухов Ю.); юго-вост. склон, кедрач, размещенный на матрацевидных гранитоидах, 1700 м над ур. м., 1 VIII 1987, Цыганов А.); хр. Южный Алтай (сев.-зап. окраина плато Укок, верховье р. Бухтарма, 2300 м над ур. м., мохово-осоковая тундра, реже по скальным обнажениям, 25 VII 1973, Котухов Ю.); хр. Сарымсакты (ур. Коктерек, сев.-зап. каменистый остепненный склон, окр. с. Чингистай, 1800 м над ур. м., 30 VII 1970, Котухов Ю.); хр. Курчумский (вост. отроги, 1600 м над ур. м., дол. р. Таутекели, слабо закрытый галечник, 3 VIII 1985, Котухов Ю.).

Сауро-Манрак: хр. Саур (в районе пер. Сайкан, 1700 м над ур. м., южный щебнистый склон, 16 VI 1976, Котухов Ю.; в районе зимовки Караунгур, злаковая степь, 9 VIII 1986, Котухов Ю.).

Poa glauca Vahl, 1790, Fl. Dan. 17:3; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:403; Крылов, Сергиевская 1961, Фл. Зап. Сиб. 1.12:310; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:182 – *Poa glauca* subsp. *glauca* Vahl, Fl. Dan. 17:3.

Мезопетрофит. Встречается редко, мало обилен.

На петрофитных тундрах, каменистых склонах, скальных обнажениях, окраинам мелкощебнистых осыпей, в верхнем горном поясе.

Южный Алтай: хр. Нарымский (ур. Теректы, 2100 м над ур. м., осоковая тундра, умеренно увлажненная лужайка, 28 VIII 1976, Котухов Ю.; ур. Теректы, 2100 м над ур. м., в районе с. Алтынбель (Новоберезовка), кобрезиевая тундра, 27 VII 1976, Котухов Ю.); хр. Южный Алтай (верх. р. Бухтарма, 2400 м над ур. м., в районе пос. Чингистай, дол. р. Бухтарма, мохово-осоковая тундра, 17 VIII 1972, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ульбинский (дол. р. Малая Ульба, 1500 м над ур. м., разреженный пихтовый лес, 26 VII 1943, Домбровский К.).

Poa litvinoviana Ovcz. 1932, Изв. Тадж. базы АН СССР 1,1:22.; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:417; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:236; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:184.

Мезопетрофит. Встречается редко, спорадично, в основном на юго-вост. региона. Мало обилен.

На петрофитных щебнистых лужайках, каменистых склонах, скалах, окраинах осыпей, в верхнем горном поясе.

Южный Алтай: хр. Южноалтайский Тарбагатай (юго-вост. склон, кедрач, размещенный

на матрацевидных гранитоидах, 1700 м над ур. м., 1 VIII 1987, Цыганов А.); хр. Южный Алтай (сев.-зап. окраина плато Укок, верховье истока р. Бухтарма, 2300 м над ур. м., мохово-осоковая тундра, реже по скальным обнажениям, 25 VII 1973, Котухов Ю.).

Сауро-Манрак: хр. Саур (южный щебнистый склон, 1700 м над ур. м., в районе пер. Сайкан, 19 VI 1976, Котухов Ю.).

Poa nemoralis L. 1753, Sp. Pl. :69; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:291; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:400; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:231; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:184.

Мезогигрофит. Распространен на сев.-зап. и сев.-вост. в условиях влажного климата, обилен в пихтово-осиновых лесах.

В лесах, кустарниках, реже на лугах, в нижнем поясе гор.

Центральный Алтай: Чиндагатуйские горы (окр. с. Берель, дол.р. Бухтарма, закустаренные прибрежные лужайки, 27 VIII 1970, Котухов Ю.; в районе слияния рек Берель и Бухтарма, слабо закрытый приречный галечник, 25 VIII 1970, Котухов Ю.).

Южный Алтай: хр. Азутау (ур. Кызылаши, 1500 м над ур. м., остепненные луга, 23 VII 1983, Котухов Ю.); хр. Нарымский (в районе с. Солдатово, дол.р. Маймыр, прибрежные слабо закрытые поляны, 8 VIII 1977, Котухов Ю.; окр. с. Алтынбел (Новоберезовка), дол. р. Теректы, 1200 м над ур. м., кедрово-лиственничный лес, 27 VII 1976, Котухов Ю.; подножье юго-зап. склона, дол.р. Лотошная, прибрежная сырая лужайка, 22 VI 1984, Котухов Ю.; юго-зап. подножье, окр. с. Свинчатка, сырые луговины, 22 VI 1984, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (ур. Широкий лог, 1700 м над ур. м., дол.ключа, в низком кустарнике, 20 IX 1969, Котухов Ю.; окр. пос. Березовка, дол. р. Малая Ульбинка, сырые луга, 11 VI 1942, Домбровский В.; ущ. Громатушинское, юго-вост. склон, осинник, в высокотравье, 21 VI 1968, Котухов Ю.); хр. Убинский (Синюхин белок, ур. Чашино, умеренно увлажненная опушка пихтового леса, 13 VIII 1968, Котухов Ю.; пойма р. Уба, окр. с. Камышинка, прибрежная полоса, слабо закрытый галечник, 8 VII 1983, Котухов Ю.; Синюхин белок, ур. Чашино, заболоченные березово-пихтовые редины, 19 VII 1970, Котухов Ю.).

Poa korshunensis Golosk. 1955, :73; Голосков 1969, Илл. опред. раст. Казахст. 1:97 – *Poa nemoralis* subsp. *korshunensis* (Golosk.) Tzvel. 1976, Злаки СССР :469.

Мезофит. Встречается редко, мало обилен.

В нагорных лесах, лесных полянах, среди кустарников, прибрежных лугах, в нижнем и среднем горных поясах.

Южный Алтай: хр. Сарымсақты (сев.-зап. склон, 5 км юго-зап. пер. Бурхат, сырые березовые насаждения, 2 VIII 1970, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Убинский (сев.-зап. г. Риддер, щебнисто-глинистый склон, сходящий в дол. р. Журавлиха, 21 VII 1947, Поляков П.; сев.-вост. склон г. Синюха, дол. р. Малая Журавлиха, в районе пос. Крольчатник, прибрежный слабо закрытый галечник, 10 VII 1976, Котухов Ю.).

Poa palustris L. 1759, Syst. Pl., ed. 10:874; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:293; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:397; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:144; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:184.

Мезофит, мезогигрофит. Обычен во всех районах, местами обилен.

На лугах, болотах, среди кустарников, разреженных лесах, на приречных песках и галечниках; до верхнего горного пояса.

Южный Алтай: хр. Сарымсақты (ур. Коктерек, в районе пос. Чингистай, сев.-вост. склон, луговина около родника, 20 VI 1971, Котухов Ю.); хр. Курчумский (зап. отрог, дол.р. Курчум, прибрежный избыточно увлажненный луг, 25 VI 1976, Котухов Ю.; дол. р. Курчум, правый берег, в районе пос. Кыстау Курчум, прибрежный галечник, 25 VI 1976, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (верх. р. Черная Уба, 1700 м над ур. м., парковый кедровый лес, сырые лужайки, 16 VIII 1976, Котухов Ю.; дол. р. Громатуха, сырые лужайки, в районе пос. Головное, 24 VII 1947, Поляков П.); хр. Линейский (дол. р. Черная Уба, 1300 м над ур. м., сырые лужайки, приречный галечник, 19 VII 1967, Котухов Ю.; дол. р. Белая Уба, 1300 м над ур. м., прибрежный сырой луг, реже, на галечнике, 19 VII 1971, Котухов Ю.); хр. Убинский (окр. с. Черемшанка, правый берег р. Ульба, сырые лужайки, 10 VII 1937, Кузнецов Н.).

Калбинский Алтай: Восточная Калба (Каиндинский бор, сосновое редколесье, сырые луга, 5 VI 1984, Снегирев В.; окр. с. Лайлы, дол. р. Лайлы, избыточно увлажненные ивово-березово-черемуховые сообщества, 20 VIII 1971, Котухов Ю.; окр. оз. Сибинские, прибрежные заболоченные ивняки (*Salix cinerea* L., *Salix pentandra* L., *Salix pyrolifolia* Ledeb.), 18 VIII 1970, Котухов Ю.).

Poa stepposa (Kryl.) Roshev. 1934, Фл. СССР 2:401; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:232; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:1805 – *Poa ntricate* var. *stepposa* Kryl. 1928, Фл. Зап. Сиб. 1:232.

Ксерофит, ксеромезофит. Встречается во всех регионах. Более обычен в условиях степного рельефа. Местами обилен.

В степях, на каменистых склонах, до среднего горного пояса.

Центральный Алтай: Чиндагатайские горы (в районе с. Арчаты, щебнистый остепненный склон, 2 VIII 1986, Бидилаева А.).

Южный Алтай: хр. Нарымский (окр. с. Чердонок, щебнистая степь, 17 VII 1986, Иващенко А., Бидилаева А.; юго-зап. склон, в районе с. Славянка, щебнистая злаковая степь, 31 V 1971, Котухов Ю.); хр. Южный Алтай (сев.-зап. окраина плато Укок, верх. Р. Бухтарма, 2400 м над ур. м., щебнистая тундра, 27 VII 1979, Котухов Ю.).

Калбинский Алтай: Восточная Калба (окр. оз. Шыбындыкуль, скалистый юго-зап. склон, 25 VI 1956, Еремеева Р.; юго-вост. сухой склон, ур. Горячий ключ, 20 VII 1956, Зенина И.; окр. г. Усть-Каменогорск, ур. Шешек, сев.-вост. предгорье, ковыльно-типчачовая степь, 22 V 1976, Котухов Ю.).

Сауро-Манрак: хр. Саур (пер. Сайкан, юго-зап. щебнистый склон, 1200 м над ур. м., остепненные луга, 16 VI 1976, Котухов Ю.; пер. Сайкан, вост. щебнистый склон, остепненные луга, 16 VI 1976, Котухов Ю.; сев.-зап. с. Приозерное, кустарниковая степь, 2 VI 1976, Котухов Ю.); хр. Манрак (юго-вост. с. Шелекты, южный щебнистый склон, 26 V 1976, Котухов Ю.).

Зайсанская впадина: Восточное Призайсанье (г. Карабирюк, ур. Майшилик, опустыненная степь, 30 VII 1984, Котухов Ю.).

Poa urssulensis Trin.1835, **Mem sav.Etr.Petersb.**2:527; Крылов, 1928, Фл. Зап. Сиб., 2:291; Рожевиц, 1934, Фл. СССР, 2:394; Цвелев, 1976, Злаки СССР 471; Олонова, 1990, Фл. Сибири, 2:185. – *Poa nemoralis var.urssulensis* (Trin.) Griesb.1858, Fl. Ross. 4:376.

Ксеропетрофит. Распространен на юго-вост. региона. Редок и мало обилен.

По лугам, сухим кедрово-лиственничным лесам, тенистым каменистым склонам.

Южный Алтай: хр. Сарымсакты (в районе пер. Бурхат, 2000 м над ур. м., сухой парковый кедровый лес, 2 VIII 1970, Котухов Ю.); хр. Южноалтайский Тарбагатай (Каракабинская впадина, сухой елово-лиственничный лес, 26 VIII 1984, Котухов Ю.).

Poa krylovii Reverd. 1936, Сист. Зам. Герб. Томского ун-та 8:3; Цвелев 1976, Злаки СССР :471; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:180 –*Poa urssulensis subsp krylovii* (Reverd.) **Olon. 1998, Turczaninowia** 1,4:16; Доронькин 2003, Фл. Сиб. 14:25.

Мезофит. Редкий вид. Мало обилен.

По остепненным склонам, изреженным горным лесам, до верхнего горного пояса.

Центральный Алтай: Чиндагатайские горы (в районе оз. Бухтарминское, лиственничный сухой лес, 1850 м над ур. м., 3 VIII 1970, Котухов Ю.; горы Кайнар, в окр. с. Берель, парковый кедр, 12 VIII 1976, Котухов Ю.).

Южный Алтай: хр. Южноалтайский Тарбагатай (окр. с. Чингистай, сев.-зап. склон, нижний предел, березняк, 2 VIII 1970, Котухов Ю.); хр. Курчумский (окр. с. Барабай, 900 м над ур. м., елово-березовый лес, на полянах, 8 VII 1973, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (в районе пос. 2-ой район, остепненные лужайки, 15 VI 1942, Домбровский В.); хр. Ульбинский (Ульбинское водохранилище, 1800 м над ур. м., сухой, парковый лиственничный лес, 26 VII 1943, Домбровский В.).

Калбинский Алтай: Восточная Калба (ур. Шишек, дол. ключа, осиново-кустарниковые сообщества, 30 V 1978, Котухов Ю.).

Poa argunensis Roshev. 1934, Фл. СССР 2:404; Сергиевская 1961, Фл. Зап. Сиб. 12,1:3107; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:404; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:141; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:180.

Ксерофит. Встречается изредка. Мало обилен. Известен из одного местообитания.

В сухих степях, остепненных каменистых склонах.

Южный Алтай: хр. Азутау (ур. Каратас, 1700 м над ур. м., вершина выровненной гряды, остепненные разнотравно-злаковые луга, 21 VI 1985, Котухов Ю.).

Poa albertii Regel. 1880, Acta Horti Petrop.7:611; Рожевиц 1934, Фл. СССР 2:412; 1956, Фл. Казахст. 1:235; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:234; Цвелев 1968, Раст. Центр. Азии 4:139.

Мезопетрофит. Редкий вид. Найден однажды.

На высокогорных альпийских лугах, щебнистых склонах, приречных галечниках, в верхнем горном поясе.

Южный Алтай: хр. Южный Алтай (сев.-вост. склон, 2350 м над ур. м., в районе пос. Чиндагатай, 17 VII 1972, Котухов Ю.).

Poa intricata Wein.1911, Feddes Repert.9:378; Олонова 2017, Contribution to the Fl.OfAsianandEuropeancountries 6:28.

Мезофит. Редкий вид. Распространен ограниченно, мало обилен.

По сырым прибрежным лугам, разреженным кустарникам, тенистым скалам.

Южный Алтай: хр. Нарымский (ущ. Теректы, около с. Алтынбель (Новоберезовка), верх. кл. Кедровый, в зоне лиственного леса, 500 м над ур. м., дно ущелья, 27 VII 1976, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Убинский (окр. с. Тарханка, теневые скалы, 13 VII 1987, Котухов Ю.); хр. Ивановский (прибрежные лужайки, среди ивовых зарослей, 15 VIII 1984, Котухов Ю.).

Сауро-Манрак: хр. Саур (дол. р. Кендерлык, увлажненные прибрежные лужайки, в районе с. Пржевальское, 14 VI 1976, Котухов Ю.).

Poa pseudoaltaica (Olonova) Olonova, 2017, Contribution to the Fl. Of Asian and European countries 6:28.

Мезопетрофит. Редкий вид. Мало обилен.

На каменистых и щебнистых склонах в тундре, реже в кедрово-лиственничном лесу, в среднем и верхнем поясах.

Южный Алтай: хр. Нарымский (около с. Алтынбель (Новоберезовка), ущ. Теректы, сев. склон, скальные обнажения, 2000 м над ур. м., 27 VII 1976, Котухов Ю.; не далеко от с. Катон-Карагай, верх. р. Таутекели, гравийный склон в альпийском поясе, 24 VII 1929, Крылов П., Сергиевская Л., Семипалатинская область, недалеко от р. Каба, Дара-Татан, альпийский пояс, 30 VII – 2VIII 1920, экспедиция В.В. Сапожникова); хр. Южный Алтай (Каракабинская впадина, 2300 м над ур. м., ерниковая тундра, 19 VIII 1986, Котухов Ю.).

Западный Алтай: хр. Ивановский (сев.-зап. склон, 2000 м над ур. м., кедрово-лиственничный лес, редколесье, 2 VII 1997, Котухов Ю.; верхнее

течение р. Черная Уба, в зоне парково-лиственничного сообщества, 16 VII 1976, Котухов Ю.).

Секция *Tichopoa* Aschersonet Graebner
Poa compressa L. 1753, Sp. Pl. :69; Крылов 1928, Фл. Зап. Сиб. 2:294; Гамаюнова 1956, Фл. Казахст. 1:233; Цвелев 1976, Злаки СССР :477; Олонова 1990, Фл. Сиб. 2:186.

Ксерофит. Распространен на юго-вост. Восточного Казахстана. Известен из двух пунктов в Зайсанской котловине, местами обилен. В Казахстане заносное (Гамаюнова, 1956).

На каменистых и глинисто-щебнистых склонах, выходах третичных глин, долинам временных рек.

Сауро-Манрак: хр. Саур (горы Сайкан, межгорная впадина Аккезень, каменно-угольные обнажения, продукты разрушения древних осадочных пород, 16 VII 1986, Котухов Ю.).

Зайсанская впадина: Восточное Призайсанье (окр. с. Карашилик, сухие чиевники, (*Achnatherum splendens* (Trin.)Nevski), 30 V 1976, Котухов Ю.); Западное Призайсанье (дол. временных рек Базар, прибрежный галечник, 2 VI 1976, Котухов Ю.).

Выражаем глубокую благодарность кандидату биологических наук М.В. Олоновой за просмотр гербарных материалов и уточнение видовой принадлежности некоторых образцов рода Poa L.

Статья написана в рамках грантового проекта АРО 5133050 «Изучение флоры гор Коктау как потенциального объекта сохранения биологического разнообразия Калбинского нагорья».

Литература

Олонова М.В. К изучению рода мятлики (*Poa*L.) во флоре Казахстана // Ботанические исследования Сибири и Казахстана. – 2004. – Вып. 3. – С.114-118.

Абдулина С.А. Список сосудистых растений Казахстана. – Алматы: Стека, 1999. – 187 с. ISBN 9965-01-189-3

Тахтаджян А.Л. Флористические области Земли. – Л.: Наука, 1978. – 248 с.

Камелин Р.В. Флора Сырдарьинского Каратау. – Л.: Наука, 1990. – 146 с. ISBN 5-02-026548-9

Nobis M., Erst A., Novak A., Shaulo D., Olonova M., Kotukhov Yu., Dogru-Koca A., Kiraly D., Ebel A., Kushunina M, Piwowarczyk R., Sukhorukov A., Nobis A., Verloove F., Zalewska-Gatosz Jo., Zare G., Burri Je., Cakovic D., Jedrzejczak E., Jogan N., Klichowska E., Plisko A., Vasjukov A., Werner W., Wolanin M., Wolanin M. Contribution to the flora of Asian and European countries: new national and regional vascular plant records, 6 // Botany letters. – 2017. – Vol. 164, No. 1. – P. 23-45 DOI: 10.1080/23818107.20161273134.

Артемов И.А. Высшие сосудистые растения // Флора и растительность Катунского заповедника. – 2001. – С. 142-205. ISBN 5-9340-028-5

Байтулин И.О., Котухов Ю.А. Флора сосудистых растений Казахстанского Алтая. – Алматы, 2011. – 158 с. ISBN 7648-4625-3-6.

Байтулин И.О., Котухов Ю.А., Синицына В.Г., Иващенко А.А. Флора хр. Азутау // Флора Восточного Казахстана. – 1991. – С. 24-194.

Байтулин И.О., Цыганов А.П. Флора хребта Тарбагатай. – Усть-Каменогорск: Экобиоцентр, 1992. – 75 с.

Гамаюнова А.П. Род *Poa* L. // Флора Казахстана. – 1956. – Т. 1. – С. 221-238.

Голоскоков В.П. Флора Джунгарского Алатау. – Алма-Ата: Наука, 1984. – 200 с.

Доронькин В.М. Род *Poa* L. // Флора Сибири. – 2003. – Т. 14. – С. 22-26. ISBN 5-02-03040-4

- Ивашенко А.А., Котухов Ю.А., Утеков К.И. Флора лесного пояса Чиндогатуйского горного массива // Ботанические исследования Сибири и Казахстана. – 2013. Вып. 19. – С. 99-113.
- Котухов Ю.А. Список сосудистых растений Казахстанского Алтая // Ботанические исследования Сибири и Казахстана. – 2005. – Вып. 11. – С. 11-83.
- Крылов П.Н. Флора Западной Сибири.- Томск: Изд-ние Томского Отделения Русского Ботанического Общества. – 1928. – Т. 2. – 376 с.
- Олонова М.В. Система и конспект мятликов (*Poa L.*) Сибири // TURCZANINOWI. – 1998. – Т. 1. – Вып. 4. – С.5-19. ISSN 1560-7259
- Пяк А.И. Петрофиты Русского Алтая.- Томск: Изд-во Томского универ-та. – 2003. – 195 с. ISBN 5-7511-1646-1.
- Ревушкин А.С. Высокогорная флора Алтая.- Томск: Изд-во Томского унив-та.-1988. – 320 с.
- Грубов В.И. Определитель сосудистых растений Монголии. – Л.: Наука, 1982. – 441 с.
- Рожевиц Р.Ю. Род *Poa L.* //Флора СССР. – 1934. – Т. 2. – С. 366-426.
- Сергиевская Л.П. Флора Западной Сибири. – 1961. – Т. XII (Часть1). – С. 3071- 3255
- Соколов А.А. О рельефе Восточного Казахстана//Почвы, удобрения и урожай в условиях Восточного Казахстана. – Алма-Ата, 1974. – Т. 3. – С. 5-57.
- Степанова Е.Ф. Растительность и флора хребта Тарбагатай. – Алма-Ата: Изд-во АН Казахской ССР, 1962. – 358 с.
- Цвелев Н.Н. Злаки СССР. –Л.: Наука.-1976. – 738 с.
- Цвелев Н.Н. О роде мятлик (*Poa L.*) в СССР // Новости систематики высших растений. Л.: Наука, 1974. – Т. 11. – С. 24-41.
- Цвелев Н.Н. Определитель сосудистых растений Северо-Западной России. – СПб.: Изд-во Санкт-Петербург.госуд. химико-фарм. акад., 2000. – 781 с. ISBN 5-8085-0077-X
- Цвелев Н.Н. Род *Poa L.* // Растения Центральной Азии. Л.: Наука, 1968. – Вып. 4. – С. 130-146.
- Эбель А.Л. Конспект флоры северо-западной части Алтае-Саянской провинции. – Кемерово: КРЭОО «Ирбис», 2012. – 566 с.
- Быков Б.А. Геоботаника. – Алма-Ата: Изд-во АН КазССР, 1957. – 381 с.
- Флора Казахстана. – Алма-Ата: Наука, 1956. – Т.1. – 352 с.
- Олонова М.В. Род *Poa L.* //Флора Сибири. – 1990. – Т. 2. – С. 163-186. ISBN 5-02-028948-5
- Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств. – СПб: Мир и семья, 1995. – 960 с.

References

- Abdulina S.A. (1990) Spisok sosudistykh rastenii Kazakhstana [List of vascular plants of Kazakhstan]. Steka.- 187 p. ISBN 9965-01-189-3
- Artemov I.A. (2001) Vysshie sosudistyie rasteniia [Flora and vegetation of the Katun reserve]. Flora i rastitel'nost' Katun'skogo zapovednika, pp. 142-205, ISBN 5-9340-028-5
- Baitulin I.O., Kotukhov Iu.A. (2011) Flora sosudistykh rastenii flory Kazakhstanskogo Altaia [Flora of vascular plants of flora of the Kazakhstan Altai], 158 p., ISBN 7648-4625-3-6.
- Baitulin I.O., Kotukhov Iu.A., Sinitsyna V.G., Ivashchenko A.A. (1991) Flora khr. Azutau [Flora mountain range Azutau]/ Flora Vostochnogo Kazakhstana, pp.24-194.
- Baitulin I.O., Tsyganov A.P. (1992) Flora khrebtu Tarbagatai. [Flora of Ridge Tarbagatai].– Ust'- Ekobiot'sentr, 75 pp.
- Bykov B.A. (1957) Geobotanika [Geobotany] Izd-vo AN KazSSR, 381 p.
- Cherepanov S.K. Sosudistyie rasteniia Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Vascular plants of Russia and adjacent states] "Mir i sem'ia", 960 p.
- Doron'kin V.M. (2003) Rod *Poa L.* [Genus *Poa L.*]. Flora Sibiri, v. 14, pp. 22-26, ISBN 5-02-03040-4
- Ebel A.L. (2012) Konspekt flory severo-zapadnoi chasti Altae-Saianskoi provintsii [Abstract of flora of a northwest part of the province Altai-Sayansk] KREOO «Irbis», 566 p.
- Flora Kazakhstana (1956) [Flora of Kazakhstan] Nauka, v.1 352p.
- Gamaunova A.P. (1956) Rod *Poa L.* [Genus *Poa L.*]. Flora Kazakhstana, v 1, pp.221-238.
- Goloskokov V.P. (1984) Flora Dzhungarskogo Alatau [Flora of the Dzungarian Ala Tau]. Nauka,- 200 p.
- Grubov V.I. (1982) Opredelitel' sosudistykh rastenii Mongolii [Determinant of vascular plants of Mongolia]. Nauka, 441p.
- Ivashchenko A.A., Kotukhov Iu.A., Utekov K.I. (2013) Flora lesnogo poiasa Chindogatuiskogo gornogo massiva [Flora of a forest belt of the Chindogatuisky massif] Botanicheskie issledovaniia Sibiri i Kazakhstana, v. 19, pp. 99-113.
- Kamelin R.V. (1990) Flora Syrdar'inskogo Karatau [Flora of the Syr Darya Karatau]. Nauka, 146 p ISBN 5-02-026548-9
- Kotukhov Iu. A. (2005) Spisok sosudistykh rastenii Kazakhstanskogo Altaia [List of vascular plants of the Kazakhstan] // Botanicheskie issledovaniia Sibiri i Kazakhstana, v. 11, pp.11-83.
- Krylov P.N. (1928) Flora Zapadnoi Sibiri [Flora of Western Siberia]. Izd-nie Tom'skogo Otdeleniia Russkogo Botanicheskogo Obshchestva, v. 2., 376 p.
- Nobis M., Erst A., Novak A., Shaulo D., Olonova M., Kotukhov Yu., Dogru-Koca A., Kiraly D., Ebel A., Kushunina M., Piwarczyk R., Sukhorukov A., Nobis A., Verloove F., Zaleska-Gatosz Jo., Zare G., Burri Je., Cakovic D., Jedrzejczak E., Jogan N., Klichowska E., Plisko A., Vasjukov A., Werner W., Wolanin M., Wolanin M. Contribution to the flora of Asian and European countries: new national and regional vascular plant records, 6 // Botany letters. – 2017.-Vol.164.1. – P. 23-45 DOI: 10.1080/23818107.20161273134.

- Olonova M.V. (2004) K izucheniiu roda miatlik (*Poa* L.) vo flore Kazakhstana [To studying of a sort a meadow grass (*Poa* L.) in flora of Kazakhstan]. *Botanicheskie issledovaniia Sibiri i Kazakhstana*, vol.3, pp. 114-118.
- Olonova M.V. Rod *Poa* L.(1990)[Genus *Poa*] //Flora Sibiri, v.. 2,pp/ 163-186. ISBN 5-02-028948-5.
- Olonova M.V.(1998) Sistema i konspekt miatlikov (*Poa* L.) Sibiri [System and abstract of meadow grasses (*Poa* L.) Siberia]. Turczaninovi,v.1, pp. 5-19, ISSN 1560-7259.
- Piak A.I. (2003) Petrofity Russkogo Altaia [Petrofity of the Russian Altai]. Izd-vo Tomskogo univer-ta,195 p, ISBN 5-7511-1646-1.
- Revushkin A.S. (1988) Vysokogornaia flora Altaia [Mountain flora of Altai]. Izd-vo Tomskogo univ-ta, 320 p.
- Rozhevits R.Iu.(1934) Rod *Poa* L.[Genus *Poa* L.]. Flora SSSR, T.2, pp. 366-426.
- Sergievskaia L.P. (1961) Flora Zapadnoi Sibiri. [Flora of Western Siberia.].V. XII,pp. 3071- 3255.
- Sokolov A.A. (1974) O rel'efe Vostochnogo Kazakhstana [About a relief of East Kazakhstan]//Pochvy, udobreniia i urozhai v usloviakh Vostochnogo Kazakhstana, pp. 5-57.
- Stepanova E.F. (1962) Rastitel'nost' i flora khrebta Tarbagatai [Vegetation and flora of Ridge Tarbagatai]Izd-vo AN Kazakhskoi SSR,358 pp.
- Takhtadzhan A.L. (1978) Floristicheskie oblasti Zemli [Floristic areas of Earth]. Nauka,248p.
- Tsvelev N.N. (1974) O rode miatlik (*Poa* L.) v SSSR // Novosti sistematiki vysshikh rastenii. L.,v. 11. –pp. 24-41.
- Tsvelev N.N. (1968) Rod *Poa* L. [Plants of Central Asia.]. Rasteniia Tsentral'noi Azii.Nauka,v 4, pp.130-146.
- Tsvelev N.N.(1976) Zlaki SSSR.[Cereals of the USSR].Nauka, 738 p.
- Tsvelev N.N.(2000) Opredelitel' sosudistykh rastenii Severo-Zapadnoi Rossii [Determinant of vascular plants of Northwest Russia]. Izd-vo Sankt-Peterburg.gosud. khimiko-farm. Akad, 781 p., ISBN 5-8085-0077-X.

2-бөлім
БИОТЕХНОЛОГИЯ

Раздел 2
БИОТЕХНОЛОГИЯ

Section 2
BIOTECHNOLOGY

**Шадманова Л.¹, Муканова Г.², Ситпаева Г.³,
Санкайбаева А.⁴, Смаилова М.⁵**

¹PhD-докторантура студенті, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,
Қазақстан, Алматы қ., e-mail:laura_shadmanova@mail.ru,

²биология ғылымдарының кандидаты, зертхана меңгерушісі, e-mail:appleforest_protection@mail.ru

³биология ғылымдарының докторы, бас директор, e-mail:sitpaeva@mail.ru

^{4,5}кіші ғылыми қызметкер, e-mail: anar_52@mail.ru, smailik88k@mail.ru

²⁻⁵Ботаника және фитоинтродукция институты, Қазақстан, Алматы қ.

MALUS SIEVERSII
ЖАҢА СОРТ-КЛОНДАРЫ ЖЕМІСТЕРІНІҢ
АЛМАТЫ Қ. БАС БОТАНИКАЛЫҚ БАҚ ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ
БИОХИМИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ
ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Мақалада жабайы Сиверс алмасы (*Malus sieversii* M. Roem) сорт-клондары жемістерінің биохимиялық және технологиялық зерттеулерінің нәтижелері берілген. *M. Sieversii* аса полиморфты түр, сондықтан олардың табиғи популяцияларын құрайтын көптеген формалардың жемістері биохимиялық көрсеткіштерімен ерекшеленеді. *M. sieversii* жемісінің химиялық құрамының тұраралық өзгергіштігі аз зерттелген. Жұмысымыздың өзектілігі Жоңғар Алатауы популяциясының *M. sieversii* сорт-клондарының жемістеріне биохимиялық және технологиялық талдаудың алғашқы рет жүргізілуінде. Зерттеуіміздің мақсаты Жоңғар Алатауы популяциясының *M. sieversii* жаңа сорт-клондарының Бас ботаникалық бақ жағдайында биохимиялық және технологиялық ерекшелігін анықтау, олардың арасынан селекция мен жеміс өндірісінде пайдалануға болатын сорт-клондарды іріктеп алу болды. Талдауға Жоңғар Алатауы популяциясынан іріктелген *M. sieversii* 10 сорт-клоны алынды. Жемістердің биохимиялық құрамы 2012-2015 жылдар аралығында зерттелді. Талдау жалпы әдістерге сай жүргізілді. Зерттеу барысында %-бен жеміс құрамындағы құрғақ заттар, қанттар, органикалық қышқылдар, суда ерігіш пектиндер, лейкоантоциандар мен Р-белсенді заттар мөлшері анықталды. Зерттелген *M. sieversii* сорт-клондарының көбісі майда және аса қышқыл болды. Төменгі қышқылдықты 2 сорт-клон көрсетті. Сиверс алмасы сорт-клондарынан жоғары қантқышқылдық индексі (ҚҚИ) – 20 тек 1 сорт-клонда анықталды. Қалған сорт-клондардың ҚҚИ-і төмен 2 ден 9 дейін болды. Зерттелген сорт-клондарды салыстырғанда жемістің құрамында қант мөлшері жоғары 14 % дейін 4 сорт-клон; зерттелген жемістердің көбісі құрамында пектиндер санымен; құрамында лейкоантоциандар саны 600мг/100г асатын 2 форма; Р-белсенді заттардың жоғары көрсеткіштерімен 4 сорт-клоны ерекшеленді. Құрғақ заттар талдау жасалған барлық сорт-клондарда жоғары болды. *M. sieversii* сорт-клондарының жемістерін биохимиялық және технологиялық талдау нәтижесінде біз жеміс құрамындағы қоректік және биологиялық активті заттардың жоғарылығын анықтадық. Жемістерінде құнарлы және биологиялық белсенді заттары мол іріктелген Сиверс алмасы сорт-клондары селекция мен тағам өндірісінің бағалы көзі болуы мүмкін.

Түйін сөздер: *Malus sieversii* сорт-клондары, биохимиялық құрамы, биологиялық белсенді заттар, алма жемісі.

Shadmanova L.¹, Mukanova G.², Sitpayeva G.³, Sankaybayeva A.⁴, Smailova M.⁵

¹PhD-student of the Department of biodiversity and bioresources,

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, e-mail:laura_shadmanova@mail.ru

²candidate of biological sciences, head of laboratory, e-mail:appleforest_protection@mail.ru

³doctor of biological sciences, General Director, e-mail: sitpaeva@mail.ru

^{4,5}junior researcher, e-mail:anar_52@mail.ru, smailik88k@mail.ru

²⁻⁵Institute of Botany and Phytointroduction, Kazakhstan, Almaty

Chemical-technological features of *Malus sieversii* clones in the Main Botanical Garden conditions

In this article the date of biochemical and technological quality features of fruits of *Malus sieversii* clones is given. *M. sieversii* differs by high intraspecific diversity in spread area and its fruit biochemical composition. Chemical and technological evaluation, which will be conducted for the first time using new clones of the Dzhungar population, are relevant. The aim of our work was the investigation of biochemical and technological quality features of fruit of *M. sieversii* clones and the selection of the most valuable cultivars for their processing and use in breeding. During our investigation 10 clones of *M. sieversii* selected from different populations of the Dzungarian Alatau were engaged. To study the chemical composition of fruit the generally accepted methods were used. The percentage of dry matter, sugar, organic acids, water-soluble pectin, leucoanthocyanins and P-active substances was determined. The analysis was carried out during the period of 2012 till 2015. Fruits of the researched clones of *M. sieversii* in most cases were small and characterized by a higher acidity, from 1.11 to 1.73 %. Low content of acids was found in 2 clones. Among the *M. sieversii* clones possessing a high sugar-acid index, only 1 clone was outstanding. Among 10 clones of *M. sieversii* 4 of them were outstanding by high sugar content, up to 14%. The leucoanthocyanins' content of the researched clones was from 74 to 651 mg per 100 g. High content of P-active substances was found in 4 clones. Most of the researched clones of *M. sieversii* demonstrated a high level of water-soluble pectin; it was from 1.04 to 2.5%. A high level of dry substance in fruit of the researched plants was noted. As a result of biochemical and technological characteristics of clones of *M. sieversii*, we have determined cultivars containing a high level of nutrients and biological active substances. And it can be used as a valuable source in breeding and product processing.

Key words: *Malus sieversii* clones, chemical composition, biological active substances, apple fruit.

Шадманова Л.¹, Муканова Г.², Ситпаева Г.³, Санкайбаева А.⁴, Смаилова М.⁵

¹студент PhD -докторантуры кафедры биоразнообразия и биоресурсов,
Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы,
e-mail: laura_shadmanova@mail.ru

²кандидат биологических наук, заведующая лабораторией, e-mail: appleforest_protection@mail.ru

³доктор биологических наук, генеральный директор, e-mail: sitpaeva@mail.ru

^{4,5}младший научный сотрудник, e-mail: anar_52@mail.ru, smailik88k@mail.ru

²⁻⁵Институт ботаники и фитоинтродукции, Казахстан, г. Алматы

Биохимические и технологические особенности сортов-клонов *Malus sieversii* в условиях Главного ботанического сада г. Алматы

В статье представлены результаты исследования фитохимической оценки плодового сырья сортов-клонов яблони Сиверса (*Malus sieversii* M. Roem). *M. sieversii* – высокополиморфный вид, плоды форм я. Сиверса из естественных популяций дифференцируются по химическому составу. Актуальность данной работы заключается в том, что химико-технологическая характеристика новых сортов-клонов я. Сиверса джунгарской популяции ранее не изучена. Целью нашей работы было исследование биохимических и технологических показателей качества плодов сортов-клонов яблони Сиверса и выделение наиболее ценных сортов для переработки и использования их в селекции. В исследованиях использовались 10 сортов-клонов я. Сиверса, отобранные из разных популяций Джунгарского Алатау. Для изучения химического состава плодов использовали общепринятые методы. В плодах определялись в % количество сухого вещества, сахара, органических кислот, водорастворимого пектина, лейкоантоцианов и Р-активных веществ. Анализ проводился с 2012 по 2015 гг. Изученные плоды сортов-клонов я. Сиверса в большинстве случаев были мелкими и характеризовались более высокой кислотностью от 1,11 до 1,73 %. Низкое содержание кислот имели 2 сорта-клона. Среди сортов-клонов я. Сиверса с высоким сахарокислотным индексом выделился всего 1 сорт-клон. По высокому содержанию сахаров до 14 % из 10 сортов-клонов **M. Sieversii** отличились 4. Содержание лейкоантоцианов колебалось от 74 до 651 мг/100 г. Высокое содержание Р-активных веществ до 675,56 мг/100 г установлено в трех сортах-клонах. Высоким содержанием водорастворимого пектина от 1,04 до 2,5% в плодах выделяются большинство сортов-клонов. Отмечено высокое содержание сухих веществ в

изученных плодах. В результате биохимической и технологической характеристик сортов-клонов *M. Sieversii* нами выявлены сорта с высоким содержанием питательных и биологически активных веществ, которые могут служить ценным источником для селекции и переработки.

Ключевые слова: сорта-клоны *Malus sieversii*, химический состав, биологически активные вещества, плоды яблони.

Кіріспе

Алма – қоңыржай белдеуде таралған жемісті өсімдіктердің арасындағы көшбасшы. Тағамтануда, балалар тағамына және диеталық мақсатта кең қолданылатын жеміс. Себебі, оны жаңа піскен күйінде, кептірілген, өндірілген азық ретінде жыл бойына тұтынуға болады. Алманың құрамында адсорбенттердің, фенолды заттардың, моноқанттардың болуына байланысты бұл жеміс адам денсаулығы үшін пайдалы. Мәдени сорттардың жемістеріне қарағанда жабайы алма жемістерінің дәруменді белсенділігі біршама жоғары екендігі белгілі (John, 2014: 46). Академик А.Ж. Жанғалиевтің зерттеулері бойынша Қазақстанның табиғи популяцияларынан іріктеліп алынған жабайы Сиверс алмасы (*Malus sieversii* M. Roem) жемістерінің Р-белсенді заттарының мөлшері мәдени сорттарға қарағанда 7 есе артық (Джанғалиев, 1969: 13).

Тұтынушылар әдетте шырынды, жаңа піскен және тәтті жемістерді қалайды. Алайда, жемістің сапасын анықтайтын басқа да факторлар бар, олардың кейбірі ауруларға төзімділігіне жауапты (Jenks and Bebeli, 2011: 127; Lyon, 1993: 177). Мысалы, жалпы фенолдар, яғни Р-белсенді заттар алманың сақталуына және жеміс ағашының ауруға, қолайсыз жағдайлар мен стресске шыдамдылығын арттырады (Otto, 1999: 109; Гудковский, 2005: 100). Төзімді сорттарда Р-белсенді заттар ауруға сезімтал сорттарға қарағанда көп мөлшерде жинақталады. (Shirley, 1996: 278; Dixon and Hewett, 2000a: 155; Usenik, 2004: 137; Treutter, 2005: 581). Қазіргі кезде алмаға байланысты селекциялық бағдарламалар алма жемісінің қатты, құнарлы, емдік және профилактикалық қасиетке ие экологиялық таза өнімдерін алуға бағытталған. Осыған орай, жемістердің тағамдық, дәмдік қасиеттерімен бірге биохимиялық және технологиялық ерекшеліктерін анықтау тағам өнеркәсібі мен ауыл шаруашылығы үшін маңызы зор. Алманың химиялық құрамы әртүрлі факторлар әсерінен өзгеріп отырады. Қазақстанда жанжақты Сиверс алмасын зерттеген ғалым, ака-

демик Жанғалиевтің зерттеулеріне сүйенсек, *M. sieversii* жемістерінің құрамдық көрсеткіші ағаштардың өсу жағдайының әсеріне, коректенуіне, жарыққа, температураға және т.б. сыртқы факторларға тәуелді (Джанғалиев, 1977: 226). Сыртқы орта әсері жағдайында жемістердің көп жағдайда сандық құрамы өзгеріске ұшыраса, жемістердің сапалық құрамы түр мен олардың таксондарына тән систематикалық белгісі болып саналады. Және бұл көрсеткіштер туыс, түр, кейде тұраралық таксондар үшін ерекше болуы мүмкін (Harborne, 1980: 329; Wollenweber and Dietz, 1981: 869).

Біздің зерттеу объектіміз *M. sieversii* аса полиморфты түр (Вавилов, 1965: 9; Джанғалиев, 1977: 110), сондықтан олардың табиғи популяцияларын құрайтын көптеген формалардың жемістері биохимиялық көрсеткіштерімен ерекшеленеді. Көптеген зерттеулер алма жемісінің химиялық құрамын анықтауға бағытталғанымен, *M. Sieversii* жемісінің химиялық құрамының тұраралық өзгергіштігі аз зерттелген. Осыған байланысты, жұмысымыздың өзектілігі Жоңғар Алатауының Пихтовая және Мушабай шатқалдарынан алынған *M. sieversii* сорт-клондарының жемістеріне биохимиялық және технологиялық талдау алғашқы рет жүргізілуінде. Зерттеуіміздің мақсаты Жоңғар Алатауы популяциясының *M. sieversii* жаңа сорт-клондарының Бас ботаникалық бақ жағдайында биохимиялық және технологиялық ерекшелігін анықтау, селекция мен жеміс өндірісінде пайдалануға болатын құрамында биологиялық белсенді заттары жоғары құнды сорт-клондарды іріктеп алу болды.

Зерттеу материалдары мен әдістері

ҚР Бас ботаникалық бағында ҚР ҰҒА академигі А.Ж. Жанғалиевтің басшылығымен Жоңғар және Іле Алатауларының табиғи популяцияларынан іріктеп алған *M. sieversii* сорт-клондарының 1992 жылы құрылған бірігей коллекциялық генофонды орналасқан. Коллекцияны 200 сорт-клон құрайды (Джанғалиев, 2007:

208). Бұл коллекция солтүстіктен оңтүстікке қарай 560 м-ге созылған, және абсолютті биіктігі 877м (солтүстік шекарасы) ден 892м (оңтүстік шекарасы) аралығын алып жатыр. Жабайы жемісті өсімдіктер коллекциялық фонды таулы жазықтықта орналасқан, топырағы ашық және күңгірт-күрең. Климаты шұғыл континентальды.

Зерттеуге Жонғар Алатауының Мұшабай (ТМ-1, ТМ-2, ТМ-5, ТМ-7 сорт-клондар) және Пихтовая (ТП-19, ТП-21, ТП-22, ТП-23, ТП-24, ТП-25 сорт-клондар) шатқалдарынан іріктелген және Бас ботаникалық бақ жағдайына жерсіндірілген Сиверс алмасының (*Malus sieversii* (Ledeb.) M. Roem) 10 сорт-клоны алынды.

Жемістің орта салмағы – теххимиялық таразының көмегімен өлшенді. Шырынның шығуы

$$B = \frac{M_2}{M_1} \times 100$$

формуласымен анықталды.

мұндағы: M_1 – езіндінің салмағы, г; M_2 – шырынның салмағы, г.

Жемістердің биохимиялық құрамы 2012-2015 жылдар аралығында зерттелді. Талдау жалпы әдістерге сай жүргізілді: жемістердің құрғақ заты тұрақты салмаққа дейін кептіру жолымен; суға ерігіш пектиндер мен протопектиндерді карбазолды қолдану әдісімен, моноқанттар және жалпы қанттар мөлшері Феллиннг сұйықтығын түссіздендіру арқылы (Бертран әдістемесі); титрленетін қышқылығын–сілтіні (0.1 н NaOH) пайдалана титрлеу жолымен, шырын шығымын жемісті сығу арқылы (Ермаков, 1972: 456); Р-белсенді заттар (катехиндер, лейкоантоциандар, антоциандар) Л.И. Вигоров модификациясындағы бутил спиртын және ванилин реактивтерін пайдалану арқылы колоримерлік әдіспен анықталды (Вигоров, 1964: 310). Әр талдау объективті бағалану мақсатында 3 рет қайталанды.

Зерттеу нәтижелері және талқылау

Жемістің салмағы – сорттың негізгі сапасы мен тауарлық көрсеткіштері болып табылады. Жемістің белгілі бір межеге дейінгі мөлшерінің өсуі және басқа да сапалық көрсеткіштерінің жақсаруы, яғни өсу деңгейі, дәмі, хош иісі, еттілігінің консистенттілігі, биохимиялық құрамы жеміс салмағына тікелей қатысты. Жемістің үлкендігі тек қана сортқа байланысты емес, сыртқы орта факторларына, ағаштың

жасына, ауа-райы жағдайына, өсу кезеңіне, агротехникалық күтіміне және т.б. биотикалық және абиотикалық факторларға байланысты (Самсонова, 1990:105).

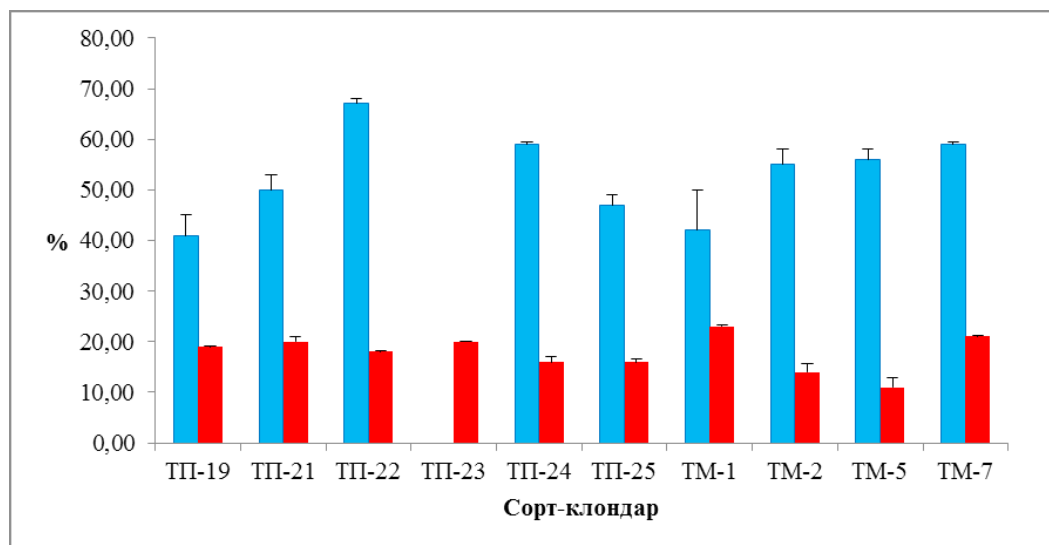
Зерттелген *Malus sieversii* жаңа сорт – клондарының жемістері мөлшеріне қарай келесі топтарға бөлінді: өте майда (16...40 г) – ТМ-7, ТП-24, ТМ-1, ТП-22, ТП-23, ТМ-2, майда (41...70г) – ТМ-5, орташадан төмен (71...110 г) – ТП-19, ТП-21 және массасы орташа (111...150 г) – ТП-25 (Сур.1, 1 кесте). Бұл зерттеулер жеміс-жидек, жаңғақ жемісті өсімдіктердің сорттарын зерттеу Бағдарламасына және әдістемелеріне сәйкес (Лобанов ред., 1973:492) жүргізілді.

Шырын шығымсы. Шырын өндірісіне лайықты алма сорттары іріктеуде алдымен жемістің шырын шығымсына және дәмдік қасиетіне көңіл бөлінеді. Жемістің шырын шығымсы оның тағам өндірісіндегі экономикалық тиімділігін анықтайды. Заманауи шырын өндірістерінде осы көрсеткіштер бірінші орында тұрады. Шырынның орташа көрсеткіші – 51,7% -дан кем болмауы тиіс (Самсонова, 1962: 114).

Зерттелген Сиверс алмасы сорт-клондарының шырын шығымсы төмендегідей болды: 41-50% - ТП-19, ТМ-1, ТП-25, ТП-23, ТП-21 (41, 42, 47, 47, 50% сәйкес), 50-60% жоғары – ТМ-5, ТМ-2, ТП-24, ТМ-7, ТП-22 (50, 55, 59, 59, 67% сәйкес). Сорт-клондардың ішінен шырын шығымсы 60%-дан жоғарғыларын шырын өндірісіне ұсынуға болады (Сурет 1).

Құрғақ заттар. Алма консерв өнімдерін шығаруда құрғақ заттар мөлшерінің маңызы үлкен. Жемістің құрғақ затының салмағының 85-90%-н көмірсулар құрайды (Suni et al., 2000: 1538). Оның өсімдік үшін маңызы зор. Ол биологиялық процестердің энергия көзі және жасушаның құрылымдық материалы болып табылады. Алманың еритін көмірсуының көп мөлшері қант, яғни глюкоза, фруктоза және сахароза (Ackermann, 1992: 1131). Ал, ерімейтін бөлігіне аз қозғалатын полисахаридтер: геммицеллюлозалар, клетчатка, пектинді заттар, кейбір сорттарда крахмалдар (Gibson, 2012: 9; Tao et al., 2009: 413; Кривенцов, 1976: 70) жатады.

Талдаудың нәтижесінде зерттелген жемістерде құрғақ заттар мөлшері келесі сорт-клондарда жоғары, яғни 16-23 % дейін болды: ТМ-1 (23%), ТМ-7 (23%), ТП-23 (21 %), ТП-21 (19%), ТП-22 (17%), ТП-19 (16%), ТП-24 (16%), ТП-25 (16%). Құрғақ заттардың орташа мөлшері 11-14 % дейін ТМ-5 және ТМ-2 сорт-клондарында байқалды (Сурет 1).



1-сурет – Сиверс алма сорт-клондарының құрғақ заттар мөлшері мен шырын шығымы

Қанттар. Қанттар жемістің құрғақ заттарының негізгі компоненті болып табылады. Олар тәтті дәм беріп және басқа заттармен бірге, яғни органикалық қышқылдармен үйлесе отырып жемістің дәмін құрайды. Қанттар- 99% жуық, гексоз-фруктозадан және глюкозадан, сондай-ақ аз мөлшерде сахарозадан құралған (Berüter, 1985: 331). Глюкоза мен фруктозаның сандық қатынастары сортқа және жеміс түрлеріне байланысты. Алма жемісінде фруктозаның мөлшері 50-ден 69% дейін ауытқып тұрады (Седова, 1991: 30). Жабайы алманың ерігіш қанттарының мөлшері мәдени сорттарға қарағанда төмен болады, бұл құрамындағы моноқанттардың аздығымен байланысты. Талдау барысында қанттар мөлшерінің жоғарылығымен 4 сорт-клон ерекшеленді: ТП-25, ТП-23, ТП-19, ТП-21 (11, 12, 13, 14 % сай). Қанттардың орташа мөлшері Сиверс алмасының келесі сорт-клондарында анықталды: ТМ-5, ТМ-2, ТП-24, ТМ-1, ТМ-7, (7,8,8,9,9 % сай). Қанттар мөлшерінің өте төмен көрсеткіші ТП-22 (3%) сорт-клонында байқалды (2-сурет).

Құрғақ заттар мен қанттардың көзі ретінде жоғары көрсеткіштермен ерекшеленген ТП-21, ТП-23, ТП-19 сорт-клондарын селекцияда пайдалануға болады.

Органикалық қышқылдар. Қанттармен қатар органикалық заттар – жеміс құрамының негізгі компоненті. Олар тірі клеткаларға энергия жеткізушілер болып табылады. Кейбір қышқылдар радиоактивті зерттерден қорғаушы қызметін атқарады.

Зерттелген *M. sieversii* сорт-клондарының көбісі майда және аса қышқыл болды. Жалпы органикалық қышқылдардың жоғарылығы 1,11 ден 2,29 % дейін ТМ-2, ТП-24, ТМ-1, ТП-25, ТП-23, ТМ-5, ТП-22 сорт-клондарында байқалды. ТМ-7 (0,49) және ТП-21 (0,71%) сорт-клондары қышқылдықтың төменділігімен ерекшеленді (1-кесте).

Қантқышқылдық индексі. Қанттың қышқылға қатынасы немесе қантқышқылдық индексі (ҚҚИ) жемістің дәмін анықтайды. Қышқылдығы жоғары немесе қант мөлшері төмен болғанда ҚҚИ 10-ға тең. Бұл жағдайда, жемістердің дәмі төмен бағаланады. Әдетте, жоғары дегустациялық бағаны жемістің қантқышқылдық индексі 15 тен 30 дейінгі көрсеткіші алады (Скурихин, 1979: 117).

Сиверс алмасы сорт-клондарынан жоғары қантқышқылдық индексі ТП-21 (20) сорт-клонында анықталды. Қалған сорт-клондардың ҚҚИ-і төмен 2 ден 9 дейін болды: ТМ-5, ТМ-1, ТП-19, ТП-22, ТП-23, ТП-24, ТП-25, ТМ-2, ТМ-7.

Пектиндер. Пектинді заттардың адам тағамында маңыздылығы зор. Алма пектинінің жоғары тағамдық құндылығы, олардың адам ағзасынан ауыр металдарды шығару қабілеттілігі емдік-профилактикалық және қорғаныш қасиеттерімен анықталады. Е.В. Сапожниковтың (Сапожников, 1965: 160) теориясы бойынша алмада пектинді заттар 1,33%, еритін пектиндер 0,81% мөлшерде жинақталады. Кейбір авторлардың мәліметі бойынша алма құрамындағы пектинді заттардың мөлшері әртүрлі (Ермаков, 1972: 312; Запроматов, 1964: 20) болады.

1-кесте – *Malus sieversii* сорт-клондарының 2012-2015 жж. химико-технологиялық көрсеткіштері

<i>Malus sieversii</i> сорт-клондары	Жемістің салмағы, г	Жалпы қанттар, %	Қант қышқылдық индексі	Жалпы қышқылдар, %	Суда ерігіш пектин, %
ТП-19	83,00±4,00	13,0±1,10	7,00	1,73±0,05	1,25±0,21
ТП-21	90,00±4,00	14,0±2,00	20,0	0,71±0,10	1,39±0,08
ТП-22	26,00±1,50	3,00±1,70	2,00	1,60±0,10	1,04±0,25
ТП-23	27,00±1,20	12,0±0,20	9,00	1,30±0,04	0,55±0,33
ТП-24	23,00±1,10	9,00±2,00	8,00	1,18±0,10	1,24±0,27
ТП-25	165,00±12,00	11,0±1,00	9,00	1,25±0,05	1,28±0,33
ТМ-1	24,00±0,80	9,00±0,30	7,00	1,25±0,20	2,50±0,01
ТМ-2	39,00±6,00	9,00±0,60	8,00	1,11±0,20	1,91±0,37
ТМ-5	55,00±4,00	7,00±1,70	5,00	1,40±0,20	2,07±0,25
ТМ-7	18,00±2,20	8,80±0,50	8,00	0,49±0,20	1,11±0,01

Жемістердің суда ерігіш пектиндерінің жоғары мөлшерімен 1,04 тен 2,5 % дейін зерттелген сорт-клондардың көбісі ерекшеленді: ТП-22, ТМ-7, ТП-24, ТП-19, ТП-25, ТП-21, ТМ-2, ТМ-5, ТМ-1 (1-кесте).

Жабайы алма жемісінің суда ерігіш пектиндерінің көп болуы кондитер және жеміс өндірісінде желе, мармелад, джем тәрізді консистенциялы өнімдерді әртүрлі қоспаларсыз жасауға мүмкіндік береді (Скурихин, 1985: 180).

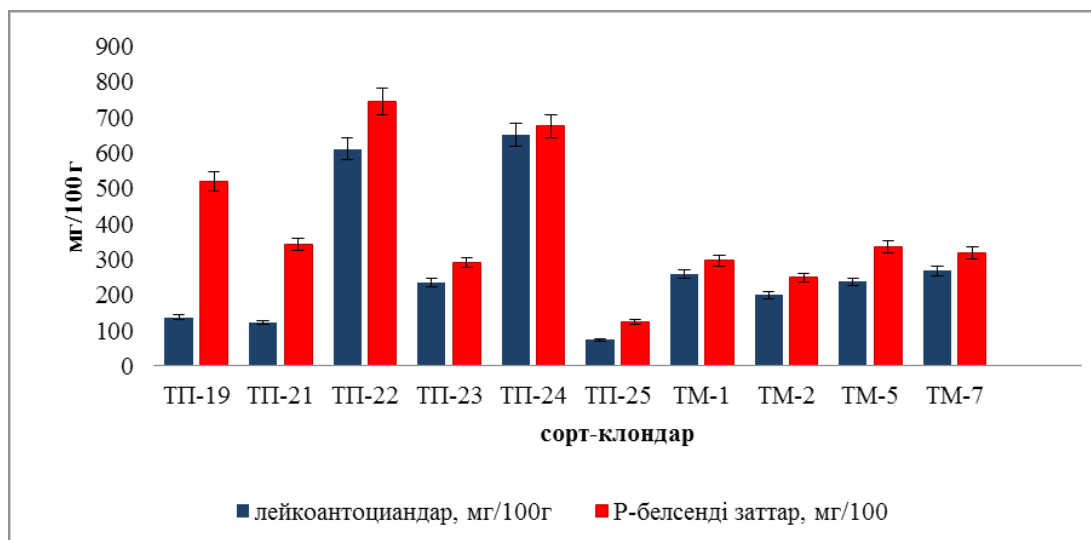
Р-белсенді заттар. Жемісті өсімдіктерден табылған фенолды қосылыстар Р-белсенді дәруменге ие. Сиверс алмасы сорт-клондарының жемістерінде Р-белсенді заттар көп мөлшерде жинақталады. Алманың негізгі Р-белсенді заттарын флавоноидтар құрайды (катехиндер, антоциандар, лейкоантоциандар, флавонолдар). Аталған топтан алма жемісінде негізінен түссіз катехиндер мен лейкоантоциандар кездеседі (Седов, 2011: 300). Біз лейкоантоциандардың және жалпы Р-белсенді заттардың қосынды мөлшерін анықтадық. Лейкоантоциандар өсімдіктердің зат алмасу процестеріне қатысады және тек қор заттары ғана емес, сонымен қатар, жемістердің микроорганизмдерден, жоғары және төмен температуралардан қорғау қасиетіне ие (Дмитриев, 2003: 465). Лейкоантоциандар мөлшерінің жоғарылығы жемістің дәмін ащы етеді. Мұндай жемістерді өнделмеген күйінде жеуге келмейді. Алайда, сидр өндірісіне дәл осындай құрамында лейкоантоциандары көп жемістер пайдаланылады. Олар виноматериалды ашып кетуден сақтап, дайын өнімнің түсін жақсартады. Р-белсенді заттар жеміс ағашының сапасын арттырады.

Зерттелген Сиверс алмасы сорт-клондардың лейкоантоциандары 74 тен 651 мг/100г дейін

ауытқыды. Лейкоантоциандардың жоғары мөлшері 200 ден 651 мг/100г келесі сорт-клондарда жинақталған: ТП-24, ТП-22, ТМ-7, ТМ-1, ТМ-5, ТП-23, ТМ-2 (651, 611, 268, 259, 237, 236, 200 мг/100г сәйкес). Лейкоантоциандардың орташа көрсеткіші 100 ден 200-ге дейін ТП-19, ТП-21 сорт-клондарында байқалды. Лейкоантоциандардың ең төменгі көрсеткіші 74 мг/100г ТП-25 сорт-клонында белгіленді. Р-белсенді заттардың жоғары мөлшерімен (400 ден аса/100 мг) ТП-19, ТП-22, ТП-24 сорт-клондары ерекшеленсе, ең төменгі көрсеткіш ТП-25 сорт-клонында (124,12мг/100г) анықталды (2-сурет).

Қорытынды

Бас ботаникалық бақ жағдайында Сиверс алмасыжаңа сорт-клондарының биохимиялық және технологиялық талдауы жүргізілді. Зерттеуге Жоңғар Алатауының Мұшабай (ТМ-1, ТМ-2, ТМ-5, ТМ-7 сорт-клондар) және Пихтовая (ТП-19, ТП-21, ТП-22, ТП-23, ТП-24, ТП-25 сорт-клондар) шатқалдарынан іріктелген және Бас ботаникалық бақ жағдайына жерсіндірілген Сиверс алмасының (*Malus sieversii* (Ledeb.) M. Roem) 10сорт-клонының жемістері алынды. Талдау жалпы биохимияда қолданатын әдістерге сай жүргізілді (Ермаков, 1972: 456). Зерттеу барысында келесі параметрлер анықталды: зерттеуге алынған жемістердің салмағы мен шырын шығымы, жемістердің құрғақ заты, суға ерігіш пектиндер, моноқанттар және жалпы қанттар, титрленетін қышқылдығы, лейкоантоциандар және жалпы Р-белсенді заттар. Әр талдау объективті бағалану мақсатында 3 рет қайталанды.



2-сурет – Сиверс алма сорт-клондары жемістерінің құрамындағы лейкоантоциандары мен P-белсенді заттарының мөлшері

2012-2015 жылдар аралығында жүргізілген биохимиялық талдаудың нәтижесінде құрамында қоректік және биологиялық белсенді заттары жоғары сорт-клондар анықталды. Зерттеуге алынған сорт-клондардың жемісінің көбісі майда болды және қышқылдығымен ерекшеленді. Төменгі қышқылдықты ТМ-7 мен ТП-21 сорт-клондары көрсетті. Сиверс алмасы сорт-клондарынан жоғары қантқышқылдық индексі(ҚҚИ) ТП-21 (20) сорт-клонында анықталды. Қалған сорт-клондардың ҚҚИ-і төмен 2 ден 9 дейін болды. Құрғақ заттар талдау жасалған барлық сорт-клондарда жоғары болды. Зерттелген сорт-клондарды салыстырғанда жемістің құрамында қант мөлшері ТП-21 (14%), ТП-19 (13%), ТП-23 (12%), ТП-25 (11%) сорт-клондарында жоғары; құрамында пектиндер саны 2% асатын сорт-клондар ТМ-1, ТМ-5 сорт-клондары; құрамында лейкоантоциандар саны 600мг/100г асатын формалар ТП-22 (611мг/100г),

ТП-24 (651мг/100г) сорт-клондары болды. Ал, P-белсенді заттардың жоғары көрсеткіштерімен ТП-19, ТП-22, ТП-24, ТМ-5 сорт-клондары ерекшеленді.

Сонымен қатар, кешенді бағалы биохимиялық көрсеткіштерге ие болған ТП-21, ТП-19, ТП-23 және ТП-25 сорт-клондары ерекше назарға лайық. Олардың құрамы: ТП-21 сорт-клонында – 14% қанттар, 123г/100г лейкоантоциандар, 1,39% пектиндер; ТП-19 сорт-клонында – 13% қанттар, 137мг/100г лейкоантоциандар, 520мг/100г P-белсенді заттар, 1,25% пектиндер; ТП-23 сорт-клонында – 12% қанттар, 236 мг/100г лейкоантоциандар; ТП-25 сорт-клонында – 11% қанттар, 1,28% пектиндер.

Жемістерінде құнарлы және биологиялық белсенді заттары мол іріктелген *M. sieversii* сорт-клондары селекция мен жеміс өндірісінің бағалы көзі болуы мүмкін.

Әдебиеттер

John K.M.M., Enkhtaivan G., Kim J.J., Kim D.H. Metabolic variation and antioxidant potential of *Malus prunifolia* (wild apple) compared with high flavon-3-ol containing fruits (apple, grapes) and beverage (black tea) // Food Chemistry. – 2014. – Vol. 163. – P. 46 – 50.

Джангалиев А.Д. Химико-технологическая характеристика диких яблок. – Алма-Ата, 1969. – С. 13 – 21.

Джангалиев А.Д. Дикая яблоня Казахстана. – Алма-Ата: Наука, 1977. – С. 110 – 226.

Jenks M. A. and Bebeli, P. (Eds.). Breeding for fruit quality. – John Wiley & Sons. – 2011. – P. 173 – 200.

Lyon BG, Robertson JA, Meredith FI. Sensory descriptive analysis of cv. Cresthaven peaches-maturity, ripening, and storage effects //Journal of Food Science. – 1993. – Vol. 58. – P. 171 – 181.

Otto D. Selected phenolic compounds in cultivated plants: Ecologic functions, health implications, and modulation by pesticides // Environ. Health perspect. – 1999. – P. 109-114.

- Гудковский В.А. Стресс плодовых растений / В.А. Гудковский, Н.Я. Каширская, Е.М. Цуканова. – Воронеж: Кварта, 2005. – С. 128 – 136.
- Shirley B.F. Flavonoid biosynthesis: «New» functions for an «old» pathway // *Trands Plant Sci.* – 1996. – Vol. 11. – No 11. – P. 377 – 382.
- Dixon J. and Hewett E.W. Factors affecting apple aroma / flavor volatile concentration: a review. // *New Zealand Journal of Crop and Horticultural Science.* –2000a. – Vol. 28. – P. 155 – 173.
- Usenik V., Mikulic Petkovsek M., Solar A., Stampar F. Flavanols of leaves in relation to apple scab resistance. *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz.* – 2004. – Vol. 111. – P. 137 – 144.
- Treutter D. Significance of flavonoids in plant resistance and enhancement of their biosynthesis. // *Plant Biology.* –2005. – Vol. 7. – P. 581 – 591.
- Harborne J.B. Plants phenolics. In: E.A. Bell and B.V. Charlwood (eds.): *Secondary Plant Products. Encyclopedia of Plant Physiology, New Series.* –1980. – Vol. 8. – P. 329 – 402.
- Wollenweber E. and Diez V.H.. Occurrence and distribution of free flavonoid aglycones in plants. *Phytochemistry.* – 1981. – No. 20. – P. 869 – 932.
- Вавилов Н. И. Центры происхождения культурных растений // *Избранные труды.* 1965. – Т.5. С.9 – 176.
- Джангалиев А.Д. К итогам 60-летних исследований яблоневых лесов Заилийского и Джунгарского Алатау // *Тр. Межд. научной конференции, посвященной 75-летию Института ботаники и фитоинтродукции (12-14 сентября 2007г).* Растительный мир и его охрана. – Алматы, 2007. – С. 208 – 212.
- Ермаков А.И. и др. Методы биохимического исследования растений. – Л.: «Колос», Ленинградское отделение, 1972. – С. 312 – 456.
- Вигоров Л.И. Определение различных форм катехинов в плодах и ягодах // *Труды II Всесоюзного семинара по биологически активным (лечебным) веществам плодов и ягод.* – Свердловск, 1964.– С. 310–322.
- Самсонова А.Н., Ушева В.Б. Фруктовые и овощные соки (Техника и технология). – Москва: Агропром, 1990г. – 287с.
- Программа и методика сортоизучения плодовых, ягодных и орехоплодных культур // Под общей редакцией Г.А. Лобанова. – Мичуринск, 1973. – С. 268 – 275.
- Самсонова А.Н. Производство фруктово-ягодных соков с мякотью.- М.: Пищевая промышленность, 1962. – С. 114 – 120.
- Suni M., Nyman M., Eriksson N-A., Björk L. and Björk I. Carbohydrate composition and content of organic acids in fresh and stored apples. // *J. Sci. Food Agric.* –2000. – Vol. 80. – P. 1538 – 1544.
- Ackermann J., Fischer M., Amadó R. Changes in sugars, acids and amino acids during ripening and storage of apples (cv. Glockenapfel). // *J. Agric. Food Chem.* –1992. – Vol. 40. – P. 1131 – 1134.
- Gibson L.J. The hierarchical structure and mechanics of plant materials. *J. Royal Soc.* – 2012. – P. 1 – 18.
- Tao S., Khanizadeh S., Zhang H. and Zhang S. Anatomy, ultrastructure and lignin distribution of stone cells in two *Pyrus* species. // *Plant Sci.* – 2009. – Vol. 176. – P. 413 – 419.
- Кривенцов В.И. К методике определения сухих веществ в образцах сырой растительной ткани. // В сб. «Труды ГНБС». – 1976.–Т. 69. – С. 70 – 95.
- Berüter J. Sugar accumulation and changes in the activities of related enzymes during development of the apple fruit. // *J. Plant Physiol.* – 1985. – No 121. – P. 331-341.
- Седова З.А. Биологически активные вещества в плодах семечковых культур / З. А. Седова, С. Е. Соколова, М. А. Макаркина // *Садоводство и виноградарство.* – 1991. – № 2. – С. 30–32.
- Скурихин, И.М. Химический состав пищевых продуктов. – М.: Пищевая промышленность, 1979. С. 117 – 247.
- Сапожников Е.В. Пектиновые вещества плодов. – М.: Наука, 1965. – С.160 – 182.
- Запрометов М.Н. Биохимия катехинов. – М.: Наука, 1963.– С. 20 – 25.
- Скурихин И.М., Шатерников В.А. Как правильно питаться. – М.: Агропромиздат, 1985. – С. 180 – 239.
- Седов Е.Н. Селекция и новые сорта яблони / Е.Н. Седов. – Орел: ВНИИСПК, 2011. – С. 300 – 624.
- Дмитриев А.П. Сигнальные молекулы растений для активации защитных реакций в ответ на биотический стресс // *Физиология растений.* – 2003. – Т. 50, – № 4. – С. 465 – 474.

References

- Ackermann J., Fischer M., Amadó R. (1992) Changes in sugars, acids and amino acids during ripening and storage of apples (cv. Glockenapfel). *J. Agric. Food Chem.*, no 40, pp. 1131 – 1134.
- Berüter J. (1985). Sugar accumulation and changes in the activities of related enzymes during development of the apple fruit. *J. Plant Physiol.*, no121, pp. 331 – 341.
- Dixon J. and Hewett E.W.(2000a) Factors affecting apple aroma and flavor volatile concentration: a review. *New Zealand Journal of Crop and Horticultural Science*, no 28, pp. 155 – 173.
- Djanganliev A.D. (1969) Himico-tehnologicheskaja karakteristika dikih jablok [Chemical-technological characteristic of wild apple]. *Alma-Ata*, pp. 13 – 21.
- Djanganliev A.D. (1977) Dikaja jablonja Kazahstana [Wild apple of Kazakstan]. *Alma-Ata: Nauka*, pp. 110 – 226.
- Djanganliev A.D. (2007) K itogam 60-letnih issledovaniji jablonevyh lesov Zailijiskogoi Dzhungarskogo Alatau [The results of 60-year research of apple forests in Ily and Dzhungar Alatau]. *Tr. Mezhd. Nauchnoi konferencii, posvjashhennoi 75-letiu Instituta botaniki i fitointrodukcii (12-14 sentjabrja 2007g.)*. *Rastitel'nyj mir i ego ohrana*. *Almaty*, pp. 208-212.

- Dmitriev A.P. (2003) Signal'nye molekuly rasteniji dlya aktivacii zashhitnyh reakcii v otvet na bioticheski stress [Signaling plant molecules to activate protective responses in response to biotic stress]. *Fiziologija rasteniji*. V. 50, no 4, pp. 465 – 474.
- Ermakov A.I. i dr. (1972) *Metody biohimicheskogo issledovanija rasteniji* [Methods of Plant's biological study], "Kolos", Leningradskoe otdelenie, pp. 312 – 456.
- Gibson L.J. (2012) The hierarchical structure and mechanics of plant materials. *J. Royal Soc.*, pp. 1-18.
- Gudkovskij V.A. (2005) Stress plodovyh rasteniji [Stress of fruit plants]. V.A. Gudkovskij N.J., Kashirskaja E.M. Cukanova. Voronej: Kvarta, pp. 128 – 136.
- Harborne J.B. (1980). Plants phenolics. In: E.A. Bell and B.V. Charlwood (eds.): *Secondary Plant Products. Encyclopedia of Plant Physiology, New Series Vol. 8*. Springer, Berlin-Heidelberg, pp. 329-402.
- Jenks M.A. and Bebeli, P. (Eds.). (2011) *Breeding for fruit quality*. John Wiley & Sons, pp. 173 – 200.
- John K.M.M., Enkhtavain G., Kim J.J., Kim D.H. (2014) Metabolic variation and antioxidant potential of *Malus prunifolia* (wild apple) compared with high flavon-3-ol containing fruits (apple, grapes) and beverage (black tea). *Food Chemistry*, vol. 163, pp. 46 – 50.
- Kriventsov V.I. (1976) K metodike opredelenija suhijh veshhestv v obraztsah syroi rastitel'noi tkani [To the procedure for determining of dry substances in samples of raw plant tissue]. V sb. "Trudy GNBC", no69, pp.70 – 95.
- Lyon B.G, Robertson J.A, Meredith F.I. (1993) Sensory descriptive analysis of cv. Cresthaven peaches-maturity, ripening, and storage effects. *Journal of Food Science*. Vol. 58, pp. 171 – 181.
- Otto D. (1999) Selected phenolic compounds in cultivated plants: Ecologic functions, health implications, and modulation by pesticides. *Environ. Health perspect ed. D. Otto, M. Meier, S. Schlatter, J.Frischknecht*, pp. 109 – 114.
- Programma i metodika sortoizuchenia plodovyh, jagodnyh i orehoplodnyh kul'tur (1973) [Program and methodology of varietal studies of fruit, berry and nut plant cultures]. Pod obshhejredakciej G.A. Lobanova. Michurinsk, pp. 268 – 275.
- Samsonova A.N., Usheva V.B. (1990) *Fruktovye i ovoshhnye soki (Tehnika i tehnologija)* [Fruit and vegetable juices (machinery and technologies)]. Moskva: Agroprom, pp. 287.
- Samsonova A.N. (1962) *Proizvodstvofruktovo-jagodnyh socov s mjacot'ji* [Production of fruit and berry juices with pulp]. Moskva: Pishhevaja promyshlennost', pp. 114 – 120.
- Sapozhnikov E.V. (1965) *Pektinovyeh veshhestva plodov* [The Pectic Substances of Plants]. Moskva: Nauka, pp. 160 – 182.
- Sedova Z.A. (1991) "Biologicheski aktivnye veshhestva v plodah semechcovykh kul'tur [Biological active substances in pome plants]" in *Sadovodstvo i vinogradarstvo*, ed. Z.A. Sedova, S.E. Sokolova, M.A. Makarkina, no 2, pp. 30-32.
- Sedov E.N. (2011) *Selektsia i novye sorta jabloni* [Selection and new varieties of apple trees]. Orel: VNIISPK, pp. 300 – 624.
- Skurihin I.M., Shaternikov V.A. (1985) *Kakpravil'no pitat'sja* [How to eat properly]. Moskva: Agropromizdat, pp. 180 – 239.
- Skurihin I.M. (1979) *Himicheskij sostav pishhevyyh produktov* [Chemical composition of food products.] Moskva: Pishhevaia promyshlennost', pp. 117 – 247.
- Shirley B.F. (1996) Flavonoid biosynthesis: «New» functions for an «old» pathway. *Trands Plant Sci*. Vol. 11, no 11. pp. 377 – 382.
- Suni M., Nyman M., Eriksson N-A., Björk L. and Björk I. (2000) Carbohydrate composition and content of organic acids in fresh and stored apples. *J. Sci. Food Agric*, no 80, pp. 1538 – 1544.
- Tao S., Khanizadeh S., Zhang H. and Zhang S. (2009) Anatomy, ultrastructure and lignin distribution of stone cells in two *Pyrus* species. *Plant Sci*. Vol. 176, pp. 413 – 419.
- Treutter D (2005). Significance of flavonoids in plant resistance and enhancement of their biosynthesis. *Plant Biology*. Vol. 7, pp. 581 – 591.
- Vavilov N.I. (1965) *Tsentry proishojdenija kul'turnykh rasteniji* [Centers of origin of cultivated Plants] *izbrannye trudy*. vol. 5, pp. 9 – 176.
- Vigorov L.I. (1964) *Opredelenie razlichnykh form katehinov v plodakh i jagodakh*. *Trudy II Vsesojuznogo seminaru po biologicheski aktivnym (lechebnym) veshhestvam plodov i jagod*. Sverdlovsk, pp. 310-322.
- Usenik V., Mikulic Petkovsek M., Solar A., Stampar F. (2004) Flavanols of leaves in relation to apple scab resistance. *Zeitschrift-für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*. Vol. 111, pp. 137 – 144.
- Wollenweber E. and Diez V. (1981) Occurrence and distribution of free flavonoid aglycones in plants. *Phytochemistry*. Vol. 20, pp. 869 – 932.
- Zaprometov M. N. (1963) *Biohimija katehinov*. [Biochemistry of catechins]. M., Nauka, pp. 20 – 25.

3-бөлім
**МОЛЕКУЛАЛЫҚ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА**

Раздел 3
**МОЛЕКУЛЯРНАЯ
БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА**

Section 3
**MOLECULAR
BIOLOGY AND GENETICS**

IRSTI 31.27.31; 34.15.23; 34.15.25; 76.03.31; 76.29.49

**Aisina D.¹, Niyazova R.², Atambayeva Sh.³,
Imyanitov E.⁴, Ivashchenko A.⁵**

¹PhD-student, trainee researcher, e-mail: dana.aisina03@gmail.com

²candidate of biological sciences, professor, leading researcher,
e-mail: raygul.niyazova@kaznu.kz

³candidate of biological sciences, docent, leading researcher,
e-mail: shara.atambaeva@kaznu.kz

⁴doctor of medical sciences, professor, member of corr. of RAS, Head of Laboratory
of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Russia, Saint-Petersburg,
e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

⁵doctor of biological sciences, professor, chief researcher, e-mail: a_ivashchenko@mail.ru

^{1,2,3,5}Scientific Research Institute of Biology and Biotechnology Problems,
Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

CHARACTERISTICS OF MIRNA INTERACTION WITH 5'UTR, CDS, 3'UTR MRNA CANDIDATE GENES OF BREAST CANCER SUBTYPES

Different subtypes of breast cancer are distinguished by a set of candidate genes involved in the development of this disease. The expression of many genes is regulated by binding of their mRNA with miRNA, therefore it is required to identify which candidate genes of oncogenesis and in what degree they can interact with miRNA. The purpose of this work was to establish the interaction characteristics of the known 3701 miRNAs with mRNA 92 candidate genes of breast cancer subtypes. 19 genes from 25 candidate genes of the her2 subtype were targets for miRNA. The binding sites of 67 miRNAs were located in 5'UTR, CDS, 3'UTR and the average free energy (ΔG) of miRNA binding with mRNA was equal to $-120,2 \pm -7,6$ kJ/mole, $-123,6 \pm -9,8$ kJ/mole, $-110,4 \pm -9,8$ kJ/mole, respectively. 31 miRNA associations with mRNA, having the free binding energy more than -120 kJ/mole are recommended for the diagnosis of the her2 subtype. 33 genes from 47 candidate genes of the triple-negative subtype were targets for miRNA. The binding sites of 90 miRNAs were located in 5'UTR, CDS, 3'UTR and the average ΔG value of miRNA binding with mRNA was equal to $-123,5 \pm -7,0$ kJ/mole, $-114,1 \pm -7,9$ kJ/mole, $-106,9 \pm -4,9$ kJ/mole, respectively. 36 miRNA associations with mRNA are recommended for the diagnosis of the triple-negative subtype. 14 genes from 20 candidate genes of luminal A and B subtypes were miRNA targets. The binding sites of 86 miRNAs were located in 5'UTR, CDS, 3'UTR and the average ΔG value of miRNA binding with mRNA was equal to $-121,2 \pm -9,5$ kJ/mole, $120,4 \pm -7,8$ kJ/mole, $-118,9 \pm -8,1$ kJ/mole, respectively. 51 miRNA associations with mRNA were recommended for diagnosis of luminal A and B subtypes. In the mRNA of many genes, sites containing two or more miRNA binding sites were identified with arranging of their nucleotide sequences, which reduces the proportion of binding sites in the nucleotide composition in 5'UTR, CDS, and 3'UTR several times. Based on the obtained results, the groups of miRNA and mRNA associations of candidate genes are recommended to develop methods for diagnosis subtypes of breast cancer.

Key words: miRNA, mRNA, subtypes of breast cancer, target genes.

Айсина Д.¹, Ниязова Р.², Атамбаева Ш.³, Имянитов Е.⁴, Иващенко А.⁵

¹PhD-докторантураның студенті, тәжірибе-жинақтаушы, e-mail: dana.aisina03@gmail.com

²биология ғылымдарының кандидаты, профессор, e-mail: raygul.niyazova@kaznu.kz

³биология ғылымдарының кандидаты, доцент, e-mail: shara.atambaeva@kaznu.kz

⁴медицина ғылымдарының докторы, профессор, PFA-ның корреспондент-мүшесі, Н.Н. Петров атындағы онкология ұлттық медициналық-зерттеу орталықтың Ісік өсу биология бөлімінің меңгерушісі, Ресей, Санкт-Петербург қ., e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru, imyanyitov@mail.ru

⁵биология ғылымдарының докторы, профессор, e-mail: a_ivashchenko@mail.ru

^{1,2,3,5}әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің

Биология және биотехнология мәселелерінің ғылыми-зерттеу институты,
Қазақстан, Алматы қ.

miRNA-дың сүт безі қатерлі ісігі субтиптерінің кандидатты гендерінің mRNA-лы 5'UTR, CDS, 3'UTR-мен өзара әрекетінің сипаттамалары

Сүт безі қатерлі ісігінің түрлі субтиптері осы аурудың дамуына қатысатын кандидатты гендер жиынтығымен ерекшеленеді. Көптеген гендердің экспрессиясы олардың mRNA-ның miRNA байланыстыруымен реттеледі, сондықтан онкогенездің кандидатты гендерін және олардың miRNA-мен әрекеттесу дәрежесін анықтау керек. Бұл жұмыстың мақсаты сүт безі қатерлі ісігінің субтиптерінің 92 кандидаты генінің mRNA-мен белгілі 3701 miRNA-ның өзара әрекеттесу сипаттамаларын анықтау болды. 25 кандидатты гендердің ішінде 19 ген miRNA нысаналары болып келді. 67 miRNA-дың байланыстыру сайттары 5'UTR, CDS, 3'UTR және mRNA мен miRNA орташа бос байланысу энергиясы (ΔG) $-120,2 \pm -7,6$ kJ/mole, $-123,6 \pm -9,8$ kJ/mole, $-110,4 \pm -9,8$ kJ/mole тең болды, тиісінше. Her2 субтиптің диагностикасы үшін байланысудың бос энергиясы -120 kJ/mole жоғары, mRNA мен miRNA 31 ассоциациялары ұсынылады. Triple-negative субтиптің 47 кандидатты гендерінен 33 ген miRNA-ның нысаналары болды. 90 miRNA-дың байланыстыру сайттары mRNA-ның 5'UTR, CDS, 3'UTR орналасқан және miRNA мен mRNA байланысуының орташа ΔG мәні $-123,5 \pm -7,0$ kJ/mole, $-114,1 \pm -7,9$ kJ/mole, $-106,9 \pm -4,9$ kJ/mole тең болды, тиісінше. Triple-negative субтипті диагностикалау үшін 36 mRNA мен miRNA ассоциациялары ұсынылады. А және В luminal субтиптерді диагностикалау үшін 20 геннің ішінде 14 ген miRNA нысандары болып келді. 86 miRNA байланыстыру сайттары 5'UTR, CDS, 3'UTR орналасқан және miRNA мен mRNA байланысуының орташа ΔG мәні $-121,2 \pm -9,5$ kJ/mole, $120,4 \pm -7,8$ kJ/mole, $-118,9 \pm -8,1$ kJ/mole тең болды, тиісінше. А және В luminal субтиптерді диагностикалау үшін mRNA мен miRNA 51 ассоциациялары ұсынылады. Көптеген гендердің mRNA-да екі немесе одан да көп miRNA байланыстыру сайттары бар учаскілер анықталған, олардың нуклеотидтік тізбектері қабаттасқан, бұл 5'UTR, CDS және 3'UTR нуклеотидтер құрамында байланыстыру сайттардың үлесін бірнеше ретке дейін азайтады. Алынған нәтижелердің негізінде сүт безі қатерлі ісігінің субтиптерін диагностикалау әдістерін өңдеу үшін кандидатты гендердің mRNA мен miRNA ассоциациялар топтары ұсынылады.

Түйін сөздер: miRNA, mRNA, сүт безінің қатерлі ісігінің субтиптері, нысана гендер.

Айсина Д.¹, Ниязова Р.², Атамбаева Ш.³, Имянитов Е.⁴, Иващенко А.⁵

¹студент PhD-докторантуры, стажер-исследователь, e-mail: dana.aisina03@gmail.com

²кандидат биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, e-mail: raygul.niyazova@kaznu.kz

³кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, e-mail: shara.atambaeva@kaznu.kz

⁴доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий отделом биологии опухолевого роста Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова, Россия, г. Санкт-Петербург, e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru, imyanyitov@mail.ru

⁵доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, e-mail: a_ivashchenko@mail.ru

^{1,2,3,5}Научно-исследовательский институт проблем биологии и биотехнологии
Казахского национального университета имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

Характеристики взаимодействия miRNA с 5'UTR, CDS, 3'UTR mRNA кандидатных генов субтипов рака молочной железы

Различные субтипы рака молочной железы отличаются набором кандидатных генов, участвующих в развитии этого заболевания. Экспрессия многих генов регулируется связыванием их mRNA с miRNA, поэтому требуется выявить, какие кандидатные гены онкогенеза и в какой степени могут взаимодействовать с miRNA. Цель настоящей работы заключалась в установлении характеристик взаимодействия известных 3701 miRNA с mRNA 92 кандидатных генов субтипов рака молочной железы. Из 25 кандидатных генов субтипа her2 мишенями miRNA являлись 19 генов. Сайты связывания 67 miRNA располагались в 5'UTR, CDS, 3'UTR и средняя свободная энергия связывания (ΔG) miRNA с mRNA равнялась $-120,2 \pm -7,6$ kJ/mole, $-123,6 \pm -9,8$ kJ/mole, $-110,4 \pm -9,8$ kJ/mole, соответственно. Для диагностики субтипа her2 рекомендованы 31

ассоциация miRNA с mRNA, имеющие свободную энергию взаимодействия более -120 kJ/mole. Из 47 кандидатных генов субтипа triple-negative мишенями miRNA являлись 33 гена. Сайты связывания 90 miRNA располагались в 5'UTR, CDS, 3'UTR и средняя величина ΔG связывания miRNA с mRNA равнялась $-123,5 \pm -7,0$ kJ/mole, $-114,1 \pm -7,9$ kJ/mole, $-106,9 \pm -4,9$ kJ/mole, соответственно. Для диагностики субтипа triple-negative рекомендованы 36 ассоциаций miRNA с mRNA. Из 20 кандидатных генов субтипов luminal A и B мишенями miRNA являлись 14 генов. Сайты связывания 86 miRNA располагались в 5'UTR, CDS, 3'UTR и средняя величина ΔG связывания miRNA с mRNA равнялась $-121,2 \pm -9,5$ kJ/mole, $120,4 \pm -7,8$ kJ/mole, $-118,9 \pm -8,1$ kJ/mole, соответственно. Для диагностики субтипов luminal A и B рекомендованы 51 ассоциация miRNA с mRNA. В mRNA многих генов выявлены участки, содержащие два и более сайтов связывания miRNA с наложением их нуклеотидных последовательностей, что в несколько раз уменьшает долю сайтов связывания в составе нуклеотидов в 5'UTR, CDS и 3'UTR. На основе полученных результатов рекомендуются группы ассоциаций miRNA и mRNA кандидатных генов для разработки методов диагностики субтипов рака молочной железы.

Ключевые слова: miRNA, mRNA, субтипы рака молочной железы, гены-мишени.

Introduction

In recent years, molecular markers have been actively searched for the diagnosis of breast cancer (Banin Hirata, 2014: 513158; Chistiakov, 2016: 107-121; Donepudi, 2014: 506-11; Healy, 2012: 2215-22; Hsieh, 2015: 494-509). Different subtypes of breast cancer are distinguished by a set of candidate genes participating in the development of the disease (Barba, 2017: 101; Ergün, 2015: 497-505; Fasching, 2018: JCO2D17772285; Feldinger, 2014: 6633-46; Jin, 2015: 1594-6D2; Leccia, 2014: 213; Ray, 2015: 224-34). These candidate genes may be targets for miRNA (mRNA-inhibiting RNA) that regulate their expression. In the process of oncogenesis, the concentration of miRNA is changed, which is usually interpreted as a cause, as a consequence of the disease (Chakraborty, 2016: 13039-13048; Hamam, 2016: 25997; Pastrello, 2010: 2124-6; Zhang, 2014: 950-8). However, the correlation between changes in the expression of gene and miRNA is not proof that these genes are targets of these miRNAs (Atambaeva, 2017: 428; Ivashchenko, 2014: e8; Ivashchenko, 2014: e11). It is impossible to experimentally identify how a well-known miRNA can interact with more than 20,000 genes and their isoforms. Therefore, it is required with the help of computational technologies to predict the target genes of certain miRNAs and then to test them experimentally. The purpose of this work is to establish the characteristics of the interaction of new miRNAs not included in the MirBase with mRNA of candidate genes involved in the development of different subtypes of breast cancer. Candidate genes are divided into groups that include candidate genes of only one subtype. This will reveal specific associations of miRNA and target genes on the basis of which it is possible to

develop methods for early noninvasive diagnosis of selected subtypes of breast cancer.

Materials and methods

The nucleotide sequences of candidate genes of the BC subtypes were downloaded from GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). 3701 miRNA were taken from the publication of Londin E. et al. (Londin, 2015: 1106-1115). The miRNAs binding sites in 5'-untranslated regions (5'UTRs), coding domain sequences (CDSs) and 3'-untranslated regions (3'UTRs) of several genes were predicted using the MirTarget program (Ivashchenko, 2016: 237-240). This program defines the following features of binding: a) the origin of the initiation of miRNA binding to mRNAs; b) the localization of miRNA binding sites in the 5'UTRs, CDSs and the 3'UTRs of the mRNAs; c) the free energy of hybridization (ΔG , kJ/mole); and d) the schemes of nucleotide interactions between the miRNAs and the mRNAs. The ratio $\Delta G/\Delta G_m$ (%) was determined for each site (ΔG_m equals the free energy of miRNA binding with its perfect complementary nucleotide sequence). The miRNA binding sites located on the mRNAs had $\Delta G/\Delta G_m$ ratios of 90% or more. The program identifies the positions of the binding sites on the mRNA, beginning from the first nucleotide of the mRNA's 5'UTR. The MirTarget program found hydrogen bonds between adenine (A) and uracil (U), guanine (G) and cytosine (C), G and U, and A and C. The distances between A and C were equal to those between G and C, A and U, and G and U (Kool, 2001: 1-22; Leontis, 2002: 3497-3531). The numbers of hydrogen bonds in the G-C, A-U, G-U and A-C interactions were found to be 3, 2, 1 and 1, respectively. Table 1 shows sources of information on candidate genes of breast cancer subtypes.

Table 1 – List of the candidate genes of breast cancer subtypes

<p>Subtype Her2</p> <p><i>ADAM10</i> (doi: 10.1038/s41598-016-0013-4.); <i>ADAM17</i> (doi: 10.1016/j.acthis.2011.03.009); <i>AURKA</i> (doi: 10.1038/s41523-017-0049-z); <i>BRCA2</i> (doi: 10.1155/2016/5718104); <i>BRIP1(BRIP)</i> (doi: 10.18632/oncotarget.7027); <i>CCNE2</i> (doi: 10.1371/journal.pone.0031422.); <i>CDK2</i> (doi: 10.1093/annonc/mdr340.); <i>CDK4</i> (doi: 10.2147/BCTT.S150540.); <i>CDK6</i> (doi: 10.2147/BCTT.S150540); <i>EPO</i> (doi: 10.5114/aoms.2016.62723.); <i>EPOR</i> (doi: 10.1007/s10549-012-2316-x); <i>ERBB3 (HER3)</i> (doi: 10.18632/oncotarget.22027); <i>FKBPL (FKBP4)</i> (doi: 10.1038/s41523-017-0049-z.); <i>H2AFX (H2AX)</i> (doi: 10.18632/oncotarget.2259); <i>LIN28B</i> (doi: 10.1089/cbr.2014.1610.); <i>MAPK3 (ERK1)</i> (doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.001); <i>MAZ</i> (doi: 10.1371/journal.pone.0026122); <i>NISCH</i> (doi: 10.1016/j.artmed.2016.10.003); <i>PAEP (GD)</i> (doi: 10.1007/s10549-010-1065-y.); <i>PARP1 (PARP)</i> (doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.06.006.); <i>PCNA</i> (doi: 10.1634/theoncologist.2013-0163.); <i>RAD21</i> (DOI: 10.1186/bcr3176); <i>RASSF1</i> (DOI: 10.18632/oncotarget.4062); <i>TIMP3</i> (doi: 10.1016/j.humphath.2011.12.022); <i>TNF</i> (doi: 10.17219/acem/62120.).</p>
<p>Subtype Triple-negative (basal-like)</p> <p><i>ANXA3</i> (doi: 10.1016/j.clbc.2017.11.009.); <i>ARHGAP19</i> (doi: 10.1186/bcr2867.); <i>ASAH1 (AC)</i> (DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-1109); <i>ATG4D</i> (doi: 10.1038/emboj.2011.331.); <i>ATM</i> (doi: 10.1007/s40262-017-0587-4); <i>AXL</i> (doi: 10.1155/2017/1686525); <i>BIRC5</i> (doi:10.1186/1756-9966-31-58); <i>CBL</i> (doi:10.1073/pnas.1300873110); <i>CD44</i> (doi:10.1093/protein/gzx063); <i>CDC25C</i> (doi:10.1038/onc.2010.510.); <i>CEACAM5 (CEA)</i> (doi:10.1016/j.cca.2017.04.023); <i>CLDN1</i> (doi:10.1186/1471-2407-13-268.); <i>CYP19A1</i> (DOI:10.1016/j.jsbmb.2005.04.028); <i>DRAM1</i> (doi: 10.1016/j.febslet.2012.12.027.); <i>ERBB3</i> (doi: 10.18632/oncotarget.13284); <i>F2RL1 (PAR2)</i> (doi: 10.1002/cmde.201700640); <i>FGFR2</i> (doi: 10.1007/s00428-016-1950-9); <i>FH</i> (doi: 10.2147/OTT.S101677.); <i>FNI</i> (doi: 10.1016/j.jprot.2016.07.033.); <i>IAPP (IAP)</i> (doi: 10.18632/oncotarget.20227); <i>IL11</i> (doi: 10.1371/journal.pone.0037361); <i>JHDM1D(KDM7A)</i> (doi: 10.1002/ijc.27629); <i>LAMC1</i> (doi: 10.1016/j.molonc.2012.03.003); <i>LAMTOR5 (HBIXP)</i> (doi: 10.1002/ijc.28154.); <i>LASP1</i> (doi: 10.1186/1756-9966-31-58); <i>LEPR</i> (doi: 10.1016/j.stemcr.2017.11.010.); <i>LINC01554 (FIS)</i> (doi: 10.1186/bcr3588.); <i>MAGEA10 (A10)</i> (doi: 10.1016/j.acthis.2014.01.003); <i>MIDI1</i> (doi: 10.1016/j.ajpath.2013.02.046); <i>MMP2</i> (doi: 10.1038/srep28623); <i>MSN</i> (doi: 10.1186/bcr2867); <i>MTCH2</i> (doi: 10.1016/j.ajpath.2013.02.046.); <i>MYL9</i> (doi: 10.1002/ijc.27629); <i>NTRK2</i> (doi: 10.1186/bcr2867.); <i>PARP1</i> (doi: 10.1016/j.yexcr.2017.12.032.); <i>PFNI</i> (doi: 10.1080/15384101.2017.1346759); <i>PRKCE</i> (doi: 10.1038/onc.2013.91); <i>PRRT2 (PKC)</i> (doi: 10.1002/cmde.201700640); <i>PTGS2</i> (doi: 10.1073/pnas.1709119114); <i>RAB5A</i> (doi: 10.3390/ijms17040443.); <i>RPSA (SA)</i> (doi: 10.1073/pnas.1005978107); <i>RUNX1</i> (doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.032); <i>SERPINE1 (PAII)</i> (doi: 10.1186/1471-2407-13-268); <i>SFN</i> (doi: 10.1073/pnas.1315022110); <i>STMN1</i> (doi: 10.3892/ijo.2017.4085); <i>TBP</i> (doi: 10.1002/ijc.28154); <i>TLR-4</i> (doi: 10.1002/ijc.27629.).</p>
<p>Subtype Luminal A and B</p> <p><i>AKT3</i> (doi: 10.1002/gcc.22279.); <i>ANGPTL4</i> (doi: 10.1038/ncb2672.); <i>EZHI</i> (doi: 10.1371/journal.pgen.1002751); <i>FOXA1</i> (doi: 10.1038/modpathol.2017.107); <i>GTF2IRD1</i> (doi: 10.2353/ajpath.2010.090837); <i>HMG2A</i> (doi: 10.1371/journal.pgen.1002751); <i>ITGA6</i> (doi: 10.1038/ncb2672.); <i>ITGB1</i> (doi: 10.1080/15548627.2016.1213928); <i>JAK1</i> (doi: 10.1371/journal.pgen.1002751); <i>LOX</i> (doi: 10.3390/ijms18122775.); <i>MAPT</i> (doi: 10.1007/s00428-012-1357-1); <i>MCM7</i> (doi: 10.1371/journal.pgen.1002751); <i>NAT1</i> (doi: 10.1007/s10549-016-3741-z.); <i>PONI (ESA)</i> (doi: 10.1186/1476-4598-13-213); <i>POSTN (PN)</i> (doi: 10.1186/1471-2407-12-216); <i>SMAD3</i> (doi: 10.1074/jbc.M113.506535); <i>SOX4</i> (doi: 10.1371/journal.pgen.1002751); <i>TGFBI (TGFB)</i> (doi: 10.1038/ncb2672); <i>TNC (GP)</i> (doi: 10.2147/IJN.S56070.); <i>TP63</i> (doi: 10.1186/s13058-015-0607-y.).</p>

Results and Discussion

The interaction of miRNA with mRNA candidate genes subtype her2

Table 2 – Characteristics of miRNAs interaction in the 5'UTR mRNA of BC subtype her2

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>ADAM10</i>	miR-19-43936-3p (ID01772)	134	-108	93	22
	miR-9-26506-3p (ID03238)	165	-117	95	22
	miR-5-15733-3p (ID02761)	416	-132	89	24
	miR-1-2047-5p (MIR12047)	420	-113	90	22
<i>BRCA2</i>	miR-19-42224-5p (ID01563)	25	-115	93	21
<i>BRIP1</i>	miR-18-39953-5p (ID01508)	7	-129	90	23
<i>CDK6</i>	miR-17-21769-5p (ID01415)	261	-106	91	21

Continuation of table 2

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>EPOR</i>	miR-19-39380-3p (ID01633)	77	-108	91	21
	miR-19-42218-3p (ID01599)	79	-119	89	23
	miR-19-41131-3p (ID01626)	80	-129	90	23
<i>EPO</i>	miR-12-31979-3p (ID00752)	12	-121	89	23
<i>ERBB3</i>	miR-1-163-3p (MIR1163)	114	-113	93	21
<i>MAPK3</i>	miR-17-36936-3p (ID01422)	84	-113	90	22
<i>MAZ</i>	miR-15-39164-3p (ID00968)	16	-117	93	20
	miR-18-41189-3p (ID01476)	16	-134	91	23
	miR-11-29998-3p (ID00620)	27	-127	91	23
	miR-14-31624-3p (ID00915)	112	-127	88	24
	miR-7-12728-5p (ID02979)	114	-121	92	22
<i>NISCH</i>	miR-X-48174-3p (ID03445)	31	-125	88	24
	miR-19-43644-3p (ID01560)	38	-123	89	23
	miR-8-21978-5p (ID03119)	41	-125	88	24
<i>RAD21</i>	miR-1-3919-5p (ID00264)	180	-121	88	24
<i>TIMP3</i>	miR-6-17519-3p (ID02903)	1102	-121	90	22

23 miRNAs were bound in the 5'UTR mRNAs of 12 target genes (Table 2). mRNA of *ADAM10*, *MAZ* and *NISCH* genes (Jin, 2013: 2884-96; Madoux, 2016: 11; Peurala, 2011: e26122) contained two miRNA binding sites, nucleotide sequences of which overlapped. Three binding sites of miR-19-39380-3p, miR-19-42218-3p and miR-19-41131-3p comprised a 26 nt cluster located from 77 nt to 103 nt in the 5'UTR mRNA of *EPOR* gene. Without overlapping sites, their length would be 67 nt, which is half of the 5'UTR site equal to 135 nt. Consequently, the compacting of miRNA binding sites is useful in reducing the proportion of binding sites in the 5'UTR mRNA of *EPOR* gene.

In mRNA of *MAZ* gene the binding sites of miR-15-39164-3p, miR-18-41189-3p, miR-11-29998-3p were located in a cluster with length of 34 nt from 16 nt to 50 nt. The total length of the three miRNA is equal to 66 nt, which would occupy an essential part of the 5'UTR equal to 168 nt.

The average free energy of binding miRNA to mRNA in the site of 5'UTR of all mRNA is equal to $-120,2 \pm 7,6$ kJ/mole. Therefore, the number of associations of miRNA with mRNA, having free binding energy more than -120 kJ/mole are equal to 13. All of them can serve as biomarkers in the development of methods for early diagnosis of the subtype her2.

mRNA of eight genes were targeted by 26 miRNAs (Table 2). mRNA of *MAPK3* and *NISCH* genes had two binding sites of miRNA with overlaying of nucleotide sequences. The *MAZ* gene was targeted by 15 miRNAs, whose binding sites were located in four clusters. The first cluster included binding sites of miR-5-17008-3p and miR-4-12861-5p. The second cluster with the length of 74 nt is located from 457 nt to 530 nt. The total length of all binding sites of miRNAs of this cluster is 260 nt, which requires their compaction, since, as a rule, in the CDS, all nucleotides participate in the coding of functionally important amino acids.

Table 3 – Characteristics of miRNAs interaction in the CDS mRNA of BC subtype her2

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>CDK2</i>	miR-1-83-3p(MIR183)	906	-110	90	22
<i>EPO</i>	miR-3-8171-3p(ID02345)	741	-110	93	22
<i>FKBP1</i>	miR-3-4734-5p(ID02318)	769	-115	89	23

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>MAPK3</i>	miR-1-2802-3p(ID00149)	1144	-117	93	22
	miR-19-42375-3p(ID01748)	1144	-110	91	21
<i>MAZ</i>	miR-5-17008-3p(ID02623)	363	-125	89	23
	miR-4-12861-5p(ID02460)	372	-119	92	22
	miR-3-8100-5p(ID02294) (3)	457 ÷ 469	-134 ÷ -138	91 ÷ 94	24
	miR-7-16350-5p(ID02986)	459	-119	93	21
	miR-2-6809-5p(ID01819)	461	-125	87	25
	miR-2-3313-3p(ID01804) (2)	464 ÷ 467	-140	88	25
	miR-20-43381-5p(ID02064)	489	-121	92	21
	miR-4-11923-3p(ID02538)	489	-125	94	22
	mir-1-2121-3p(ID00296)	500	-138	88	25
	miR-19-33623-3p(ID01641)	506	-132	89	24
	miR-19-33623-3p(ID01641)	608	-134	90	24
	miR-19-41914-3p(ID01705)	608	-117	92	21
	miR-3-7886-3p(ID02344)	671	-129	90	24
	miR-19-43065-3p(ID01768)	893	-113	90	22
	miR-2-7331-5p(ID01911)	900	-123	89	23
	miR-13-35476-3p(ID00849)	901	-125	97	22
	<i>NISCH</i>	miR-3-7979-3p(ID02290)	1474	-93	92
miR-12-32603-3p(ID00777)		2045	-117	93	23
miR-9-26506-3p(ID03238)		2055	-113	91	22
miR-17-36936-3p(ID01422)		2120	-115	92	22
<i>PARP1</i>	miR-19-36095-3p(ID01616)	1275	-119	90	23
<i>TNF</i>	miR-20-42898-3p(ID02050)	230	-121	92	23

The third cluster consisted of miR-19-33623-3p, miR-19-41914-3p binding sites with the length of 24 nt. The fourth cluster with the length of 31 nt included binding sites for three miRNAs from 893 nt to 923 nt. All binding sites for miRNAs interacted with mRNA gene have a total length of 440 nt, which is about 30% of the total CDS length. Clustered binding sites for miRNA occupy only 12% of the CDS length. The *MAZ* gene is the

most vulnerable target for miRNA, so its expression should be monitored as a matter of priority.

The average free energy of miRNA binding in the CDS mRNA of all target genes was equal to $-123,6 \pm -9,8$ kJ/mole. 13 from 26 miRNAs had free binding energy more than -120 kJ/mole, which gives the reason to use their associations with the corresponding target genes as biomarkers for the development of the subtype her2.

Table 4 – Characteristics of miRNAs interaction in the 3'UTR mRNA of BC subtype her2

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>ADAM17</i>	miR-7-20036-5p(ID02997)	3449	-113	93	22
<i>BRC42</i>	miR-1-356-5p(MIR1356)	10722	-102	91	21
	miR-5-18072-3p(ID02744)	10738	-104	92	22
	miR-22-45335-5p(ID02199)	10821	-113	90	23

Continuation of table 4

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>BRIP1</i>	miR-6-19858-3p(ID02880)	4481	-110	93	22
	miR-1-735-3p(ID00162)	6417	-102	92	22
	miR-X-45975-5p(ID03437)	6689	-96	92	22
	miR-2-4826-5p(ID01836)	6811	-113	90	23
<i>CDK6</i>	miR-9-24961-3p(ID03264)	1678	-98	90	22
	miR-10-29282-3p(ID00436) (9)	1896 ÷ 1920	-104 ÷ -106	89 ÷ 91	23
	miR-15-36862-3p(ID01030) (7)	1900 ÷ 1918	-108 ÷ -115	89 ÷ 95	23
	miR-4-13015-5p(ID02513)	1901	-102	91	22
	miR-9-9900-3p(ID03284)	3041	-102	94	20
	miR-8-23986-3p(ID03163)	7773	-127	88	24
<i>H2AFX</i>	miR-20-45152-5p(ID02052)	506	-136	91	24
	miR-1-3919-5p(ID00264)	632	-123	89	24
	miR-16-33136-3p(ID01069)	827	-123	91	22
	miR-17-37169-3p(ID01440)	834	-110	96	18
	miR-7-20437-5p(ID03031)	970	-115	89	23
<i>LIN28B</i>	miR-19-38260-3p(ID01654)	3909	-113	90	22
<i>MAPK3</i>	miR-5-14412-5p(ID02712)	1789	-115	90	23
<i>MAZ</i>	miR-X-48174-3p(ID03445)	2072	-127	90	24

In the 3'UTR mRNA of *BRCA2* and *H2AFX* genes, two miRNA binding sites were identified with overlapping of nucleotide sequences (Table 4). The gene *CDK6* (Johnson, 2016: 4829-35) was the target for six miRNAs. Nine binding sites of miR-10-29282-3p, seven binding sites of miR-15-36862-3p and one miR-4-13015-5p binding site formed a cluster from 1896 nt to 1943nt with the length of 47 nt. The total length of all 17 binding sites was equal to 390 nt, which is 3.8% of the total length of the 3'UTR mRNA of *CDK6* gene of 10219 nt. Compacting the sites of miRNA binding is difficult to explain only by saving the length of 3'UTR. Apparently, there are other reasons for compacting the binding sites. For example, the binding of a one RISC to miRNA does not allow other miRNAs to communicate with their site, and if this miRNA is a signal of the host gene, the *CDK6* gene does not perceive this signal. That is, there is competition between different miRNAs for the binding site and for the ability to regulate the expression of the target gene.

The average value of the free energy of binding of all miRNAs with mRNA in 3'UTR was equal to -110.4 ± -9.8 kJ / mole. Five miRNAs from 22 miRNAs were bound with the mRNA of the corresponding target genes with free binding energy

more than -120 kJ/mole (Table 3). Associations of these miRNAs with their target genes are recommended to be used as markers for diagnosis of the subtype her2. miR-10-29282-3p and miR-15-36862-3p, having nine and seven binding sites, respectively, in the mRNA of *CDK6* target gene, are also recommended as markers for early diagnosis because an increase in the number of miRNAs binding sites contributes to an increase in the likelihood of their detection. Only miR-20-45152-5p interacted with mRNA of *H2AFX* gene with ΔG more than -130 kJ/mole.

Table 5 shows the interaction patterns of some miRNAs with different mRNA regions (5'UTR, CDS, 3'UTR) of the candidate genes of subtype her2 of breast cancer. These data demonstrate the advantages of our MirTarget program before the programs used in many studies. The disadvantage of these programs is the search for binding sites only over the site of the miRNA called the "seed" of 7-9 nucleotides located at the 5'-end of the miR. Therefore, these programs predict many false positive binding sites. The MirTarget program calculates the complementarity of the miRNA nucleotides with mRNA over the entire length of their interaction and such errors are excluded.

Table 5 – Schemes of miRNA binding sites with mRNA of candidate gene's of BC subtype her2

<i>BRCA2</i> ; miR-5-18072-3p; 3'UTR; 10738; -104; 92 5' -AGCUCGGUGGCUCAUGCCUGUA-3' 3' -UUGAGUCACCGAGUAUGGAUUAU-5'	<i>BRCA2</i> ; miR-1-356-5p; 3'UTR; 10723; -102; 91 5' -AAACAUCUUUGGCUGAGCUCG-3' 3' -UUUGUAAAACCGGCCCGAGC-5'
<i>CDK6</i> ; miR-10-29282-3p; 3'UTR; 1920; -106; 91 5' -GUGUGUGUGUGUGUGUGUGUGUA-3' 3' -CACACACGCAUUAUACACACAU-5'	<i>CDK6</i> ; miR-17-21769-5p; 5'UTR; 261; -106; 91 5' -GGCGGCGGCGGCGGCGACUCU-3' 3' -CUGUCGUCGCCGUCGUUGAGA-5'
<i>ERBB3</i> ; miR-1-163-3p; 5'UTR; 115; -110; 91 5' -CCCGGACUCCGGCUCGCGCUC-3' 3' -GAGUCCGAGGCCGAGGCUGAG-5'	<i>MAZ</i> ; miR-7-12728-5p; 5'UTR; 114; -121; 92 5' -CGGCCCGCGCCCCGGCCCCCG-3' 3' -GCUGGACGCGGGGUCGGGGGA-5'
<i>EPOR</i> ; miR-5-16562-3p; CDS; 173; -119; 88 5' -GCUCCUUUGUCUCCUGCUCGUCG-3' 3' -CGAGGGAGAGAGAGGACGACCGAC-5'	<i>MAZ</i> ; miR-1-2121-3p; CDS; 615; -134; 85 5' -CGGCCCGCGCCCCGGCCCCCG-3' 3' -GCUGGACGCGGGGUCGGGGGA-5'
Note: Gene; miRNA; the beginning of binding site; the miRNA region; the free energy change (ΔG , kJ/mole); the $\Delta G/\Delta G_m$ (%); length of miRNA (nt). In bold type highlighted the "seed" nucleotides.	

The interaction of miRNA with mRNA candidate genes subtype triple-negative

Table 6 – Characteristics of miRNA interaction in the 5'UTR mRNA of BC subtype triple-negative

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>ANXA3</i>	miR-6-17875-3p(ID02846)	132	-117	90	23
<i>AXL</i>	miR-17-40012-5p(ID01321)	131	-115	93	21
<i>BIRC5</i>	miR-16-35004-5p(ID01145)	110	-125	89	23
	miR-16-36548-3p(ID01145)	110	-125	89	23
<i>CBL</i>	miR-9-20317-3p(ID03332) (4)	16 ÷ 25	-134 ÷ -140	90 ÷ 94	24
	miR-17-39416-3p(ID01310) (4)	17 ÷ 26	-121	92	22
	miR-5-15733-3p(ID02761)	28	-138	93	24
	miR-1-1819-3p(ID00278)	32	-125	91	23
	miR-3-9439-3p(ID02430)	34	-110	98	18
<i>CD44</i>	miR-16-40163-5p(ID01213)	129	-121	90	23
	miR-6-7754-5p(ID02860)	376	-113	91	21
<i>ERBB3</i>	miR-1-163-3p(MIR1163)	114	-113	93	21
<i>FGFR2</i>	miR-7-21139-3p(ID03047)	48	-132	89	24
	miR-19-34067-3p(ID01542)	60	-123	92	23
	miR-1-2228-3p(MIR12228)	152	-125	89	24
<i>FNI</i>	miR-19-43437-5p(ID01723)	109	-115	90	23
<i>IL11</i>	miR-2-4531-3p(ID01869)	384	-106	91	21
<i>LAMC1</i>	miR-19-43342-3p(ID01667)	51	-119	90	22
	miR-10-13655-3p(ID00457)	115	-123	91	22
<i>LASPI</i>	miR-16-36476-5p(ID01071)	68	-119	90	22
	miR-5-16438-3p(ID02653)	206	-119	90	22

Continuation of table 4

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>MMP2</i>	miR-1-1819-3p(ID00278)	110	-123	89	23
	miR-17-39416-3p(ID01310)	113	-121	92	22
	miR-7-20203-3p(ID03037)	115	-121	90	22
	miR-9-27797-5p(ID03345)	124	-127	90	24
	miR-9-24743-3p(ID03368)	125	-117	89	23
	miR-2-6328-5p(ID02014)	264	-117	89	23
<i>MTCH2</i>	miR-5-15926-3p(ID02660)	74	-123	94	22
<i>NTRK2</i>	miR-17-39416-3p(ID01310)	61	-125	95	22
	miR-5-15564-3p(ID02611)	65	-127	92	22
	miR-10-13940-3p(ID00332)	171	-110	96	18
<i>PFNI</i>	miR-3-8242-5p(ID02292)	78	-119	89	23
	miR-9-23803-5p(ID03396)	78 ÷ 84	-123 ÷ -129	88 ÷ 92	24
	miR-19-42375-3p(ID01748)	436	-113	93	21
	miR-3-10870-3p(ID02450)	507	-115	92	21
	miR-3-9317-3p(ID02428)	511	-115	93	22
<i>PRRT2</i>	miR-X-48174-3p(ID03445)	51	-125	88	24
<i>PTGS2</i>	miR-9-23969-3p(ID03397)	108	-123	92	21
<i>RAB5A</i>	miR-12-32603-3p(ID00777)	137	-113	90	23
	miR-6-17815-3p(ID02930)	184	-132	89	24
	miR-X-48174-3p(ID03445)	189	-127	90	24
	miR-2-6862-5p(ID01859)	191	-121	89	23
	miR-2-3313-3p(ID01804)	325	-140	88	25
	miR-9-28523-5p(ID03367)	328	-121	97	20
	miR-1-155-3p(MIR1155)	334	-127	92	22
<i>RUNX1</i>	miR-5-14114-5p(ID02592)	1417	-123	89	23
<i>SERPINE1</i>	miR-16-38458-3p(ID01098)	30	-123	88	24

Twenty candidate genes of the triple-negative subtype of breast cancer were targets for 47 miRNAs (Table 6). There are two miRNA binding sites in the 5'UTR of *BIRC5*, *FGFR2* and *NTRK2* (Burstein, 2015: 1688-98; Howe, 2011: R45; Wang, 2012: 58) genes and two clusters of two miRNAs were located in the mRNA of *PFNI* gene.

The *CBL* gene was a target for five miRNAs, two of which had four binding sites. A cluster of binding sites for five miRNAs is located from 16 nt to 45 nt. All binding sites for miRNAs had a total length of 247 nt. The cluster size was 29 nt. With a length of 5'UTR mRNA of *CBL* gene 142 nt, the need for cluster organization of miRNA binding sites is obvious.

The five miRNAs were bound in the 5'UTR mRNA of *MMP2* gene with a length of 311 nt with

overlapping binding sites. As a result, with a total length of 114 nt, they occupied a section of mRNA with a length of 38 nt, that is, three times less than the total length of binding sites.

The *RAB5A* gene was a target for seven miRNAs, three of them were formed into two clusters. As a result, six binding sites of length 138 nt were compacted into a section of 61 nt of length, which is considerably smaller than the length of the 5'UTR mRNA of *RAB5A* gene.

The average free energy of all miRNAs binding was equal to $-123,5 \pm -7,0$ kJ/mole. 16 miRNAs had the free binding energy more than -123 kJ/mole. Associations of these miRNAs with relevant target genes are recommended as markers for the diagnosis of subtype triple-negative breast cancer.

Table 7 – Characteristics of miRNAs interaction in the CDS mRNA of BC subtype triple-negative

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>ATG4D</i>	miR-10-12491-5p(ID00455)	239	-115	89	23
<i>AXL</i>	miR-1-875-3p(ID00166)	2838	-115	90	22
<i>CBL</i>	miR-11-29461-3p(ID00478)	176	-125	89	23
<i>FH</i>	miR-13-33973-3p(ID00844)	939	-104	91	22
<i>FNI</i>	miR-6-16740-5p(ID02776)	1392	-110	90	22
<i>JHDM1D</i>	miR-3-8153-3p(ID02337)	95	-113	91	21
<i>LAMC1</i>	miR-6-18496-3p(ID02883)	388	-119	90	22
<i>MMP2</i>	miR-21-45324-5p(ID02146)	379	-125	91	23
	miR-19-43421-5p(ID01636)	1681	-108	91	21
	miR-17-39037-3p(ID01456)	1691	-113	90	22
<i>MSN</i>	miR-1-1585-3p(ID00272)	821	-96	92	21
<i>PARP1</i>	miR-19-36095-3p(ID01616)	1275	-119	90	23
<i>PRRT2</i>	miR-12-31369-5p(ID00657)	343	-108	89	23
	miR-19-41746-3p(ID01631)	1081	-117	90	23
<i>SERPINE1</i>	miR-2-3962-5p(ID01786)	542	-125	88	24

The 12 mRNA of genes from 47 candidate genes of the triple-negative subtype had binding sites in the CDS (Table 7). miR-19-43421-5p and miR-17-39037-3p had overlapping binding sites only in mRNA of *MMP2* gene. The average value of the free energy of binding of all miRNAs with mRNAs was equal to $-114,1 \pm -7,9$ kJ/mole.

Only miR-11-29461-3p, miR-21-45324-5p and miR-2-3962-5p interacted with free energy more than -120 kJ/mole with mRNA of *CBL*, *MMP2* and *SERPINE1* genes, respectively. These three associations of miRNA and genes can be used as markers for the diagnosis of the triple-negative BC subtype.

Table 8 – Characteristics of miRNAs interaction in the 3'UTR mRNA of BC subtype triple-negative

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>ARHGAP19</i>	miR-3-8671-3p(ID02367)	2305	-96	90	22
<i>ATM</i>	miR-7-21133-5p(ID03006)	9778	-121	89	24
	miR-10-26483-5p(ID00367)	11069	-110	90	22
<i>AXL</i>	miR-12-31899-3p(ID00677)	3071	-102	91	22
	miR-17-39935-3p(ID01360)	3313	-104	91	21
<i>CBL</i>	miR-4-13015-5p(ID02513)	3219	-102	91	22
	miR-2-4804-5p(ID01838)	7728	-117	93	24
	miR-2-5355-3p(ID02017)	7984	-115	90	22
<i>DRAM1</i>	miR-2-5411-3p(ID01933)	2045	-102	89	23
	miR-22-45335-5p(ID02199)	2984	-113	90	23
<i>IAPP</i>	miR-14-35161-5p(ID00913)	824	-117	89	24
	miR-22-45902-3p(ID02175)	992	-110	91	22
<i>IL11</i>	miR-17-34996-5p(ID1404)	1470	-113	91	23
<i>JHDM1D</i>	miR-9-27051-5p(ID03228)	5526	-102	92	23

Continuation of table 8

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>LASP1</i>	miR-10-27287-3p(ID00318)	1287	-108	93	20
	miR-15-36862-3p(ID01030)	3899	-108	89	23
<i>MID1</i>	miR-22-45438-5p(ID02185)	5669	-106	93	22
<i>MYL9</i>	miR-19-43662-5p(ID01657)	639	-121	93	23
	miR-X-46723-3p(ID03478)	1083	-115	93	21
<i>NTRK2</i>	miR-11-26830-5p(ID00623)	7962	-106	91	22
<i>PFNI</i>	miR-16-37915-3p(ID01151)	1240	-123	89	24
<i>RUNXI</i>	miR-4-11239-3p(ID02574)	3123	-115	93	20
	miR-1-2558-3p(MIR12558)	3368	-117	93	22
	miR-15-36862-3p(ID01030) (2)	5454 ÷ 5464	-108 ÷ -113	89 ÷ 93	23
	miR-10-29282-3p(ID00436)	5464	-108	93	23
<i>SFN</i>	miR-19-30988-5p(ID01774)	835	-129	90	23
	miR-20-44122-5p(ID02037)	945	-108	91	22
	miR-12-31413-3p(ID00790)	1179	-104	89	23
	miR-6-17487-3p(ID02868)	1188	-113	90	23
	miR-15-36862-3p(ID01030) (6)	1190 ÷ 1200	-108	89	23
	miR-10-29282-3p(ID00436) (6)	1190 ÷ 1202	-104	89	23
	miR-19-42814-5p(ID01727) (2)	1203 ÷ 1205	-104 ÷ -106	89 ÷ 91	23
	miR-6-17605-3p(ID02882)	1210	-108	91	21
<i>STMNI</i>	miR-5-17240-3p(ID02697)	1096	-119	89	23
	miR-7-13347-5p(ID03011)	1730	-106	91	22
	miR-10-26483-5p(ID00367)	1744	-113	91	22
	miR-2-5355-3p(ID02017)	1987	-119	93	22

The 16 candidate genes had binding sites of 38 miRNAs in the 3'UTR mRNA (Table 8). The clusters of binding sites for two miRNAs were identified in the 3'UTR mRNA of *RUNXI* and *STMNI* genes. There is a cluster of binding sites for six miRNAs in the region with the length 53 nt, from 1179 nt to 1231 nt in the 3'UTR mRNA of *SFN* gene. The sum of the lengths of all miRNAs binding sites is equal to 366 nt. Due to the clustering of the binding sites of six miRNAs, the site occupied by them is only 10% of the length of the 3'UTR mRNA of *SFN* gene equal to 498 nt.

The free energy of miRNA binding in the 3'UTR mRNA of target genes was low, equal to $-106,9 \pm -4,9$ kJ/mole. Only with the interaction of miR-19-43662-5p, miR-16-37915-3p and miR-19-30988-5p with the mRNA of *MYL9*, *PFNI* and *SFN* genes, respectively, the free energy value was larger than -120 kJ/mole. Associations of these miRNAs with relevant target genes are recommended as markers

for the diagnosis of subtype triple-negative breast cancer.

Table 9 shows the schemes of miRNA binding with mRNA of candidate genes of the triple-negative subtype. In all cases, the interaction of nucleotides occurs over the entire length, with the exception of the absence of hydrogen bonding between purines (A, G) or pyrimidines (C, U).

The 20 binding sites of miRNAs with overlapping of nucleotide sequences were identified in the 5'UTR mRNA of *FOXAI* (Chaudhary, 2017: 1247-1264) gene (Table 10). All 18 miRNAs formed a cluster from 99 nt to 130 nt with the length of 31 nt. The total length of all 20 sites was 427 nt. The formation of a cluster of binding sites for *FOXAI* gene in the 5'UTR indicates a greater ability of this gene for compaction, which causes the competition of miRNAs data for the binding site. The average binding energy for 20 miRNAs was -116,8 kJ/mole.

Table 9 – Schemes of miRNAs binding sites with candidate gene's of BC subtype triple-negative

<i>ATM</i> ; miR-7-21133-5p; 3'UTR; 9778; -121; 89 5' -CGGGCUGGGCGCAGCGGCUCACGC-3' 3' -ACCCGACCCGUGUCCCCGAGUGUA-5'	<i>CEACAM5</i> ; miR-7-21133-5p; 3'UTR; 3220; -119; 87 5' -UGGGCCGGGCGCGGUGGCUCACGC-3' 3' -ACCCGACCCGUGUCCCCGAGUGUA-5'
<i>ERBB3</i> ; miR-1-163-3p; 5'UTR; 115; -110; 91 5' -CCCGGACUCCGGCUCGGGCUC-3' 3' -GAGUCCGAGGCCGAGGCUGAG-5'	<i>ERBB3</i> ; miR-14-35161-5p; 3'UTR; 4970; -113; 86 5' -GCACUUUGGGAGGCUGAGGCAGAA-3' 3' -UGUGAAACCCUCUCGCUCCGUCCU-5'
<i>FH</i> ; miR-13-33973-3p; CDS; 939; -104; 91 5' -GGUUGCUGCAAAAGUGGCUGCA-3' 3' -CCAACAACGUUUUCAUUGACGC-5'	<i>IL11</i> ; miR-17-34996-5p; 3'UTR; 1470; -113; 91 5' -GCAACCUCACCUCGGGUUCA-3' 3' -CGUUAGAGAAGGAGAGCCCAAGU-5'
<i>NTRK2</i> ; miR-9-20317-3p; 5'UTR; 63; -129; 87 5' -AGCAGAGGCGGCGGCGGCGGCCUCC-3' 3' -CCGCCUCCGCCUCCGCCGCCGCGG-5'	<i>PFN1</i> ; miR-9-23803-5p; 5'UTR; 84; -129; 92 5' -GGCGCAGGCGCAGGCGCGGGCACA-3' 3' -CCGCGUCCGCGUCCGCGUCUGCAU-5'
Note: Gene; miRNA; the beginning of binding site; the miRNA region; the free energy change (ΔG , kJ/mole); the $\Delta G/\Delta G_m$ (%); length of miRNA (nt). In bold type highlighted the "seed" nucleotides.	

The interaction of miRNA with mRNA candidate genes subtype luminal A and B

Table 10 – Characteristics of miRNA binding in the 5'UTR mRNA of BC subtype luminal A and B

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>FOXA1</i>	miR-1-1904-5p(ID00297)	99	-123	89	24
	miR-20-43873-3p(ID02106)	110	-123	89	23
	miR-1-1510-5p(ID00252)	111	-140	94	24
	miR-5-3563-5p(ID02769)	112	-127	92	22
	miR-1-2121-3p(ID00296)	115	-140	89	25
	miR-16-16153-5p(ID01099)	116	-108	100	17
	miR-1-1714-3p(MIR11714) (2)	118 ÷ 121	-117 ÷ -121	93 ÷ 97	20
	miR-16-29933-5p(ID01190)	118	-108	100	17
	miR-4-9774-3p(ID02457)	118	-108	100	17
	miR-5-16727-5p(ID02595)	118	-115	92	20
	miR-17-40348-5p(ID01403)	120	-123	91	23
	miR-19-21199-3p(ID01702)	120	-140	89	25
	miR-9-28523-5p(ID03367) (2)	121 ÷ 122	-117	93	20
	miR-19-33623-3p(ID01641)	122	-134	90	24
	miR-10-13655-3p(ID00457)	124	-123	91	22
	miR-1-155-3p(MIR1155)	127	-129	94	22
miR-4-6496-3p(ID02499) (2)	127 ÷ 130	-119 ÷ -121	92 ÷ 93	21	
<i>GTF2IRD1</i>	miR-14-35532-3p(ID00962)	206	-117	89	23
	miR-12-32997-5p(ID00663)	208	-125	89	23
	miR-8-23353-3p(ID03172)	340	-123	92	22

Continuation of table 10

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>HMG A2</i>	miR-2-3313-3p(ID01804)	99	-138	87	25
	miR-17-38391-3p(ID01352)	312	-115	90	23
	miR-3-9317-3p(ID02428)	314	-110	90	22
	miR-19-43373-3p(ID01737)	539	-119	93	21
	miR-15-32047-5p(ID01041) (2)	541 ÷ 544	-129 ÷ -134	88 ÷ 91	24
	miR-1-265-3p(MIR1265)	542	-125	91	22
	miR-17-41168-3p(ID01323)	542	-117	95	20
	miR-3-9301-5p(ID02296)	542	-115	93	20
	mir-1-2121-3p(ID00296)	544	-146	93	25
	miR-19-33623-3p(ID01641)	544	-142	96	24
	miR-1-155-3p(MIR1155)	550	-132	95	22
	miR-9-28523-5p(ID03367)	550	-115	92	20
	miR-10-26815-5p(ID00425)	575	-121	88	24
	miR-11-18690-5p(ID00564)	585	-110	90	22
miR-1-1819-3p(ID00278)	788	-123	89	23	
<i>ITGA6</i>	miR-2-4035-3p(ID01810)	111	-115	89	23
	miR-7-20589-3p(ID02982)	161	-113	91	21
<i>JAK1</i>	miR-11-29827-3p(ID00580)	66	-129	90	24
<i>MAPT</i>	miR-5-13986-5p(ID02608)	107	-113	90	22
	miR-17-40141-3p(ID01315)	120	-115	92	20
<i>MCM7</i>	miR-7-20142-5p(ID03055)	26	-119	89	23
	miR-8-23353-3p(ID03172)	111	-121	90	22
	miR-16-39014-5p(ID01191)	846	-106	91	21
<i>SMAD3</i>	miR-7-15849-3p(ID03064)	4	-115	100	18
	miR-4-12789-5p(ID02547)	31	-115	93	21
	miR-15-11315-5p(ID01020)	194	-117	100	19
	miR-12-29625-3p(ID00659)	243	-125	92	23
<i>TGFBI</i>	miR-20-43381-5p(ID02064)	1	-121	92	21
	miR-5-8853-5p(ID02770)	6	-115	92	20
	miR-9-13610-3p(ID03306)	6	-121	92	21
	miR-12-30416-5p(ID00795)	186	-117	92	22
	miR-10-13655-3p(ID00457)	209	-129	95	22
	miR-11-29785-3p(ID00529)	232	-108	91	21
	miR-9-26506-3p(ID03238)	237	-113	91	22
	miR-17-38733-3p(ID01344)	241	-119	89	24

The mRNA of *GTF2IRD1* gene (Cicatiello, 2010: 2113-30) had three binding sites, of which two sites formed a cluster with overlapping of nucleotide sequences. The *HMG A2* gene had 16 binding sites for 15 miRNAs, miR-17-38391-3p and miR-3-9317-3p formed a cluster from 312 nt to 214 nt, 11 miRNAs had a cluster from 539 nt to 585

nt, with a total length of 268 nt. The *ITGA6*, *MAPT* genes had two binding sites, the *JAK1* gene had one binding site for miR-11-29827-3p. The *MCM7* gene had three binding sites for different miRNAs, the *SMAD3* gene had four binding sites for miRNAs from 4nt to 243 nt without overlapping of nucleotide sequences. The *TGFBI* gene had nine binding sites

for different miRNAs, two clusters of them for miR-9-26506-3p, miR-17-38733-3p, there was a cluster of binding sites for miR-20-43381-5p, miR-5-8853-5p, miR-9-13610-3p.

The average free energy of binding of all miRNAs with mRNAs in the 5'UTR was equal to -119.2 ± 9.0

kJ/mole. The 29 miRNAs from all miRNAs, were bound with mRNAs of the corresponding target genes with a free binding energy more than -120 kJ/mole. The associations of these miRNAs with their target genes are recommended to be used as markers for diagnosis of the subtype luminal A and B.

Table 11 – Characteristics of miRNAs interaction in the CDS mRNA of BC subtype luminal A and B

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>ANGPTL4</i>	miR-19-43315-5p(ID01593)	259	-134	100	23
	miR-9-26025-3p(ID03320)	567	-113	90	22
<i>FOXAI</i>	miR-X-44972-5p(ID03416)	762	-117	92	20
	miR-5-15733-3p(ID02761)	768	-132	89	24
	miR-9-20317-3p(ID03332)	1150	-134	90	24
<i>GTF2IRD1</i>	miR-8-21162-5p(ID03096)	959	-121	92	23
<i>ITGB1</i>	miR-10-26815-5p(ID00425)	61	-127	92	24
	miR-22-46979-5p(ID02187)	91	-127	92	23
	miR-10-13655-3p(ID00457)	95	-123	91	22
	miR-5-8853-5p(ID02770)	98	-117	93	20
	miR-16-40261-3p(ID01184)	101	-117	93	20
<i>JAK1</i>	miR-3-10699-5p(ID02371)	2532	-108	96	21
<i>SOX4</i>	miR-2-6184-3p(ID01787)	883	-117	90	23
	miR-4-13460-3p(ID02568)	1291	-123	91	22
	miR-5-14873-3p(ID02692)	1293	-121	90	22
	miR-6-16793-3p(ID02813)	1323	-113	93	20
	miR-4-11437-3p(ID02477)	1402	-125	89	23
	miR-X-48174-3p(ID03445)	1454	-125	88	24
	miR-9-28523-5p(ID03367)	1544	-115	92	20
	miR-12-30075-3p(ID00695)	1721	-127	88	24
	miR-9-27181-5p(ID03354)	1723	-127	92	22
	miR-8-24013-5p(ID03222)	1826	-113	91	21
	miR-9-13610-3p(ID03306)	1900	-121	92	21
<i>TNC</i>	miR-19-42814-5p(ID01727)	1199	-104	89	23
	miR-19-41413-3p(ID01524)	3739	-110	90	22

Two binding sites were found in the CDS mRNA of *ANGPTL4*, *TNC* genes, for miR-19-43315-5p with 100% complementarity and binding energy -134 kJ/mole. The *FOXAI* gene had a cluster of binding sites for two miRNAs. The *GTF2IRD1*, *JAK1* genes had one binding site for miR-8-21162-5p with the binding energy -121 kJ/mole and a degree of complementarity of 92%, and for miR-3-10699-5p, respectively. The *ITGB1* gene had a cluster for four binding sites from 91 nt to 101

nt each. The *SOX4* gene had 11 binding sites, two clusters of them had two binding sites each.

The average free energy of binding of all miRNAs with mRNAs in the CDS was equal to 120.4 ± 7.8 kJ/mole. The 14 miRNAs from 25 miRNAs were bound with mRNAs of the corresponding target genes with a free interaction energy more than -120 kJ/mole (Table 11), which allows us to recommend miRNAs as markers for the diagnosis of breast cancer of the subtype luminal A and B.

Table 12 – Characteristics of miRNAs interaction in the 3'UTR mRNA of BC subtype luminal A and B

Gene	miRNA	Position, nt	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Length, nt
<i>EZH1</i>	miR-17-39273-3p(ID01256)	3085	-115	89	23
	miR-9-26506-3p(ID03238)	3699	-110	90	22
	miR-19-43614-3p(ID01533)	3832	-125	91	23
<i>HMG A2</i>	miR-2-6081-3p(ID01970)	1255	-113	90	23
	miR-13-35476-3p(ID00849) (2)	1261 ÷ 1268	-117	90	22
	miR-19-43804-3p(ID01545)	1275	-115	95	21
<i>ITGA6</i>	miR-4-13401-5p(ID02524)	5720	-96	92	22
<i>SMAD3</i>	miR-6-16980-5p(ID02822)	2070	-127	91	23
	miR-15-38620-5p(ID00978)	2072	-119	90	22
	miR-17-12804-3p(ID01382)	2075	-113	93	20
	miR-14-35670-5p(ID00956)	4330	-119	89	23
<i>SOX4</i>	miR-11-29077-3p(ID00568)	2428	-123	88	24
	miR-2-5674-3p(ID01839)	2994	-123	89	23
	miR-17-39011-3p(ID01282)	3000	-125	95	23
	miR-X-48174-3p(ID03445)	3000	-127	90	24
	miR-1-2558-3p(MIR12558)	3001	-115	92	22
<i>TGFBI</i>	miR-9-13610-3p(ID03306)	2060	-123	94	21
	miR-17-12804-3p(ID01382)	2062	-113	93	20
	miR-8-24549-5p(ID03208)	2066	-125	88	24
	miR-15-38620-5p(ID00978)	2089	-119	90	22
	mir-1-2121-3p(ID00296)	2093	-140	89	25
<i>TNC</i>	miR-2-4826-5p(ID01836)	8073	-115	92	23

Table 13 – Schemes of miRNAs binding sites with candidate gene's of BC subtype luminal A and B

<i>ANGPTL4</i> ; miR-19-43315-5p; CDS; 259; -134; 100 5' -AGCGCUCAGGGCGGACCCGUGCA-3' 3' -UCGCGAGUCCCGCCUGGGCACGU-5'	<i>FOX A1</i> ; miR-4-12154-5p; CDS; 1129; -125; 87 5' -GGGGCCGGCGGCGGGGGCGGGAGC-3' 3' -CCUCGGCCGCCUCGCGGCCCA-5'
<i>FOX A1</i> ; miR-9-20317-3p; CDS; 1150; -134; 90 5' -AGCGGAAGCGGGGGCAGCGGCC-3' 3' -CCGCCUCCGCCUCCGCCCGCGG-5'	<i>LOX</i> ; miR-3-11226-3p; CDS; 533; -113; 88 5' -AGGUGUUCAGCUUGCUGAGCCUG-3' 3' -UUCACAGGUCGAUCGACCCGGAC-5'
<i>SMAD3</i> ; miR-15-11315-5p; 5'UTR; 194; -117; 100 5' -GCGACCGCGGCAGGCCCG-3' 3' -CGCUGGCGCCGUCGGGGC-5'	<i>SMAD3</i> ; miR-17-12804-3p; 3'UTR; 2075; -113; 93 5' -GCCCCGCCCCGCCCCGCC-3' 3' -CGGGGCGGGGAAGAGCGGGG-5'
<i>SOX4</i> ; miR-2-6184-3p; CDS; 883; -118; 90 5' -UCGCCUCCUCCCCACGCCGGC-3' 3' -AGUGGAGGAGGAGGUGAGGGACG-5'	<i>TNC</i> ; miR-14-35161-5p; 3'UTR; 7856; -113; 85 5' -ACACUUUGGGAGGCCAAGGUGGGA-3' 3' -UGUGAAACCUCUCGCUCCGUCCU-5'
Note: Gene; miRNA; the beginning of binding site; the miRNA region; the free energy change (ΔG , kJ/mole); the $\Delta G/\Delta G_m$ (%); length of miRNA (nt). In bold type highlighted the "seed" nucleotides.	

There were three binding sites for different miRNAs in the 3'UTR mRNA of *EZH1* gene (table 12). For *HMG A2* gene there was a cluster for three

binding sites from 1261 nt to 1275 nt. *ITGA6*, *TNC* genes had one binding site. There were four binding sites for *SMAD3* gene, of which three formed a

cluster for three miRNAs. The mRNA of *SOX4*, *TGFBI* genes had five binding sites for miRNAs, where was a cluster of binding sites for five miRNAs with mRNA of *TGFBI* gene and a cluster for four binding sites for *SOX4* gene.

The average free energy of binding of all miRNAs with mRNAs in the 3'UTR was equal to -118.9 ± 8.1 kJ/mole. The nine miRNAs from 22 miRNAs were bound with mRNAs of the corresponding target genes with a free binding energy more than -120 kJ/mole (Table 6). The associations of these miRNAs with their target genes are recommended to be used as markers for the diagnosis of the triple-negative subtype.

Table 13 shows diagrams of binding of miRNAs with mRNAs of candidate genes of the subtype luminal A and B. The interaction of nucleotides occurs along the entire length, except for the absence of hydrogen bonding between purines (A, G) or pyrimidines (C, U). Interactions of non-canonical pairs of nucleotides A-C and G-U are accounted for by the MirTarget program.

Conclusion

1. The associations of miRNA and their target genes have been identified in each group of candidate genes, they have an increased degree of interaction

and can serve as markers for the development of methods for early diagnosis of her2, triple negative and luminal A and B subtypes.

2. The average free energy of miRNA binding with mRNA genes of all subtypes is greater in 5'UTR and CDS as compared to the 3'UTR, which suggests preferential binding of miRNA to 5'UTR and CDS.

3. The location of mRNA binding sites in clusters containing two or more binding sites with overlapping their nucleotide sequences has been found. Such a compact arrangement of binding sites in mRNA allows a multiple reduction in the proportion of binding sites in the nucleotide sequence of mRNA. The overlap of miRNA binding sites creates competition between miRNAs for binding sites, since the RISC complex with miRNA having a large amount of free interaction energy will not allow binding to another RISC complex with miRNA having a weaker interaction with mRNA.

Acknowledgments

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan within the framework of the grant. We are grateful to Pyrkova A.Yu. for performing calculations on the program MirTarget.

References

- Atambayeva S., Niyazova R., Ivashchenko A., Pyrkova A., Pinsky I., Akimniyazova A., Labeit S. The Binding Sites of miR-619-5p in the mRNAs of Human and Orthologous Genes // *BMC Genomics*. – 2017. – Vol. 18, No. 1. – P. 428. doi: 10.1186/s12864-017-3811-6.
- Banin Hirata B.K., Oda J.M., Losi Guembarovski R., Ariza C.B., de Oliveira C.E., Watanabe M.A. Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior // *Dis Markers*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 513158. doi: 10.1155/2014/513158.
- Barba M., Vici P., Pizzuti L., Di Lauro L., Sergi D., Di Benedetto A., Ercolani C., Sperati F., Terrenato I., Botti C., Mentuccia L., Iezzi L., Gamucci T., Natoli C., Vitale I., Mottolose M., De Maria R., Maugeri-Saccà M. Body mass index modifies the relationship between γ -H2AX, a DNA damage biomarker, and pathological complete response in triple-negative breast cancer // *BMC Cancer*. – 2017. – Vol. 17, No. 1. – P. 101. doi: 10.1186/s12885-016-3045-z.
- Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M., Covington K.R., Contreras A., Fuqua S.A., Savage M.I., Osborne C.K., Hilsenbeck S.G., Chang J.C., Mills G.B., Lau C.C., Brown P.H. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer // *Clin Cancer Res*. – 2015. – Vol. 21, No. 7. – P. 1688-98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
- Chakraborty C., Chin K.Y., Das S. miRNA-regulated cancer stem cells: understanding the property and the role of miRNA in carcinogenesis // *Tumour Biol*. – 2016. – Vol. 37, No. 10. – P. 13039-13048. PMID: 27468722
- Chaudhary S., Krishna B.M., Mishra S.K. A novel FOXA1/ESR1 interacting pathway: A study of Oncomine breast cancer microarrays // *Oncol Lett*. – 2017. – Vol. 14, No. 2. – P. 1247-1264. doi: 10.3892/ol.2017.6329.
- Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. MicroRNA regulation of macrophages in human pathologies // *J Mol Cell Cardiol*. – 2016. – Vol. 94. – P. 107-121. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.015
- Cicatiello L., Mutarelli M., Grober O.M., Paris O., Ferraro L., Ravo M., Tarallo R., Luo S., Schroth G.P., Seifert M., Zinser C., Chiusano M.L., Traini A., De Bortoli M., Weisz A. Estrogen receptor alpha controls a gene network in luminal-like breast cancer cells comprising multiple transcription factors and microRNAs // *Am J Pathol*. – 2010. – Vol. 176, No. 5. – P. 2113-30. doi: 10.2353/ajpath.2010.090837.
- Donepudi M.S., Kondapalli K., Amos S.J., Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers // *J Cancer Res Ther*. – 2014. – Vol. 10, No. 3. – P. 506-11. doi: 10.4103/0973-1482.137927.

Fasching P.A., Loibl S., Hu C., Hart S.N., Shimelis H., Moore R., Schem C., Tesch H., Untch M., Hilfrich J., Rezaei M., Gerber B., Costa S.D., Blohmer J.U., Fehm T., Huober J., Liedtke C., Weinshilboum R.M., Wang L., Ingle J.N., Müller V., Nekljudova V., Weber K.E., Rack B., Rübner M., von Minckwitz G., Couch F.J. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GeparQuinto Study // *J Clin Oncol.* – 2018. – P. JCO2017772285. doi: 10.1200/JCO.2017.77.2285.

Feldinger K., Generali D., Kramer-Marek G., Gijzen M., Ng T.B., Wong J.H., Strina C., Cappelletti M., Andreis D., Li J.L., Bridges E., Turley H., Leek R., Roxanis I., Capala J., Murphy G., Harris A.L., Kong A. ADAM10 mediates trastuzumab resistance and is correlated with survival in HER2 positive breast cancer // *Oncotarget.* – 2014. – Vol. 5, No. 16. – P. 6633-46.

Hamam R., Ali A.M., Alsaleh K.A., Kassem M., Alfayez M., Aldahmash A., Alajez N.M. microRNA expression profiling on individual breast cancer patients identifies novel panel of circulating microRNA for early detection // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 25997. doi:10.1038/srep25997.

Healy N.A., Heneghan H.M., Miller N., Osborne C.K., Schiff R., Kerin M.J. Systemic mirnas as potential biomarkers for malignancy // *Int J Cancer.* – 2012. – Vol. 131, No. 10. – P. 2215-22. doi: 10.1002/ijc.27642.

Howe E.N., Cochrane D.R., Richer J.K. Targets of miR-200c mediate suppression of cell motility and anoikis resistance // *Breast Cancer Res.* – 2011. – Vol. 13, No. 2. – P. R45. doi:10.1186/bcr2867.

Hsieh T.H., Hsu C.Y., Tsai C.F., Long C.Y., Chai C.Y., Hou M.F., Lee J.N., Wu D.C., Wang S.C., Tsai E.M. miR-125a-5p is a prognostic biomarker that targets HDAC4 to suppress breast tumorigenesis // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, No. 1. – P. 494-509. PMID: 25504437

Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva Sh. The properties of binding sites of miR-619-5p, miR-5095, miR-5096 and miR-5585-3p in the mRNAs of human genes // *Biomed Research International.* – 2014. – Vol. 2014. – P. e8.

Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. Binding Sites of miR-1273 Family on the mRNA of Target Genes // *Biomed Research International.* – 2014. – Vol. 2014. – P. e11.

Ivashchenko A.T., Pyrkova A.Y., Niyazova R.Y., Alybayeva A., Baskakov K. Prediction of miRNA binding sites in mRNA // *Bioinformatics.* – 2016. – Vol. 12, No. 4. – P. 237-240.

Jin L., Wessely O., Marcusson E.G., Ivan C., Calin G.A., Alahari S.K. Prooncogenic factors miR-23b and miR-27b are regulated by Her2/Neu, EGF, and TNF- α in breast cancer // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73, No. 9. – P. 2884-96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2162.

Jin Y., Zhao M., Xie Q., Zhang H., Wang Q., Ma Q. MicroRNA-338-3p functions as tumor suppressor in breast cancer by targeting SOX4 // *Int J Oncol.* – 2015. – Vol. 47, No. 4. – P. 1594-602. doi: 10.3892/ijo.2015.3114.

Johnson J., Thijssen B., McDermott U., Garnett M., Wessels L.F., Bernards R. Targeting the RB-E2F pathway in breast cancer // *Oncogene.* – 2016. – Vol. 35, No. 37. – P. 4829-35. doi: 10.1038/onc.2016.32.

Kool E.T. Hydrogen bonding, base stacking, and steric effects in DNA replication // *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure.* – 2001. – Vol.30. – P. 1–22.

Leccia F., Del Vecchio L., Mariotti E., Di Noto R., Morel A.P., Puisieux A., Salvatore F., Ansieau S. ABCG2, a novel antigen to sort luminal progenitors of BRCA1⁻ breast cancer cells // *Mol Cancer.* – 2014. – Vol. 13. – P. 213. doi: 10.1186/1476-4598-13-213.

Leontis N.B., Stombaugh J., Westhof E. The non-Watson-Crick base pairs and their associated isostericity matrices // *Nucleic Acids Research.* – 2002. – Vol. 30, No. 16. – P. 3497–3531.

Londin E., Lohera P., Telonisa A.G., Quanna K., et al. Analysis of 13 cell types reveals evidence for the expression of numerous novel primate- and tissue-specific microRNAs // *PNAS USA.* – 2015. – Vol. 112, No. 10. – P. 1106-1115.

Madoux F., Dreytmüller D., Pettitlout J.P., Santos R., Becker-Pauly C., Ludwig A., Fields G.B., Bannister T., Spicer T.P., Cudic M., Scampavia L.D., Minond D. Discovery of an enzyme and substrate selective inhibitor of ADAM10 using an exosite-binding glycosylated substrate // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6, No. 1, P. 11. doi: 10.1038/s41598-016-0013-4.

Pastrello C., Polesel J., Della Puppa L., Viel A., Maestro R. Association between hsa-mir-146a genotype and tumor age-of-onset in BRCA1/BRCA2-negative familial breast and ovarian cancer patients // *Carcinogenesis.* – 2010. – Vol. 31, No. 12. – P. 2124-6. doi: 10.1093/carcin/bgq184.

Peurala H., Greco D., Heikkinen T., Kaur S., Bartkova J., Jamshidi M., Aittomäki K., Heikkilä P., Bartek J., Blomqvist C., Bützow R., Nevanlinna H. MiR-34a expression has an effect for lower risk of metastasis and associates with expression patterns predicting clinical outcome in breast cancer // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, No. 11. – P. e26122. doi:10.1371/journal.pone.0026122.

Ray A., Ray B.K. Induction of Ras by SAF-1/MAZ through a feed-forward loop promotes angiogenesis in breast cancer // *Cancer Med.* – 2015. – Vol. 4, No. 2. – P. 224-34. doi: 10.1002/cam4.362.

Wang C., Zheng X., Shen C., Shi Y. MicroRNA-203 suppresses cell proliferation and migration by targeting BIRC5 and LASP1 in human triple-negative breast cancer cells // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2012. – Vol. 31. – P. 58. doi: 10.1186/1756-9966-31-58.

References

Atambayeva S., Niyazova R., Ivashchenko A., Pyrkova A., Pinsky I., Akimniyazova A., Labeit S. (2017) The Binding Sites of miR-619-5p in the mRNAs of Human and Orthologous Genes. *BMC Genomics*, vol. 18, no. 1, pp. 428. doi: 10.1186/s12864-017-3811-6.

Banin Hirata B.K., Oda J.M., Losi Guembarovski R., Ariza C.B., de Oliveira C.E., Watanabe M.A. (2014) Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior. *Dis Markers*, vol. 2014, pp. 513158. doi: 10.1155/2014/513158.

Barba M., Vici P., Pizzuti L., Di Lauro L., Sergi D., Di Benedetto A., Ercolani C., Sperati F., Terrenato I., Botti C., Mentuccia L., Iezzi L., Gamucci T., Natoli C., Vitale I., Mottolose M., De Maria R., Maugeri-Saccà M. (2017) Body mass index modifies the relationship between γ -H2AX, a DNA damage biomarker, and pathological complete response in triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*, vol. 17, no. 1, pp. 101. doi: 10.1186/s12885-016-3045-z.

Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M., Covington K.R., Contreras A., Fuqua S.A., Savage M.I., Osborne C.K., Hilsenbeck S.G., Chang J.C., Mills G.B., Lau C.C., Brown P.H. (2015) Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.*, vol. 21, no. 7, pp. 1688-98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.

Chakraborty C., Chin K.Y., Das S. (2016) miRNA-regulated cancer stem cells: understanding the property and the role of miRNA in carcinogenesis. *Tumour Biol.*, vol. 37, no. 10, pp. 13039-13048. PMID: 27468722

Chaudhary S., Krishna B.M., Mishra S.K. (2017) A novel FOXA1/ESR1 interacting pathway: A study of Oncomine™ breast cancer microarrays. *Oncol Lett.*, vol. 14, no. 2, pp. 1247-1264. doi: 10.3892/ol.2017.6329.

Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. (2016) MicroRNA regulation of macrophages in human pathologies. *J Mol Cell Cardiol.*, vol. 94, pp. 107-121. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.015

Cicatiello L., Mutarelli M., Grober O.M., Paris O., Ferraro L., Ravo M., Tarallo R., Luo S., Schroth G.P., Seifert M., Zinser C., Chiusano M.L., Traini A., De Bortoli M., Weisz A. (2010) Estrogen receptor alpha controls a gene network in luminal-like breast cancer cells comprising multiple transcription factors and microRNAs. *Am J Pathol.*, vol. 176, no. 5, pp. 2113-30. doi: 10.2353/ajpath.2010.090837.

Donepudi M.S., Kondapalli K., Amos S.J., Venkanteshan P. (2014) Breast cancer statistics and markers. *J Cancer Res Ther.*, vol. 10, no. 3, pp. 506-11. doi: 10.4103/0973-1482.137927.

Fasching P.A., Loibl S., Hu C., Hart S.N., Shimelis H., Moore R., Schem C., Tesch H., Untch M., Hilfrich J., Rezai M., Gerber B., Costa S.D., Blohmer J.U., Fehm T., Huober J., Liedtke C., Weinshilboum R.M., Wang L., Ingle J.N., Müller V., Nekljudova V., Weber K.E., Rack B., Rübner M., von Minckwitz G., Couch F.J. (2018) BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GeparQuinto Study. *J Clin Oncol.*, pp. JCO2017772285. doi: 10.1200/JCO.2017.77.2285.

Feldinger K., Generali D., Kramer-Marek G., Gijzen M., Ng T.B., Wong J.H., Strina C., Cappelletti M., Andreis D., Li J.L., Bridges E., Turley H., Leek R., Roxanis I., Capala J., Murphy G., Harris A.L., Kong A. (2014) ADAM10 mediates trastuzumab resistance and is correlated with survival in HER2 positive breast cancer. *Oncotarget*, vol. 5, no. 16, pp. 6633-46.

Hamam R., Ali A.M., Alsaleh K.A., Kassem M., Alfayez M., Aldahmash A., Alajez N.M. (2016) microRNA expression profiling on individual breast cancer patients identifies novel panel of circulating microRNA for early detection. *Sci Rep.*, vol. 6, pp. 25997. doi:10.1038/srep25997.

Healy N.A., Heneghan H.M., Miller N., Osborne C.K., Schiff R., Kerin M.J. (2012) Systemic mirnas as potential biomarkers for malignancy. *Int J Cancer*, vol. 131, no. 10, pp. 2215-22. doi: 10.1002/ijc.27642.

Howe E.N., Cochrane D.R., Richer J.K. (2011) Targets of miR-200c mediate suppression of cell motility and anoikis resistance. *Breast Cancer Res.*, vol. 13, no. 2, pp. R45. doi:10.1186/bcr2867.

Hsieh T.H., Hsu C.Y., Tsai C.F., Long C.Y., Chai C.Y., Hou M.F., Lee J.N., Wu D.C., Wang S.C., Tsai E.M. (2015) miR-125a-5p is a prognostic biomarker that targets HDAC4 to suppress breast tumorigenesis. *Oncotarget*, vol. 6, no. 1, pp. 494-509. PMID: 25504437

Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva Sh. (2014) The properties of binding sites of miR-619-5p, miR-5095, miR-5096 and miR-5585-3p in the mRNAs of human genes. *Biomed Research International*, vol. 2014, pp. e8.

Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. (2014) Binding Sites of miR-1273 Family on the mRNA of Target Genes. *Biomed Research International*, vol. 2014, pp. e11.

Ivashchenko A.T., Pyrkova A.Y., Niyazova R.Y., Alybayeva A., Baskakov K. (2016) Prediction of miRNA binding sites in mRNA. *Bioinformatics*, vol. 12, no. 4, pp. 237-240.

Jin L., Wessely O., Marcusson E.G., Ivan C., Calin G.A., Alahari S.K. (2013) Prooncogenic factors miR-23b and miR-27b are regulated by Her2/Neu, EGF, and TNF- α in breast cancer. *Cancer Res.*, vol. 73, no. 9, pp. 2884-96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2162.

Jin Y., Zhao M., Xie Q., Zhang H., Wang Q., Ma Q. (2015) MicroRNA-338-3p functions as tumor suppressor in breast cancer by targeting SOX4. *Int J Oncol.*, vol. 47, no. 4, pp. 1594-602. doi: 10.3892/ijo.2015.3114.

Johnson J., Thijssen B., McDermott U., Garnett M., Wessels L.F., Bernards R. (2016) Targeting the RB-E2F pathway in breast cancer. *Oncogene*, vol. 35, no. 37, pp. 4829-35. doi: 10.1038/onc.2016.32.

Kool E.T. (2001) Hydrogen bonding, base stacking, and steric effects in DNA replication. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, vol.30, pp. 1–22.

Leccia F., Del Vecchio L., Mariotti E., Di Noto R., Morel A.P., Puisieux A., Salvatore F., Ansieau S. (2014) ABCG2, a novel antigen to sort luminal progenitors of BRCA1⁺ breast cancer cells. *Mol Cancer.*, vol. 13, pp. 213. doi: 10.1186/1476-4598-13-213.

Leontis N.B., Stombaugh J., Westhof E. (2002) The non-Watson-Crick base pairs and their associated isostericity matrices. *Nucleic Acids Research*, vol. 30, no. 16, pp. 3497–3531.

Londin E., Lohera P., Telonisa A.G., Quanna K., et al. (2015) Analysis of 13 cell types reveals evidence for the expression of numerous novel primate- and tissue-specific microRNAs. *PNAS USA*, vol. 112, no. 10, pp. 1106-1115.

Madoux F., Dreytmuller D., Pettiloud J.P., Santos R., Becker-Pauly C., Ludwig A., Fields G.B., Bannister T., Spicer T.P., Cudic M., Scampavia L.D., Minond D. (2016) Discovery of an enzyme and substrate selective inhibitor of ADAM10 using an exosite-binding glycosylated substrate. *Sci Rep.*, vol. 6, no. 1, pp. 11. doi: 10.1038/s41598-016-0013-4.

Pastrello C., Polesel J., Della Puppa L., Viel A., Maestro R. (2010) Association between hsa-mir-146a genotype and tumor age-of-onset in BRCA1/BRCA2-negative familial breast and ovarian cancer patients. *Carcinogenesis*, vol. 31, no. 12, pp. 2124-6. doi: 10.1093/carcin/bgq184.

Peurala H., Greco D., Heikkinen T., Kaur S., Bartkova J., Jamshidi M., Aittomäki K., Heikkilä P., Bartek J., Blomqvist C., Bützow R., Nevanlinna H. (2011) MiR-34a expression has an effect for lower risk of metastasis and associates with expression patterns predicting clinical outcome in breast cancer. *PLoS One*, vol. 6, no. 11, pp. e26122. doi:10.1371/journal.pone.0026122.

Ray A., Ray B.K. (2015) Induction of Ras by SAF-1/MAZ through a feed-forward loop promotes angiogenesis in breast cancer. *Cancer Med*, vol. 4, no. 2, pp. 224-34. doi: 10.1002/cam4.362.

Wang C., Zheng X., Shen C., Shi Y. (2012) MicroRNA-203 suppresses cell proliferation and migration by targeting BIRC5 and LASP1 in human triple-negative breast cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.*, vol. 31, pp. 58. doi: 10.1186/1756-9966-31-58.

4-бөлім
**АДАМ ЖӘНЕ ЖАНУАРЛАР
ФИЗИОЛОГИЯСЫ МЕН БИОХИМИЯСЫ**

Раздел 4
**ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ
ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ**

Section 4
**HUMAN AND ANIMAL
PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY**

**Ablaikhanova N.T.¹, Turyskeldi Sh.S.², Mataeva K.S.³,
Kozhakhhanov S.M.⁴, Ablaikhanova N.T.⁵, Tussupbekova G.A.⁶,
Kulbaeva M.S.⁷, Gumarova L.Zh.⁸**

¹candidate of biological sciences, acting as associate professor, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

²master-student, e-mail: smankizi@mail.ru

³master-student, e-mail: kary.95@mail.ru

⁴student, e-mail: S.kozhahanov@mail.ru

⁵master of medical sciences, e-mail: nurzat7632@gmail.com

⁶candidate of medical sciences, acting as associate professor, e-mail: Gulmira.Tussipbekova@kaznu.kz

⁷candidate of biological sciences, acting as associate professor, e-mail: Marzhan.Kulbaeva@kaznu.kz

⁸candidate of biological sciences, acting professor, e-mail: Lyazzat.Gumarova@kaznu.kz

Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

**CHANGES IN CIRCADIAN DYNAMICS
OF ANIMALS IN RESPONSE TO NOISE**

In this paper are considered the changes in circadian dynamics in animals under the influence of stress factors. One of the reasons of such an interest in chronobiological research lays in data gathering, that unquestionably provides evidence of relation between organism's circadian rhythms and arousal of various pathogenic conditions in humans. Noise is a stress-factor. Development of such a condition causes tension of hypothalamus-pineal body-corticoadrenal system. Corticosteroid hormones, cholesterol and glucose concentrations in blood increase and eosinophils concentration falls. Due to these disorders, changes in circadian rhythms of the organism arise. Nevertheless, using such methods in chronomedicine, as amplitude changes in rhythms, change of mesor or period of rhythm independently is sufficiently acceptable and justified in a number of specific cases. Amplitude increase (decrease) of circadian rhythm under influence of stress. The amplitude of circadian rhythms possesses exclusively important significance for assessment of functional state of a human.

Key words: circadian rhythm, noise, circadian dynamics, desynchronosis, chronomedicine.

Аблайханова Н.Т.¹, Тұрыскелды Ш.С.², Матаева К.С.³,
Кожакханов С.М.⁴, Аблайханова Н.Т.⁵, Түсіпбекова Г.А.⁶,
Кулбаева М.С.⁷, Гумарова Л.Ж.⁸

¹биология ғылымдарының кандидаты, доцент міндетін атқарушы, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

^{2,3}магистратура студенті, e-mail: smankizi@mail.ru; kary.95@mail.ru

⁴бакалавриат студенті, e-mail: S.kozhahanov@mail.ru

⁵медицина ғылымдарының магистрі, e-mail: nurzat7632@gmail.com

⁶медицина ғылымдарының кандидаты, доцент міндетін атқарушы, e-mail: Gulmira.Tussipbekova@kaznu.kz

⁷биология ғылымдарының кандидаты, доцент міндетін атқарушы, e-mail: Marzhan.Kulbaeva@kaznu.kz

⁸биология ғылымдарының кандидаты, профессор міндетін атқарушы, e-mail: Lyazzat.Gumarova@kaznu.kz
әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

Шудың әсері кезіндегі жануарлардың циркадианды динамикасының өзгеруі

Бұл мақалада стресс факторларының әсерінен жануарлардың циркадианды динамикасындағы өзгерістер қарастырылған. Хронобиологиялық зерттеулерге деген қызығушылықтың бір себебі – организмдегі циркадианды ырғақтардың бұзылуы мен әртүрлі патологиялық жағдайлардың пайда болуы арасындағы байланыстың айқын дәлелі болып табылатын деректердің жинақталуы. Шу – бұл стресс факторы болып табылады. Шудың әсері кезінде гипоталамус-гипофиздік-кортикоадреналдық жүйенің әлсіреуі байқалады. Қан құрамында кортекостероидтық гормон-

дардың, холестериннің және глюкозаның құрамы артады, ал эозинофилдердің саны азаяды. Осыған байланысты, ағзада циркадиандық ырғақтардың өзгеруі пайда болады. Бұл жүйенің ырғақтарының хроноструктурасының бұзылуы тұтас құбылыс деп санауға болады және ырғақтардың параметрлеріндегі бұзылыстардың болуы шартты болып табылады. Дегенменде, осындай ырғақтардың амплитудасының өзгеруі, ырғақтың периоды мен мезорының өзгеруі сияқты диагностикалық критерийлерді қолдану бірқатар нақты жағдайларда толығымен қолайлы болып табылады. Стресс әсерінен циркадианды ырғақтың амплитудасы жоғарылайды немесе төмендейді. Циркадиандық ырғақтардың амплитудасы адамның функционалдық жағдайын бағалау үшін өте маңызды.

Түйін сөздер: циркадиандық ырғақтар, шу, циркадианды динамика, десинхроноз, хрономедицина.

Аблаиханова Н.Т.¹, Турыскелды Ш.С.², Матаева К.С.³,
Кожуханов С.М.⁴, Аблайханова Н.Т.⁵, Тусупбекова Г.А.⁶,
Кулбаева М.С.⁷, Гумарова Л.Ж.⁸

¹кандидат биологических наук, исполняющая обязанности доцента, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

^{2,3}студент магистратуры, e-mail: smankizi@mail.ru; kary.95@mail.ru

⁴студент бакалавриата, e-mail: S.kozhahanov@mail.ru

⁵магистр медицинских наук, e-mail: nurzat7632@gmail.com

⁶кандидат медицинских наук, исполняющая обязанности доцента, e-mail: Gulmira.Tussipbekova@kaznu.kz

⁷кандидат биологических наук, исполняющая обязанности доцента, e-mail: Marzhan.Kulbaeva@kaznu.kz

⁸кандидат биологических наук, исполняющая обязанности профессора, e-mail: Lyazzat.Gumarova@kaznu.kz

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

Изменение циркадианной динамики у животных при действии шума

В данной работе рассмотрено изменение циркадианной динамики у животных при действии стрессовых факторов. Одна из причин повышенного интереса к хронобиологическим исследованиям заключается в накоплении данных, неоспоримо свидетельствующих о связи нарушений циркадианной ритмики организма с возникновением различных патологических состояний. Шум является стресс-фактором. Развитие этого состояния вызывает напряжение гипоталамо-гипофизкортикоадреналовой системы. В крови увеличивается содержание кортико-стероидных гормонов, холестерина и глюкозы, а количество эозинофилов уменьшается. И соответственно в связи с этими нарушениями в организме появляются изменение циркадианных ритмов. Естественно предположить, что нарушение хроноструктуры ритмов той или иной системы – явление целостное, и проведенное в следующих подразделах деление по различию проявлений нарушений параметров ритмов условно. Тем не менее, использование таких диагностических критериев в хрономедицине, как амплитудные изменения ритмов, изменения мезора или периода ритма, самостоятельны вполне допустимо и оправдано в ряде конкретных случаев. Под влиянием стресса амплитуды циркадианного ритма увеличивается или уменьшается. Амплитуда циркадианных ритмов имеет исключительно важное значение для оценки функционального состояния человека.

Ключевые слова: циркадианный ритм, шум, циркадианная динамика, десинхроноз, хрономедицина.

Exploring theoretical and practical problems of chronobiology and chronomedicine is a science area of high relevance. One of the reasons of such an interest in chronobiological research lays in data gathering, that unquestionably provides evidence of relation between organism's circadian rhythms and arousal of various pathogenic conditions in humans. Human body is a complex, self-regulated, hierarchically organized system of oscillators, interrelation of which sustains coherence of various processes in time, characteristic to a healthy organism (Hildebrandt, 2006: 144).

Adaptive physiological rhythms have been developed in the process of evolution as a form of ad-

aptation of organisms to cyclically changing conditions of the environment. The most explored rhythm being circadian, reflects on periodicity of geophysical factors, driven by Earth rotation on its axis. First of all, natural lighting normally changes within 24 hours. Day and night cycle, temperature and humidity of air, intensity of electric and magnetic fields, currents of different cosmic factors that fall on Earth in a specific time cycle are all exposed to daily variations. Evolution of all forms of life on Earth was accomplished under the influence of these factors, fluctuations of these in present times, just like millions of years ago, play a vital role for all Earth's inhabitants, without exception. For instance, sun-

rise signals daytime animals to start their activities: gathering of food, building of shelter, nursing the offspring, and at nighttime nocturnal animals start to be active. All of the animals “adapt” to this 24-hour rhythm. And those who can not follow this naturally set regime die. In order to survive, any type of organism needs to correlate its own rhythm with the surrounding rhythms. Adapting of a specific organism or species adapting to surrounding conditions in a wide biological understanding is synchronizing of life processes (rhythms) of an organism to a whole population with exterior rhythms, thus, circadian periodicity of life functions is an innate quality.

Functioning of many organs and systems of a human is implemented through a special circadian program, in which the driver seat of the biological rhythm is occupied by suprachiasmatic nucleus (SCN) of hypothalamus. Through it, adaptation of an organism’s internal world to the changing surroundings of the outside happens. Factors that affect rhythms of the processes in a live organism are called synchronizers. The most important synchronizers are light and darkness sequence, durations of the light period (Anisimov, 2007: 40).

Information about light is obtained by ganglia of retina in the eye, which contain melanopsinphotopigment. Circadian information passes from retina to SCN of hypothalamus through retina-hypothalamus tract, then – to superior cervical ganglion and then into pineal gland. Nerve endings of superior cervical ganglion inject noradrenalin into pineal body tissue, this initiates synthesis of melatonin in the pineal body. Rhythm of melatonin production possesses circadian characteristics. Light oppresses production and secretion of melatonin, therefore maximal level of this hormone in blood is observed during night and the minimal – in the mornings and during daytime. With help of melatonin circling with blood, the main rhythm maker controls and synchronizes rhythms of all peripheral organs and tissues. Along with rapid development of genetics, molecular structure of biological clocks has been established, it presents a group of circadian genes and their protein products. Within the 24-hour period circadian protein content in a cell changes naturally, reflecting on various phases of the 24-hour cycle. In mammals key circadian genes are Clock, Bmal1, Period (Per1, Per2, Per3) and Cryptochrome (Cry1, Cry2). Circadian genes are organised in a transcription-translation loop, regulation here is carried out through feedback principle. Activator proteins BMAL1 and CLOCK link with the regulatory part of DNA (Ebox), along with this clock genes Per and Cry (Cryptochrome) start working.

This happens in the early morning hours. Within 2 hours after clock genes are activated in a cell, the highest level of concentration of related mRNA’s is observed, and by midday the largest amount of PER and CRY proteins can be observed. These protein molecules are first stored in cell cytoplasm, and at night time they gradually get back into nucleus and suppress the activity of BMAL1 and CLOCK proteins, forming a strong complex with them, which leads to blocking of Per and Cry genes. Then, PER and CRY proteins slowly break down, and BMAL1 and CLOCK molecules are released to start the new 24-hour cycle in the cell. Total duration of such a cyclic process accounts for approximately 24 hours. This transcription-translation loop aids to sustain clear manifestation of circadian rhythmicity in mammals (Zaslavskaya, 2011: 2).

A wide spectrum of biological processes is regulated by circadian clocks, including the sleep and wake cycle, body temperature, energy exchange, cell cycle, hormone secretion and else. Biological importance of natural day and night fluctuations of physiological functions is defined by sustaining high activity rates, stamina and productivity during day and respectively, rest and recovery during night. However, it is important to closely care for breakdowns of circadian clocks, which lead to irregularities in circadian rhythms (CR), which is in fact a serious problem that refers to the major functions of live organisms. Directions of chronobiological research are numerous and include research in fields such as comparative anatomy, physiology, genetics, molecular biology and biology of organisms’ behaviour. In healthy state, time organisation of human’s organism is characterised by phase synchronisation in field of long-wave rhythms; on the other hand, it is distinguishable through ordered activity of autonomous rhythms in medium and short-wave range of the spectrum (frequency and phase coordination). External and internal failures of CR synchronisation with displacement of phases and a deviated from 24-hour cycle periodicity can be observed during various diseases, such as, depression, oncological conditions, cardio-vascular pathologies. Break down of frequency and phase coordination of autonomous rhythms in medium-wave range is characterised by rejections of normal reaction readiness of vegetative functions and disorders of regulation economy (Pelesa, 2009: 91-100).

Circadian fluctuations are usually observed in more organised uni-cell organisms and in isolated tissues of multicellular organisms, nevertheless, in both, vertebrates and invertebrates a part of nervous system plays the role of circadian rhythm maker for

the whole organism. Micheal Menaker and his colleagues illustrated that in some birds this function is carried out by pineal gland, which rhythmically produces melatonin hormone in the brain. Pineal gland activity is regulated by light that enters through vertex in the skull. It is even possible to displace a phase of circadian rhythm in sparrows, by implanting a pineal body from a bird that inhabits a different time zone.

In rodents, melatonin is secreted rhythmically too, but under control of two clusters of neurosecreting cells – suprachiasmatic nuclei that are located to the left and to the right in hypothalamus, above the crossing of visual nerve. Information about light and darkness comes from eyes. Daily portions of melatonin synchronize circadian fluctuations. In apes, such a role is played by suprachiasmatic nuclei. In humans with trauma in this part of hypothalamus disorders of rhythm functions are observed, this allows us to assume a similar role of suprachiasmatic nuclei in humans. Phase of rhythms of these nuclei can be moved through eyesight, by an electric stimulus, brain injections of analogous neuromediators that cause natural discharge of neurons, and by melatonin. Secretion of melatonin by pineal body is stimulated by psychomimetics (LSD, mescaline, cocaine) and suppressed by drugs used for psychic diseases.

Dynamics of day and night physiological rhythms in humans and higher animals is determined not only by innate mechanisms but also by an adapted 24-hour stereotype of activity. Existent data concerning the possibility of desynchronisation by frequency of specific circadian rhythms presents an opportunity to assume existence of a number of relatively independent oscillators, every one of which regulates a rhythm of a specific, widely branched functional system (Pelesa, 2010: 23).

In numerous organisms, central regulators do not cause fluctuations in peripheral tissues, but only synchronise the circadian rhythms, innate to every organism cell by frequency and phase.

Regulation of physiological rhythms in higher animals and humans is mostly maintained through hypothalamus-pineal body system.

The circadian mechanism is not universal. It differs in relation to biological species and even to types of cells in one organism. It is assumed that the circadian mechanism is specifically closed on a cellular level, for instance, in comparison to menstrual cycle that includes nervous and endocrine interrelations of many tissues. Cellular mechanisms can be explored through methods of biochemistry and genetic engineering. It is possible to alter the routine of

circadian clock by numerous biochemical methods. Initially, mostly light impulses were used. Thus, for drosophila, constant lighting – even on the level of lighting of a non full moon – is sufficient to stop the clock from working. The light in this case acts indirectly, it does not hit the molecules of the fluctuation mechanism (Shishko, 2010: 4).

In most circadian rhythms the period is nearly independent from temperature levels, given it remains in range of physiologically acceptable norms. Moreover, compared to genuine independent systems (from temperature), circadian clocks are not immune to temperature changes: the smallest differences in temperature are capable to displace their phase. Other than light and temperature change, many chemical substances affect the periodicity, these influence permeability of membranes and break down protein synthesis. Injecting these for a short period of time leads to phase displacement. However, the processes involved are numerous and various and it is not clear how exactly they influence the clock. Supposedly, not ATP itself, neither process of its synthesis and break down are details of the mechanism of the clock. The same can be said about protein synthesis.

Furthermore, disruption of CR in short time measurements is followed by disorders in 24-hour activities, tiredness, insomnia and disorientation. Such diseases as manic-depressive psychosis and also numerous disorders of sleep are associated with pathological dysfunctions of CR. Prolonged impairments of CR can lead to impaired conditions of internal tissues and organs (Ulaschik, 1999: 9-13).

Cyclic nature of biological functions on all levels is one of the requirements of survival of live organisms and is observed as one of the essential features of living matter, its vital quality, worked out through evolution. In biosystems of any level of complexity oxidation-reduction processes flow rhythmically and in correspondence to physical and cosmic rhythms. In relation to this, livelihoods of organisms, functioning of organs and systems, exchange of substances, energy and information in living systems obey the laws biologically-structurally-timely discreteness. Thus, understanding of periodicity in living nature is key. Rhythms are present in the organism from the very birth to death, acquiring specific features during lifetime. Biological rhythms imply physiological processes that are repeated after equivalent amounts of time, differing in intensity and complexity of the involved structures (periodically repeating changes of character and intensity of biological processes and phenomena, characteristic to living matter on all levels of its organisa-

tion- from molecular to subcellular). Depending on origin of inducing agent biological rhythms are distinguished as exogenic, those caused by periodical influence from outside, and endogenic, autonomous, the ones caused by active processes within the organism. In most of the cases in clinical practice doctors seldom think about this issue. In truth, the issue is fundamental, as biorhythmology is a fundamental science, chronomedicine being its vital component (Makarov, 2000: 24-27).

Particularly, an initiating moment for this article to be written was arousal of serious reservations amongst Russian population in relation to so called summer and winter time, in fact, in relation to correct organisation of season and 24-hour lifestyle of people. Understanding of importance of the present problem has led to creation of Problem Committee of Russian Academy of Medical Sciences (RAMS) "Chronobiology and chronomedicine" in 1981, under supervision of a soviet academic F.I. Komarov, who has managed the organisation for 15 years. Further it was confirmed that such a decision was vital. It is important to say that by that moment Worldwide and European organisations of chronobiologists had already been created. Without stopping to look at well-known facts that particularly indicate existence of various types of biorhythms (seasonal, 24-hour, circadian, hourly and so on) it is desired to underline the importance of exploring and implementing of principles of chronomedicine. Practically, this concerns all areas of our lives. Recently a heated debate about summer and winter time zones has arised yet again, the debate has been on for more than 20 years. Seemingly simple technical problem: moving the clock for one hour before arrival of summer or winter. Meanwhile, the deceiving simplicity withholds an alarmingly important biological problem – rebuilding of rhythms. Biorhythmology has introduced a principally new term in clinical means – "desynchronosis", which practically had not been used in clinical practices, despite the understanding of the states of a living organism that this term carries. Only through this term can we explain the ongoing changes in the organism that desynchronosis causes, these can be pre-diagnosed and predicted. Desynchronosis is an unhealthy state of an organism, pathological syndrome that accompanies desynchronisation (misalignment) of rhythms. There are external and internal types of desynchronosis, it is also distinguished by levels of manifestation – initial, moderate and highly-expressed. The most common reason for desynchronosis is restructuring of the familiar given time that causes conflicts with circadian rhythms, their rebuilding (for instance,

trans-meridian flights, shift and night works and so on). Desynchronosis can also arise as impairment of adaptation during various pathologies or ageing. According to mechanism of development desynchronosis is stress (Gabinsky, 1998:23- 25). Circadian rhythm is set genetically and is oriented to change of day and night. Clinically, disorders in circadian manifest through tiredness, malaise, impairment of sleep, often worsening of the existed condition or even developing a new one. For illustrative purposes a practical example of the arising desynchronosis can be the state that is followed by long-distance flights where changing of time zones is involved, so called JetLag. People, who are obliged to make trans-meridian transfers (businessmen, tourists, military men, sportsmen, pilots, railmen) are well aware of this disorder, levels of manifestation of which can often become a serious obstacle for successful implementation of their professional obligations. Another example of misalignment of biorhythms that is no less seldom but even more relevant is so called "social jet lag". Contemporary authors refer a number of symptoms to this term, these also arise during disorders of familiar sleep and wake cycle (similar to jet lag mentioned earlier), in this case not caused by long-distance transfers but by other reasons of social character: prolonged holidays, long weekends (well-known "Monday syndrome"), student examination period, vacation, school breaks – at times when 24-hour sleep and wake regime is dislocated by more than 2 hours. In addition, it is fair to say that a factor sharply impairing desynchronosis (sometimes the main factor causing it) is often times the accompanying intake of alcohol – a psychoactive substance that possesses numerous disregulating effects (negative impact on sleep and wake cycle – functioning of gastro-intestinal tract, cardio-vascular system and others). In present times, it is accepted that even a single intake of ethanol leads to disorders in physiological rhythms, that might be characterized as typical failure of "biological clocks", meaning desynchronosis. To maintain circadian rhythmicity of an organism – the most ancient adaptation system – exists a system in the organism that is composed of retina (light, darkness), suprachiasmic nuclei, hypothalamus and pineal body. In fact, this system determines the 24-hour and respectively seasonal rhythms of the organism. Namely, these are the fundamental factors that determine functioning of an organism and arousal of desynchronosis. Melatonin is a hormone of pineal body and it plays a role of a signal molecule that specifically initiates processes of hourly rhythm of synthesis of the protein, which is an intrinsic part of circadian rhythm.

According to data from B.Y. Brodskii and colleagues, melatonin is a marker of direct intercellular communications. Desynchronosis is subdivided into acute and chronic. Acute desynchronosis arises as a result of sudden misalignment of rhythms of time detectors and the organism. For example, after transcontinental flights on modern airplanes, which, in a short period of time cross multiple time zones, an acute disorder of relation between phases of rhythm of sleep and wake cycle arises. In situations when the impact of such a factor is prolonged, chronic desynchronosis is developed. Chronic desynchronosis is a pathological condition underlined by permanent desynchronisation of organism's functions. Desynchronosis can be caused by a number of external reasons, social and natural. Social causes include for example: biotropic factors of anthropogenic origin, such as 1) toxic substances. 2) total social stress in large industrial cities, related to hard work or driving, abundance of information and so on; prolonged misalignment of sleep and wake rhythm. 3) misalignment between 24-hour stereotype of an organism and discrete time. 4) desynchronosis caused by orbital and inter-planet space travel. Desynchronosis caused by external natural factors are, for instance, desynchronosis related to: 5) extreme natural conditions, 6) changes in rhythms of the operating gelio-geophysical time sensors, such as cycles of sun activity, 24-hour and seasonal variations of climate, change of climate, 7) rhythms of geomagnetic fields of Earth, caused by Sun rotation, 8) a-periodical changes in gelio-geophysical factors that arise during solar flares and geomagnetic storms. Such an ordering of reasons that cause desynchronosis is conditional, as always when considering any type of multi-factor system of disorder of chronostructure of circadian rhythms (Zhang, 2009: 818-820).

It is logical to assume that disordering of chronostructure of rhythms of one or another system is a coherent phenomenon, and the following subdivision by different manifestations of impairments of rhythm parameters is conditional. Nevertheless, using such methods in chronomedicine, as amplitude changes in rhythms, change of mesor or period of rhythm independently is sufficiently acceptable and justified in a number of specific cases. Amplitude Increase (decrease) of circadian rhythm under influence of stress. The amplitude of circadian rhythms possesses exclusively important significance for assessment of functional state of a human. Despite the fact that amplitude variations are most often combined with other manifestations of desynchronosis, it is necessary to note that registration of amplitude change can serve as a fine test during prenosologi-

cal diagnostics. Thus, for example, during a chronological observation of a group of sportsmen doing academic rowing it was established that one of the first symptoms of exhaustion is disturbance of rhythm chronostructure of hemodynamics recordings, which manifested through a decrease in amplitude of their circadian rhythms. Characteristically, that after a 3-hour flight, passengers experience a decrease in amplitude of 24-hour fluctuations of physiological indicators, while decrease of rhythm amplitude is the most-pronounced during a flight in eastwards direction. V.A. Matykhin and others note that the higher the speed of transfer is, the lower the amplitude of 24-hour fluctuations recordings are. While estimating various periods of presence of workers on shift during trans-longitude flights in conditions of polar regions N.M. Fateyeva recognized that apart from significant fluctuations of average 24-hour level of blood clotting, there are sufficiently sustainable changes in intrasystemic synchronisation of regulated parameters. The main manifestations of such changes are: vanishing of statistically significant 24-hour rhythm, a highly expressed dislocation of acrophases, emerging of statistically significant 12-hour rhythms; this is especially characteristic in the initial period of the flight. Relative stabilisation of temporary organisation of homeostasis readings is recorded on 30-35th day of the shift, and it reaches a sufficiently stable state by the 45th day of work. It is appropriate to remind that changes in circadian rhythm amplitude of cardiovascular system readings is observed not only when desynchronosis is caused by external factors but also when it is caused internally (Agarwal, 2010: 51-58).

Synchronisation of rhythm- is a vital process of functioning of mammals' organs, an indicator of direct intercellular communications. Disorders of intercellular communications leads to activation of cellular death mechanisms. The role of melatonin in an organism is very unique. It determines the rhythmical activity, such that, in fact is a universal adaptogene, which "calibrates" functions (internal clock) of the organism to the constantly changing conditions of the surroundings. This factor is key in the issue of an organism's survivability, effectiveness of its functioning independent from its level of organisation. Besides, antioxidant properties of melatonin determine its protective abilities during free radicals attacks on DNA, lipids and proteins. Melatonin can affect processes of free radicals in any cell of the organism. Immune-modulating properties of melatonin are not of less importance, these are determined by production of immune-competent cells and secretion of cytokines by these cells. It has

been proven that melatonin is not only a messenger of the main endogenous rhythm, but also its corrector in relation to the environment. Due to this, any change in melatonin production going beyond natural physiological fluctuations can lead to misalignment of biological rhythms of both the organism amongst itself (internal desynchronization) and with the rhythms of the environment (external desynchronization). Specifically, disorder of melatonin production is a reason of sudden disease syndrome, idiopathic intestinal cramps in new-borns, seasonal affective disorders. As mentioned, any disease is accompanied by desynchronization, and the harder the disease, the more manifested is the dysfunction. It was illustrated through the example of ischaemic heart disease patients, hypertonic disease, ulcer and other disorders (Aronow, 2003a: 1354-1355). Quantity and rhythm of melatonin daily production serve as markers for severity of desynchronization. It has been established that the harder the disease passes or the more frequent worsening of the disorder is, the less is melatonin production, and the less apparent the difference between its night and day production is. In some difficult cases, the day and night melatonin production rates become almost identical. In periods of remission the curve of melatonin production returns to the one that had been before worsening. Nevertheless, it will not be normal, which supports our opinion that patients with chronic disease will always be in more or less unstable state of balance. Works of recent years have shown that melatonin plays a distinguishable role in desynchronization elimination and its prevention. These days there is a medication form of melatonin – melaxen, which allows to successfully treat the diseases and prevent them. Moreover, while treating patients with various diseases it has become apparent that combining “profile” medications with melaxen is significantly more effective than traditional therapy. Apart from this, some unexpected effects have been observed. Thus, during treatment of a worsened ulcer disease with presence of *Helicobacter pylori* and no use of standard therapy with antibiotics, implementing only melatonin remission of the disease has been achieved, the microorganisms have vanished. A research that illustrated progressive decrease in pineal body production of melatonin with age appeared to be very important, the decreased production has led to a fall in difference of the hormones’ abundance during night and day (Aronow, 2003b: 1357-1358).

Seasonal worsening of internal organs diseases pose a special interest. During periods of biological spring and autumn, parameters of organism’s circadian rhythms are in a process of either increasing or

decreasing of their amplitude, thus in a counter phase. In our opinion, this moment is one of the decisive in pathogenesis of seasonal worsening of disease, because it leads to a condition that can be called a seasonal physiological desynchronization. Seasonal impairments of internal organs diseases do exist. They constitute a complex process that is based on a fundamental law, and the role of “major violin” is played by melatonin. Research dedicated to melatonin has opened a new direction not only in biology but in medicine, in treatment and prevention of disease impairment, including the seasonal ones. Increasing of physiological functions that provide organism’s physical activity (frequencies of heart contractions, minute blood volume, arterial pressure, body temperature, oxygen consumption, blood sugar levels, physical and mental productivity and else) during day and their decrease at night is characteristic to human body. Specific correlations between phases of different 24-hour rhythms are observed in normal conditions. Maintaining consistency of these correlations provides alignment of bodily functions in time, identified as internal alignment. Besides, under influence of changing with 24-hour periodicity environmental factors (synchronizers, or time sensors) external alignment of circadian rhythms takes place. There are primary (carrying major significance) and secondary (less significant) synchronizers. In animals and plants, primary synchronizer is, as a rule – sunlight, in humans it can also be social factors. Presence of circadian rhythmicity of arterial and venous pressure in humans is evident of melatonin participation in regulatory functions of cardio-vascular system. Existence of melatonin receptors in intermuscular layer and endothelium of vessels is yet another piece of evidence. In most animal research in terms of improved arterial vessels tone in vitro and in vivo it has been demonstrated that physiological, as well as pharmacological doses of melatonin exert a vasodilating effect, however melatonin effect on vessel tone is not unambiguous and depends not only on state of the vessels. Mechanisms through which melatonin affects vessel tone include binding of melatonin with own receptors of smooth muscle cells and endothelium of vessels, by influencing adrenergic and peptidergic (vasointestinal peptide, substance P) endings of perivascular nerves and secondary messengers in adrenergic stimulation chain of muscle contraction, as well as inhibition of serotonin secretion by structures of CNS, vasopressin, hypothalamus and noradrenaline by adrenal gland. Without hesitation, impairing melatonin production may play a major role in pathogenic mechanisms of

coronary pathology. This is demonstrated by effects of melatonin itself and clinical studies, which show reduction of night melatonin production in patients with IHD, as well as in patients with acute angina. Melatonin is capable of exerting influence on sizes of impact sites, reduce frequency of ventricular arrhythmia and decrease mortality (Shin, 2007: 656-662).

According to our research data, an increased concentration of melatonin in patients with neuro-circulatory dystonia is an evidence that on functional disorders stage, melatonin production can increase and then if the disease progresses depletion of reserve possibilities starts at the stage of forming of a somatic disorder. As severity of cardio-vascular pathology progresses not only does production in total decrease but also rhythmicity of melatonin production are impaired and significant differences in day and night production are no more distinguishable. These results allowed inclusion of melatonin into traditional therapy of hypertensive disease (HD) and IHD. During comparison of therapy results of these groups of patients, receiving melatonin, reduction of headaches was noted in 35%, of them, 15% have reported reduction of dizziness, photopsia- 25%, noise in ears – 15%. In group of patients receiving traditional therapy, these symptoms were less obvious – 25, 5, 10 and 10%, respectively (Blagonravov, 2010: 559-561).

Based on fact that alcoholism induces sharp decrease or complete stoppage of melatonin synthesis by pineal body, domestic researchers, in hospital conditions carried out a series of experiments pointed at implementation of melatonin as replacement therapy in order to treat some manifestations of alcoholic withdrawal syndrome of medium severity. These works have proven that patients in this condition show signs of internal desynchronization, as evidence, absence of reliable circadian rhythmicity of systolic and diastolic arterial pressure and biorhythm of axillary temperature during withdrawal was present. Positive results were gathered when melatonin (melaxen) was prescribed in doses ranging from 6-9 to 12 mg/24-h in an acute period of alcohol withdrawal. Thus, dynamics of improvement in a group of patients that received melaxen as a mono-hypnotic (6mg at 10p.m. In duration of 2-4 days of staying in hospital), had better characteristics in comparison to patients who received benzodiazepines. Advantages of melatonin became easiness of falling asleep and prolonged duration of night sleep. An absolute absence of adverse effects (characteristic during prescription of sedative substances-irreplaceable part of standard therapy) was also ob-

served when melaxen therapy was carried out, even in high doses. This allowed to officially recommend such medication during combined therapy of such a disease. While examining mechanisms of action of magnetic storms on patients with HD and IHD, an important role of pineal body melatonin secretion has been determined. Received data allowed to work out a prevention mechanisms for impairments during magnetic storms if melaxen is included in the therapy (3mg, 2-3 days before the storm). Daily and seasonal periodicity of clinical manifestations during worsening of ulcer disease, has found an explanation in misalignment of genetically determined rhythms of melatonin production with rhythms of the environment (desynchronization). As our clinical observations demonstrated, when melatonin is included in the plan of therapy for duodenum ulcer patients, the effect significantly exceeds the one of standard therapy, morphological state of stomach's mucous membrane was clearly improved according to results of electro-microscopic and immunohistochemical observations, which hinted at a deeper remission in similar amounts of time. Melatonin's role in aging cancerogenesis, sleep impairments and a number of diseases is vitally important. It is not less important in organization of labour and rest. Therefore, whatever field of human life is concerned, be it labour, leisure, illness, age, therapy, e.t.c.- the key role in everything is played by human's rhythmic organisation; it is the fundamental base. Going back to the issue of seasonal time change, even just one hour change, we, to a certain degree cause desynchronization with all of the after-effects that were stated previously. If the difference in time change is significantly greater than that, all of the disadaptation mechanisms start taking place. Winter 2011-2012 demonstrated how uncomfortable the population was feeling after changing of "winter" time to "summer". In a 24-hour period, dark time was dominating over light time, apart from discomfort, this can be followed by development of depression- a fact, well-known in northern countries (Sweden, Norway) (Yamazaki, 2005: 241-249). In any case, in our country the time change was accompanied by an apparent emotional outburst and a reaction of the population that went as far as an intercession with the Government. This is a bright example but we need to take into account that many other circumstances can also cause desynchronization. For instance, shift work, night lifestyle, excessive TV watching and so on. It was demonstrated that daily and seasonal rhythms of life of healthy and sick people is mainly dependent on maintaining genetically laid foundations of life. An understanding that disor-

ders of these rhythms lead to desynchronization and the after-effects has arisen. It is obvious that practically implementing principles of chronobiology and chronomedicine is vitally important (Imai, 1996: 172-185).

Understanding of necessity of daily monitoring the readings of arterial blood pressure, pH, stomach juice, with the aid of which approach to therapy is determined (chronotherapy) serves as another evidence. Now it is hard to imagine examining the patients without this data. There are specialized journals: "Vladikavkaz med-biological informant", "Railway medicine – professional biorhythmicity", "Chronobiology and chronomedicine guidelines", a monograph "Melatonin: perspectives of implementing in clinics" were published in 2012, in previous years several monographs dedicated to melatonin were published.

Such principal issues as necessity of exploring biorhythmicity in med schools in frames of theoretical (biology, pharmacology) and clinical disciplines were raised. In a natural habitat organisms are always influenced by a complicated dynamic complex of factors, on top of this actions of some factors change (enhance, inhibit, deform) actions of others, which creates problems for determining their role in biotropy extent. Impairments of temporary organism structure arise when its internal rhythms are subject to orderly structure misalignments, causes of such misalignments can vary – external and internal. Impairments of natural flow of biological rhythms, their mutual alignment, meaning desynchronization, is an essential component of total adaptation syndrome and in this, connection of biological rhythms problem with adaptation problems can be seen (Viskin, 1999: 1429-1434).

Failures of CR in short time periods leads to a failure in 24-hour activity, tiredness, insomnia and disorientation. Such diseases as manic-depressive psychosis and various problems with sleep are associated with pathologic dysfunction of CR. Prolonged failures of CR can be followed by deterioration of internal tissues' and organs' condition, for instance, cardio-vascular disease (CVD). Chronomedicine was most largely introduced into cardiology practices. First of all, this is linked with an important role of cardio-vascular system (CVS) in organism's livelihood, as well as high incidence of cardio-vascular pathologies that lead to disabilities and death. Besides, the main parameters of cardiac activity can be easily registered and monitored, which is essential when assessing chronobiological indicators. The most important parameters of cardiac activity – frequency of heart contractions (FHC), arterial pres-

sure (AP), variability of heart rhythm (VHR) – all possess their precise biological rhythms, synchronized in time in relation to sleep and wake period.

Misalignment of various CVS parameters' biorhythms can be followed by development of pathological conditions with the following structural changes in information, energy and exchange. Therefore, it is vital to perform biorhythmic research in even those patients who are having initial manifestations of one or another cardio-vascular pathology. Impairments of AP and FHC also pose an importance in development of worsening of CVD. This is confirmed by a plethora of science papers, authors of which explore mechanisms responsible for circadian fluctuations of these parameters. Thus, Leary A, et al. revealed a tight positive connection between increasing morning activity upon awaking and "spikes" in AP and FHC in their works. In relation to this, patients having arterial hypertension (AH) and IHD were recommended to withdraw from energy-demanding physical exercise right after awaking. However, this issue remains disputable. It is necessary to point out that misalignment of biological rhythms and impairment of their natural flow is not solely an indicator of pathology development but it can also be a result of an already existing disease. This, in turn, becomes more disadvantageous as CR impairments can lead to a number of condition worsening factors. Failure of daily AP rhythm is associated with a greater frequency of target organs' damage and with an extended risk of cardio-vascular events, related to overload of pressure. Complex studies of physical activity, vegetative functions and sensitivity to sodium allow us to explain in detail the physiology of AP circadian changes and pathophysiology of 24-hour rhythms in various conditions and during different diseases. In healthy patients, normal daily profile of AP is characterised by a night decrease of 10-20% as compared to day levels. In healthy patients, this daily Ap profile is determined by various psycho-behavioural factors and is accompanied by changes in neurohumoral factors, including tone of vegetative nervous system's sympathetic region and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) (Dunlap, 1999: 271-290). Those who do not show signs of AP decrease at night >10% compared to daytime belong to a group of patients with impaired AP circadian dynamics ("non-dippers"). In this patients the impaired CR is associated with kidney diseases and cardio-vascular events- heart attacks and strokes. In a series of experiments, levels of night time DAP and impairments of CR by "non-dipper" type were important predictors of chronic heart failure (CHF) development in patients who had no myocardial in-

farction (MI). Associated with other cardio-vascular risk factors, failure of daily AP fluctuations is an important predictor of mortality from all reasons. In some research change of daily AP rhythm was connected to the risk of heart failure development. The researchers have verified whether the changed daily AP rhythm is connected to disadvantageous outcome (death or hospitalisation due to CHF worsening) in patients with CHF. It was determined that an impaired daily AP rhythm, when added to other standard predictors, is in fact, an essential prognostic factor during CHF. An increased night time AP and high readings of plasma BNP right before discharging the patients from hospital were determined to be significant predictors of stroke in patients with CHF.

Congestive heart failure is associated with changes in sympathetic and parasympathetic nervous systems, weakening of baroreflexive function, which affects daily AP rhythm directly. Thus, if normally cardio-vascular CR parameters are bimodal (two phased), with lowest readings at night sleep period, when its progressing normal circadian AP and FHC rhythmicity change and bimodality of CR fades. During CVD profile of FHC changes. Daily FHC rhythm is characterised by a special indicator – circadian index (CI). While studying CI in various groups of patients with CVD (dilated cardiomyopathy, ID, idiopathic arrhythmia, AH and else), that survived and unexpectedly died because of it, as the condition developed, an increase in heart daily rhythm rigidity was detected. Flattening of circadian FHC profile reflects on depletion of cardiac rhythm adaptive reserves and is clinically associated with poor diagnostics and high risk of arrhythmogenic syncope conditions and sudden death in patients from risk groups. The leading role in organism's cyclic processes coordination is played by circadian fluctuations of nervous system's functional activity. Vegetative nervous system's daily fluctuation-sare closely linked to light-darkness and sleep-wake cycles. VNS's sympathetic region's tone prevails during day time activities, parasympathetic – during night sleep. Apart from this, along with VNS, physical activity, location of body in space and baroreflexes are responsible for daily circadian rhythm changes in healthy humans. In patients with cardio-vascular pathologies, changes of CR parameters of heart rhythm variability were noted. For instance, in patients with AH and AH with paroxysms of atrial fibrillation, break downs of daily CRV parameters' rhythms, characterised by temporary misalignment of SDNN rhythm, as well as decreasing of mesor value and amplitude of CRV parameters' CR that

reflect on sympathetic and parasympathetic influences. In patients with CHF daily CRV and variability of QT intervals can also be modified due to neuro-humoral activation, functional and structural remodelling of the heart. 121 patients with stable CHF were observed during one of the research works. With aid of cosine analysis, readings of CRV CR parameters and QT-intervals were determined. In addition to an expected increase in FHC and prolonging of QT-interval, a decrease in QT-interval's circadian variability and a dislocation of RR interval's maximum towards later hours in those who have died in comparison to those who survived have been detected. These 2 parameters happened to become independent predictors of cardiac arrest when performing multidimensional Cox regression analysis. While studying the 24-hour regime of RR interval's variability in patients with CHF a decrease in all indicators has been revealed during the period, as well as presence of pathological CR for frequency parameters of RR intervals. In a study with simultaneous Holter ECG analysis during physical activity it was shown that sympathetic-vagal balance is dislocated towards sympathetic tone in patients with heart failure. Along with this, physical activity is a subject of organism's homeostasis ultradian dynamics (Hasting, 1998: 425-445).

Circadian dynamics were noted in cardio-vascular events. Knowing the daily disease risk rhythmic along with pharmacological and pharmacodynamical properties of drugs provides success in treating a series of pathologies. Chronotherapy is especially relevant for diseases, that present a clear risk CR for their appearance or appearance of their symptoms, such as allergic rhinitis, arthritis, asthma, heart attacks, cardiac failure, stroke, ulcer. Appearance of cardio-vascular events has obvious seasonal fluctuations and a higher predisposition of episodes in spring and winter periods. High incidence of acute heart attacks, angina, acute heart failure, hypertonic crisis and sudden death was observed in spring and winter as well as during changing of seasons, namely in January, February, March, April, October, November and December. Daily rhythm for cardio-vascular events was characterized by a morning peak that lasted until midday. During extended observations of patients with AH, Kario K. et al. have revealed a positive correlation between brain strokes frequencies and extent of morning increase in AP, while the extent of increase of morning pressure did not depend on average daily levels of pressure and a series of other indicators. According to the authors, this indicator is an independent and prognostically significant factor in development of

brain adversities. It is assumed that effective control of AP with aid of antihypertension substances can possibly improve prognosis of those with AH, by decreasing the frequency of brain strokes development. Viskin S. et al. was one of the first wide-scale research works on circadian variations of newly emerged paroxysms of atrial fibrillations (PAF). The research has identified that emerging of PAF is characterised by emerging of two peaks with a significant increase in episode frequencies in morning and evening periods. During a week significantly smaller amounts of emerged PAF's were recorded on Saturdays. And the greatest number of arrhythmias was observed on last months of each year. The most studied issue remains chronopathology of heart attacks – daily dispersion of its emerging, scale of myocardium damage and lethal outcome. There are guidelines on dependence of repeated heart attack from time of the day. The maximal number of cases was registered for late morning hours (8-11.59 a.m.), which are rightfully considered as “high-risk” hours in relation to emerging of repeated necrosis. In time period from 4pm to 7:59pm only 9.8% of heart attack incidence occurs. These hours can be considered as hours of “relative wellness”. Apart from this, a number of studies have determined that starting of heart attacks between 0-12 hours led to a significantly larger scale of necrosis in respect to other periods of time of heart attack emergence. An increased frequency of cardio-vascular disasters in morning hours is mostly determined by an enhancement of sympathetic-adrenal system activity at this time period. Sympathetic nervous system enhances catecholamine production, blood's clotting activity increases, heart rate goes up, shortening of heart cycle duration, which leads to an increase in myocardium oxygen demand. These changes are especially apparent in patients with blood circulation pathologies. Each one of these factors can serve as a trigger to develop adversities of CVD (Kamory, 2008: 289-294).

Life-threatening break downs of rhythm that impair flow of myocardial infarction are also characterized by presence of circadian. A research on bunnies has looked at emergence of ventricular fibrillation (VF) in relation to time of acute coronary failure emergence. Indiction of coronary failure in a period from 3:30pm to 6pm has led to emergence of VF and death of animals in 100% of cases. Modelling of heart failure from 11am to 3pm did not induce VF in 89% of cases. CR was noted in emergence of sudden heart death in patients with innate or adaptive heart pathology. Total mechanism, laid in the foundation of ventricular arrhythmias presents a

break down in duration and form of myocardium repolarisation process.

It was shown in an experiment with mice that expression of ion channels and duration of QT-interval also have daily rhythms and are controlled by an endogen-dependant oscillator – Klf15. Klf15 transcriptionally controls rhythmical expression of Kv channel-bound protein 2 (KChIP2) – critical subunit, essential for creation of outwards K⁺ flow. Deficit or excess of Klf15 leads to a loss in rhythmicity of QT-intervals, breaking of repolarisation and increases predisposition to ventricular arrhythmias. In one of prospective studies CR was identified in number of deaths per hour and in patients with stagnant heart failure after a heart attack. Major peak- between 6 and 12am, 202 of 517 deaths (39%) happened during this 6-hour period. The highest frequency of ambulance calls for patients with CHF in relation to worsening of the disease is at winter months, on Mondays, from 8am to 3pm, which points out at rhythmicity of emergence of adversities for the pathology. Daily rhythm of QT dispersion was shown in patients with CHF, which can also be potentially significant for therapy and prevention of sudden heart death in patients of this group. The fact that break downs of organism's temporary coordination function are one of the first evidences for development of a pathological process, makes research in the field of biorhythm changes important in assessment of pre-pathological conditions, disease diagnosis, organisation of preventing activities, and also in prognosis of flow and outcome of the pathology, development of their adversities and adequate therapy of already existing pathologies with use of chronotherapy principles. Thus, taking into account the high incidence of cardiological pathologies, chronobiological research in this area is quite relevant. While problems of chronobiology and chronotherapy of AH are sufficiently studied, there is too little information about features of cardiac activity CR in patients with CHF. Meanwhile, namely with progress of heart failure AP, FHC and CRV circadian rhythms can significantly vary, hence directly or indirectly affecting emergence of a series of adversities of CVD. Therefore, fundamental research in this area, including establishing norms of daily dynamics of FHC, AP, CRV are vitally important for their following implementation in practical activity. Because, based on features of chronostructure of cardiac activity parameters in patients with CHF it will be possible to adjust therapy, including improvements of diagnostic methods based on main principles of chronotherapy, and possibly prevent some adversities during the pathology.

Changes in amplitude of daily rhythms is one of the important diagnostic criteria in chronomedicine of not only internal but also external desynchronosis. Changing of rhythm periodicity under stress. As studies of internal desynchronosis suggest, stress, related to pathology presence is accompanied also by changing of circadian rhythm period. Clinical laboratory studies, under maintenance of N.A. Aslanyan allowed to formulate a new term “neorhythmostasis”, hence establishing a relative stationarity of rhythm parameters on a new level that is under stress, namely, switch of circadian rhythmostasis to ultradian infradianneorhythmostasis. For example, while performing of the 261st rhythmological research of extracting urine and electrolytes in patients suffering from neurocirculatory dystonia, it was identified that in 168 cases (64%) they exhibit accurate rhythms, however their periods significantly differ from rhythm periods of healthy individuals. Given that in healthy people, amongst statistically clear rhythms, 24-hour rhythm constituted 92%, in patients with neuro-circulatory dystonia only 31% was detected, for infradian – 54%, ultradian rhythms – 15%. In the same time, mesors and urine and electrolyte excretion rhythms amplitude in this group of patients did not sustainably differ from similar indicators of healthy people. L.A. Babayan et al. have illustrated in their work that intact animals under influence of external stress experience dislocation of circadian rhythm period into infradian area. Usually, statistically reliably indicated rhythms of corticosterone and blood minerals in these animals account for 80%, rhythms of mineral extraction with urine – 74%. With this, amongst reliable rhythms in intact animals in calm conditions rhythms of circadian scale dominate (75 and 91% for blood and urine, respectively). It is possible to conclude that most intact animals possess circadian rhythms of water-mineral homeostasis of internal synchronisation by rhythm periods of specific indicators established by a specific value of mesors and amplitudes. Under influence of extended external stress factors (for example alcohol injection) animals’ water-mineral system reorganized its temporary structure. This manifested through circadian rhythm transformation into non-periodic fluctuations or in formation of mainly infradian rhythmicity: for blood and urine indicators circadian rhythms constituted only – 21%, 27%, while infradian rhythms – 56, 54% and ultradian rhythms – 23,19% respectively. It is important to underline that most indicators go through not only change of period but also through significant change in values of some mesors and amplitudes. For instance, reliable rhythms of corticosterone in 100%

of cases were located in infradian scale, however, their mesors and amplitudes statistically reliably ($P < 0.01$) exceeded the respective indicators of intact animals in conditions of stress. Quite notably, plasma minerals’ and erythrocytes’ rhythm mesors did not considerably change under stress, hence remained a relative constancy of cellular and non-cellular mineral concentration (Shishelova, 2009: 6).

Cycles of life processes differ by their parameters – period duration, amplitude, phase. In cases when adaptation process flows calmly, without notable damage to organism, when stress levels do not exceed norm levels, their effects on circadian rhythms are low. If the adaptation process flows violently, with apparent and quickly developing changes in the organism, which can be determined by a strong stimuli.

Noise – is a combination of sounds of various frequency and intensity that disorderly blending and travelling in time. Any type of noise is characterised by a specific frequency content, or, as they say spectrum. Noise arises in result of fluctuations of solid and flexible bodies. . Fluctuations of any solid body, liquid or gas is characterised by:

- Amplitude (value of deviation from balance point);
- Frequency (frequency of fluctuations determines tone height, the greater the frequency, the higher the tone of the sound)
- Speed of frequency wave movement in physical or biological surroundings.

Sensibility of the hearing apparatus in domestic animals varies, it depends on the sounds height. Dogs are capable of registering fluctuations of 38 – 80000 Hz, sheep – 20 – 20000 Hz, horse – 30 – 1025 Hz.

The minimal sound energy that can be absorbed by human ear is called hearing threshold. It is 10^{-12} BT/M² (for 1000hz tone). Sound pressure corresponding to this equals 2×10^{-5} H/M². Level of sound loudness (noise) is measured in bels (B) or decibels (dB). Depending on spectrum all noises are divided into three classes: low frequency – up to 350Hz; medium frequency – 350-800hz; high frequency – more than 800Hz (Nekipelov, 2005: 9).

By dispersion of sound life in time noise is subdivided into constant (stable) and intermittent (not constant). Level of sound should not exceed 65-70 dB for domestic animals. Impact of sound depends on its loudness, determined by a special content (frequency of its sounds) and by power of noise.

Organism’s reaction to noise level of more than 70 dB is a complex of symptoms of functional and organic changes that arise parallel to changes of hearing organ’s functions. It is essential to mention

dysfunctions of vegetative nervous system. Prolonged effects of noise causes changes in breathing rhythms and rhythms of heart contractions, hypertonia develops. Motor functions of gastro-intestinal tract change, hypersecretion of some internal glands emerges.

Noise absorption can be achieved by growing plants around buildings where animals are kept. Noise-meters are used to measure levels of noise (Sh-3M, IShV-1, Sh-63 and others). For example, Sh-3M measures noises of 25-130dB in a scale of 40-10000Hz (Nekipelov, 2004:2).

Every organism perceives noise in its own way. A lot depends on age, temperament, health state, surrounding conditions. Human hearing organ is capable of adapting to some constant and intermittent noises (hearing adaptation). But this adaptability is not capable of protection from a pathological process – losing sense of hearing, it only temporarily helps. In conditions of city noise a constant tension of the hearing analyser takes place. This causes increase in hearing threshold by 10-25 dB. Noise impairs understanding of speech, especially when it is louder than 70 dB. Damage that strong noise exerts to the ear depends on spectrum of sound fluctuations and character of their change. First of all, a person starts to hear less of high sounds, then medium and low. Danger of losing hearing due to noise largely depends on individual characteristics. Some lose the sense of hearing after a short effect of noise of a relative intensity, others can work with strong noise almost all life without notably damaging their hearing abilities. Gradual impact of strong noise does not only negatively affect hearing but also lead other adversities- ringing in ears, dizziness, headaches, increasing of tiredness (Izmerov, 2005: 384).

Excessive noise can be a reason of nervous depletion, psychic oppression, vegetative neurosis, ulcer, disorders of endocrine and cardio-vascular systems. Noise distracts people from work and rest, decreases productivity of work. The most noise-sensitive people are those of older age. At ages before 27 only 46.3% react to noise, at ages 28-37 – 57%, 38-57 – 62.4% and at 58 and older – 72%. Large amount of complaints from people of older age is obviously linked to age properties and state of central nervous system of this age group.

There is a correlation between number of complaints and character of the work. Polling data shows that disturbing effect of noise is a larger concern for those doing analytical work than those who labour physically (60.2 and 55% respectively). As criteria of unhealthy effect of noise, indicators of damage and recovery period of hearing sensitivity, bioelec-

tric activity of brain matter, latent period of conditional-reflex reaction to light and noise, analytical productivity, arterial pressure, frequency of heart contractions, specific readings of ECG.

Other serious changes can be observed under influence of noise: slowing down of heart contractions, decrease in saliva and stomach glands production, disorder of thymus functions and adrenal glands, change in electric brain activity. Noise that exceeds 80-90dB affects excretion of most pineal gland hormones that control excretion of many other hormones. Thus, secretion of cortisone hormone by the adrenal glands can be increased. Cortisone possesses an ability to weaken liver possibilities to withstand toxic substances, including those causing cancer. Under influence of noise of 85dB A rebuilding of energy exchange in muscle tissues was observed, direction of the rebuilding depended on time of influence. Increase of interaction between oxidation and phosphorylation after a two-week impact of noise is an evidence that these process is capable of ATP generation. Indeed, as a result of intensification of oxidative phosphorylation in mitochondria starts a tendency to increase ATP content in muscle homogenate with similar duration of impact. Noise inhibits new formations of energy rich phosphate bonds that depends on state oxidative-phosphorylation processes (Van Dijk, 291-309).

Noise of industrial character during timely influence on rats causes inhibition of the main part of developing energy in a cell – oxidative phosphorylation in mitochondria. This fact points at a possibility of using this indicator as a biological criteria of unhealthy effect of noise on the organism. Impairment of energy metabolism processes – a significant factor of unhealthy effect of noise, in turn, may become a reason for breaking balance of a series of biochemical processes in an organism.

Impairment of muscle energetics can be observed as those received in a relative rest state, since some movement excitement in rats was not edonly during the first days of the experiment. Thus, the main route of energy generation in form of ATP in a relative rest state of an animal under prolonged noise exposure is impaired. It is known that during muscle activity energy expenditure of the organism expands and a muscle actively uses ATP when doing mechanical work.

Pathomorphological studies have revealed signs of irritating effects of noise: some activation of brain matter nervous cells of large hemispheres, lipid depletion of adrenal glands, increase in number of plasma cells in spleen, evident of some increase in immune reactions (Maksimova, 1998: 124-132).

An experimental group of rats (male and female) under influence of transport noise has given a generation of offspring that was influenced by similar sounds for 3 months. Control group (males, females and offspring) lived in quiet conditions. The groups did not differ in mass and height significantly. Physiological research on first generation 3-months-old male rats revealed that in experimental group latent time of reflex reactions is shorter by in average 8.6ms, and frequency of heart contractions is 60b/m faster than control group. Therefore, it is possible to assume that in first generation rats, whose mothers before and during pregnancy were exposed to noise a process of excitement in central and vegetative nervous systems prevails. The experiments showed unhealthy effect of transport noise on various organs and organism systems depending on duration of exposure. Influence of noise was established not only on parent organism but also the offspring.

Noise impairs sleep considerably. In developed and more frequently in developing countries, where community is active 24/7, we are in a desperate need to recover correct models of sleep. Our 24-hour sleep rhythm- is the mostly apparent daily rhythm that is observed in people and may animals, but sleep – is something more than just part of circadian system. Sleep- is a very complex state, created by several brain regions, neuromodulating systems and modulators. Due to this level of complexity, sleep is very susceptible to disorders. A recent work has shown that impairments of sleep and circadian rhythm (SCRD) are common for various neurodegenerative and neuropsychiatric diseases during which routes of neuromediators are damaged. For instance, SCRDis observed in more than 80% of patients with depression or schizophrenia. Surely, it is uncomfortable to feel sleepy at an appropriate time, but it is only the tip of the iceberg. SCRDis also associated with a wide spectrum of interrelated pathologies, such as poor attention and memory, decreasing of mental and physical reactions' speed, reduction of motivation, depression, insomnia, substance exchange impairments, obesity, immune disorders and even higher risk of cancer development. All of these are often observed during psychic and neurodegenerative disabilities. Extremely unfavourable effect is exerted by intermittent, suddenly appearing noises, especially at evening and night hours on the newly fallen asleep person. This is explained by the fact that while falling asleep brain is in a "hypnosis" phase. At this time paradoxical relations with the environment are being developed, hence even weak noise stimuli can exert an unproportioned, strong effect. A sudden noise that appears during sleep (cars, music, etc.) often causes strong fright, especially in

sick people and children. Noise reduces duration and deepness of sleep. It has been established that chorological configuration of noises is one of the most important factors, sequence of noises of different intensities. Thus, unstable transport movement breaks sleep more effectively than an intensive and evenly distributed noise (Ablaykhanova, 2013: 239-243). Apparently adaptation to regular and frequent noises happens easier than to irregular and seldom ones. People react to noise during sleep differently. Reaction to noises does not depend on age, gender, and state of health. Thus, during the same intensity of noise, people aged 70 wake up in 72% of cases, whereas children, 7-8 years old – only in 1% of cases. Threshold noise intensity that causes awaking in children is 50 dB A, adults – 30dB a, and older people react to an even smaller value. Women are more easily awakened via noise. This is explained by the fact that women transfer from deep sleep to REM sleep more frequently than men. Noise affects various stages of sleep. Thus, stage of paradoxical sleep, characterised by dreams, fast eye movements and other features, has to take not less than 20% of total sleep; reducing this stage of sleep leads to serious disorders of nervous system and mental activity. Reducing stage of deep sleep leads to hormonal disorders, depression and other psychic pathologies. Under influence of 50 dBA noise, time required to fall asleep extends by an hour or more, sleep becomes superficial, after awaking people feel tiredness, headache and often times increased heartbeat. Absence of normal rest after a day of labour is followed by a state, where naturally developed tiredness does not vanish after work but in fact becomes a chronic exhaustion that facilitates development of a series of diseases, such as break down of central nervous system and hypertonic disease (Ablaikhanova, 2012:4).

Effect of noise on functional state of central nervous and cardio-vascular systems is identified in the process of experimental studies on animals. Fundamental physiological research on determining acceptable levels of noise are the basis of noise hygiene.

Negative results of noise exposure are reduction of total resistance of the organism and reduction in productivity indicators (increase in body mass, milk productivity and else).

Noise is a stress-factor. Development of such a condition causes tension of hypothalamus-pineal body-corticoadrenal system. Corticosteroid hormones, cholesterol and glucose concentrations in blood increase and eosinophils concentration falls. Due to these disorders, changes in circadian rhythms of the organism arise (Ablaikhanova, 2014:251-256).

Литература

- Хильдебрандт Г. Хронобиология и хрономедицина. / Г. Хильдебрандт, М.Мозер, М.Леховер. – Пер. с нем. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.
- Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. – СПб.: «Система», 2007. – 40 с.
- Заславская И.Н. Отчет о научно-исследовательской работе Проблемной комиссии № 31. «Хронобиология и хрономедицина» за 2011 г. [Электронный ресурс] / Проблемная комиссия РАМН «Хронобиология и хрономедицина». – 2011. – 2 с.
- Пелеса Е.С. Особенности хроноструктуры частоты сердечных сокращений и вариабельности сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмами мерцательной аритмии / Е.С. Пелеса // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 4. – С. 91-100.
- Пелеса Е.С. Характеристика циркадных ритмов сердечной деятельности у больных артериальной гипертензией с пароксизмами фибрилляции предсердий: автореф...дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / Е.С. Пелеса; УО «БГМУ». – Минск, 2010. – 23 с.
- Шишко Е.Д. Суточный ритм, циркадианные гены и злокачественные новообразования / Онкология [Электронный ресурс]. – 2010. – № 4. – С. 23 – 25.
- Улащик В.С. Биологические ритмы и хроноterapia // Медицинские новости. – 1999. – № 2. – С. 9-13.
- Макаров Л.М. Циркадный индекс как показатель стабильной организации суточного ритма сердца / Л.М. Макаров // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 24-27.
- Габинский Я.Л. Хронопатология инфаркта миокарда // Уральский кардиологический журнал. – 1998. – №1. – С. 23- 25.
- Zhang X.W. [et al.]. A study on yearly and daily circadian rhythm of cardiovascular events / ZhonghuaNeiKeZaZhi. – 2009. – Vol. 48, No. 10. – P. 818-820.
- Agarwal R. Regulation of circadian blood pressure: from mice to astronauts / R. Agarwal // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2010. – Vol. 19, No. 1. – P. 51-58.
- Aronow W.S. Circadian variation of death from congestive heart failure after prior myocardial infarction in patients >60 years of age / W.S. Aronow, C. Ahn // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92, No. 11. – P. 1354-1355.
- Shin J. [et al.]. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure // Card. Fail. – 2007. – Vol. 13, No. 8. – P. 656-662.
- Blagonravov M.L. [et al.]. Chronobiology of cardiac ventricular fibrillation development in experimental acute coronary failure // Bull. Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 149. – P. 559-561.
- Yamazaki T. [et al.]. Circadian dynamics of heart rate and physical activity in patients with heart failure // Clin. Exp. Hypertens. – 2005. – Vol. 27. – P. 241-249.
- Imai Y. [et al.]. Circadian blood pressure variation related to morbidity and mortality from cerebrovascular diseases // Ann. NY Acad. Sci. – 1996. – Vol. 783. – P. 172-185.
- Viskin S. [et al.]. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation // European Heart Journal. – 1999. – Vol. 20. – P. 1429-1434.
- Dunlap J.C. Molecular bases for circadian clocks / J.C. Dunlap // Cell. – 1999. – Vol. 96. – P. 271-290.
- Hasting M.N. [et al.]. Entrainment of the circadian system by nonphotic cues // Chronobiological Int. – 1998. – Vol. 15. – P. 425-445.
- Kamory T. [et al.]. Factors associated with incident ischemic stroke in hospitalized heart failure patients: a pilot study // Hypertens Res. – 2008. – Vol. 31, No 1. – P. 289 – 294.
- Шишелова Т.И., Малыгина Ю.С., Суан Дат Нгуен. Влияние шума на организм человека // Успехи современного естествознания. 2009. – № 8. - 56 с.
- Некипелов О.О., Копвалова А.Н. и др. Влияние шума на оппонентные психофизиологические системы памяти человека // Успехи современного естествознания. 2005. – № 9. – 65 с.
- Некипелов О.О., Копвалова А.Н. и др. Шум как экологический фактор среды обитания // Современные наукоемкие технологии. 2004. – № 2. - 56 с.
- Измеров. Н.Ф. Человек и шум [Текст] / Н.Ф. Измеров. Г.А. Суворов, Л.П. Прокопенко. – М.: ГЕОТАР – МЕД, 2005. – 384 с.
- Van Dijk F.J.H. Non auditory effects of noise in industry. V. A field study in a Shipyard [Текст] / F.J.H. Van Dijk J.H.M. , Verbeek F.F. de Pries // International Archives Occupational and Enviromental Health Perspectives. – Vol.41. – P.291 – 309.
- Максимова И.И. Действие импульсного шума с различной частотой следования импульсов на организм человека [Текст] / И.И. Максимова // Шум, вибрация и ультразвук. – М., 1998. – С.124 -126.
- Taraktiy E.A., Davydova Yu. A. Seasonal variability of indicators of a blood system of the red-backed mouse (*Clethrionomus glareolus*) of a different reproductive condition. News of the RAS. Ser. Biology, No 1.- 2007.- pp. 14 – 25.
- Аблайханова Н.Т., Тулеуханов С.Т., Кулбаева М.С., Жатканбаева А.Р.Изучение циркадианной динамики электропроводности биоактивных точек кожи животных в норме и при гипоксии в весенний сезон года // Международная конференция Актуальные проблемы физиологии, биофизики и медицины – 2013. – С. 239-243.
- Аблайханова Н.Т., Тулеуханов С.Т. и др.Хронофизиологические механизмы устойчивости организма к стрессорным воздействиям Вестник КазНУ. Серия экологическая. – №4. – 2012. – С. 56-57

Аблаиханова Н.Т., Төлөнова Қ.Д., Кулбаева М.С., Төлеуханов С.Т., Еркінбек Ұ.Ы. Шудың ұзақ мерзімді әсерін қояндардың терісіндегі аурикулярлы биоактивті нүктенің биофизикалық қасиеті бойынша зерттеу // Вестник КазНУ. Серия экология, 2014. – №4. – С. 251-256.

References

Ablaikhanova N.T., Tuleukhanov S.T., Kulbaeva M.S., Zhatkanbaeva A.R. (2013) Izucheniye tsirkadiannoy dinamiki elektroprovodnosti bioaktivnykh toчек kozhi zhivotnykh v norme i pri gipoksii v vesenniy sezon goda [Study of circadian dynamics of electrical conductivity of bioactive points of animal skin in norm and hypoxia in the spring season] Mezhdunarodnaya konferentsiya Aktual'nyye problemy fiziologii, biofizikiimeditsiny, pp. 239-243.

Ablaikhanova N.T., Tuleukhanov S.T. and others. (2012) Khronofiziologicheskiye mekhanizmy ustoychivosti organizma k stressornym vozdeystviyam [Chronophysiological mechanisms of the organism's resistance to stressful effects]. Bulletin of KazNU. Ecology series. no 4, pp. 56-57.

Ablaikhanova N.T., Tolenova K.D., Kulbaeva MS, Toleukhanov ST, Erkinbek U.Y. (2014) Shudinuzakmerzimdiaserinkoian-dardinterisindegi auricularlibioaktivtinukteninbiofizikalikkasietiboyinshazertteu [Investigation of prolonged exposure to noise on the biophysical properties of bioactive auricular points of rabbit skin] // Bulletin KazNU. Ecology series, No 4, pp. 251-256.

Anisimov V.N. (2007) Melatonin: rol' v organizme, primeneniye v klinike [Melatonin: role in the body, use in the clinic] p 40.

Zhang X.W. [et al.]. A study on yearly and daily circadian rhythm of cardiovascular events (2009). ZhonghuaNeiKeZaZhi. vol. 48, pp. 818-820.

Agarwal R. (2010) Regulation of circadian blood pressure: from mice to astronauts. R. Agarwal. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. vol. 19, pp. 51-58.

Aronow W.S. (2003) Circadian variation of death from congestive heart failure after prior myocardial infarction in patients >60 years of age. W.S. Aronow, C. Ahn. Am. J. Cardiol. vol. 92, pp. 1354-1355.

Shin J. [et al.]. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure (2007). Card. Fail. vol. 13, no 8, pp. 656-662.

Van Dijk F.J.H. Non auditory effects of noise in industry. V. A field study in a Shipyard. F.J.H. Van Dijk, J.H.M. Verbeek, F.F. de Pries. International Archives Occupational and Environmental Health Perspectives. – vol.41, pp. 291-309.

Gabinsky Ya. L. (1998) Khronopatologiyainfarctamiokarda [Chronopathology of myocardial infarction]. Ural Cardiology Journal. no 1, pp. 23- 25.

Dunlap, J.C. (1999) Molecular bases for circadian clocks. J.C. Dunlap. Cell. vol. 96, pp. 271-290.

Hasting M.N. [et al.]. Entrainment of the circadian system by nonphotic cues (1998). Chronobiological Int. vol. 15, pp. 425-445.

Izmerov. N.F. (2005) Chelovekishum [Man and noise]. N.F. Izmerov. G.A., Suvorov L.P., Prokopenko. – Moskva: GEOTAR – MED, p. 384

Maksimova I.I. (1998) Deystviye impul'snogo shuma s razlichnoy chastotoy sledovaniyaim pul'sovna organizm cheloveka [The effect of pulsed noise with a different pulse repetition rate on the human body] / II. Maksimova. Noise, vibration and ultrasound. pp. 124-132.

Makarov L.M. (2000) Tsirkadnyy indeks kak pokazatel' stabil'noy organizatsii sutochnogo ritma serdtsa [Circadian index as an indicator of stable organization of circadian rhythm of heart]. LM. Makarov. Clinical medicine. no 1, pp. 24-27.

Nekipelov O.O., Kopovalova A.N. et al. (2005) Vliyaniye shuma na opponentye psikhofiziologicheskiye sistemy pamyati cheloveka [The influence of noise on the opponent's psychophysiological systems of human memory]. Uspekhisovremennogoyest-estvoznaniya, no 9, 56 p.

Nekipelov O.O., Kopovalova A.N. (2004) Shum kak ekologicheskiy faktor srede obitaniya [Noise as ecological factor of the medium of environment]. Sovremennye naukoymekie tekhnologii, no 2, 65 p.

Zaslavskaya I.N. (2011) Otchet o nauchno-issledovatel'skoy rabote Problemnoy komissii "Khronobiologiya i khronomeditsina" za 2011 g. [Elektronnyy resurs] / Problemnaya komissiya RAMN "Khronobiologiya i khronomeditsina". p 2.

Pelesa E.S. (2009) Osobennosti khronostruktury chastoty serdechnykh sokrashcheniy i variabel'nosti serdechnogo ritma u patsiyentov s arterial'noy gipertenziyey i paroksizmami mertsatel'noy aritmii [Features of the chronostructure of heart rate and heart rate variability in patients with arterial hypertension and paroxysms of atrial fibrillation]. Cardiology in Belarus. no. 4, pp. 91-100.

Pelesa E.S.(2010) Kharakteristika tsirkadnykh ritmov serdechnoy deyatelnosti u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey s paroksizmami fibrillyatsii predserdiy: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.06 [Characteristics of circadian rhythms of cardiac activity in patients with arterial hypertension with paroxysms of atrial fibrillation: author's abstract dis. Cand. med.nauk: 14.00.06]. E.S. Peles; UB "BSMU". – Minsk, p. 23

Shishko E.D. (2010) Sutochnyyritm, tsirkadiannyeyenyizlokachestvennyyenovobrazovaniya [Diurnal rhythm, circadian genes and malignant neoplasms]. Oncology [Electronic resource]. no 4, pp. 23 – 25.

Blagonravov M.L. (2010) Chronobiology of cardiac ventricular fibrillation development in experimental acute coronary failure. Bull. Exp. Biol. Med. vol. 149, pp. 559-561.

Imai Y. [et al.]. (1996) Circadian blood pressure variation related to morbidity and mortality from cerebrovascular diseases. Ann. NY Acad. Sci. vol. 783, pp. 172-185.

Yamazaki T. [et al.]. (2005) Circadian dynamics of heart rate and physical activity in patients with heart failure. Clin. Exp. Hypertens. vol. 27, pp. 241-249.

Viskin S. [et al.]. (1999) Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *European Heart Journal*. vol. 20, pp. 1429-1434.

Taraktiy E.A., Davydova Yu.A. (2007) Seasonal variability of indicators of a blood system of the red-backed mouse (*Clethrionomus glareolus*) of a different reproductive condition. *News of the RAS. Ser. Biology*, no 1, pp. 14-25.

Ulaschik, V.S. (1999) *Biologicheskiiyeryitmykhronoterapiya [Biological rhythms and chronotherapy]* / B.C. Ulaschik. *Medical News*, no 2, pp. 9-13.

Kamory T. [et al.]. (2008) Factors associated with incident ischemic stroke in hospitalized heart failure patients: a pilot study. *Hypertens Res*. vol. 31, pp. 289-294.

Hildebrandt G. (2006) *Chronobiologia i chronomeditsyna [Chronobiology and chronomedicine]*. H. Hildebrandt, M. Moser, M. Lehover.- Moscow, Arnebia, p. 144.

Shishelova T.I, MalyginaYu.S., SuanDat Nguyen. (2009) *Vliyaniye shuma na organizm cheloveka [Influence of the human body's human organism]*. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. no. 8, p. 6

Baubekova A.¹, Jurjanz S.², Akindykova A.³

¹candidate of biological sciences, associate professor, e-mail: almagul.baubekova@kaznu.kz

²PhD, associate professor of University of Lorraine, France, Vandoeuvre,
e-mail: stefan.jurjanz@univ-lorraine.fr

³PhD-student, e-mail: ainisa1989@mail.ru

^{1,2} Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

**PRESENCE OF CONTAMINANTS IN THE ENVIRONMENT
AND THE FOOD CHAIN OVER THE LAST
25 YEARS IN KAZAKHSTAN**

In recent years, increasing attention is paid to the ecological and global issues related to environmental pollution by heavy metals and persistent organic pollutants. Pollution by metals is very noticeable in mining areas, as well as around foundries and metallurgical plants. Persistent organic pollutants are found everywhere, which can be explained by long-distance transport by wind and water, they remain for a long period of time in the environment, have the capacity for cumulation and can pass from one species to another through the food chain. The problems associated with the presence of heavy metals and POPs in the environment is relevant for the country. In this regard, the purpose of this work was to determine the points of contamination with contaminants for further studies the effect of these compounds on the food chain. This article aimed to summarize data reporting concentrations of environmental contaminants in various regions of Kazakhstan. In the course of the work, was made an analysis of scientific articles measured concentrations of contaminants in Kazakhstan, primarily in environmental matrices (soil, water, plants) and in livestock products. Thus, territories containing elevated concentrations of heavy metals, organic pollutants and pesticides in various environmental components were identified. The obtained data have an important theoretical value and contain useful information for further research.

Key words: environmental pollution, heavy metals, organic pollutants, pesticides.

¹Бaubекова А.¹, ²Юрьянц С.², ³Акиндыкова А.³

¹биология ғылымдарының кандидаты, доцент, e-mail: almagul.baubekova@kaznu.kz

²PhD, доцент, Лотарингия университеті, Франция, Вандёвр, e-mail: stefan.jurjanz@univ-lorraine.fr

³PhD-докторантура студенті, e-mail: ainisa1989@mail.ru

^{1,2}әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

Қазақстандағы соңғы 25 жылдағы қоршаған ортада және азық-түлік тізбегіндегі ластаушы заттардың болуын анықтау

Соңғы жылдары қоршаған ортаның ауыр металдармен және тұрақты органикалық ластағыштармен ластануына байланысты экологиялық және жаһандық мәселелерге көп көңіл бөлінуде. Ауыр металдармен ластануы тау-кен өнеркәсіптердің, сондай-ақ құйма және металлургиялық зауыттардың айналасында байқалады. Тұрақты органикалық ластағыштар жел мен су арқылы алыс қашықтықта тасымалдануына байланысты барлық жерлерде кездеседі, олар кумуляция қабілетіне ие, және де ұзақ уақыт бойы қоршаған ортада сақталып, азық-түлік тізбегі арқылы бір түрден екіншісіне ауыса алады. Қоршаған ортада ауыр металдар мен тұрақты органикалық ластаушылардың, соның ішінде пестицидтердің болуына байланысты туындайтын мәселелер мемлекет үшін маңызды болып табылады. Осыған байланысты жұмыстың мақсаты аталған қосылыстардың тамақ тізбегіне әсерін одан әрі зерттеу үшін түрлі ластаушы заттармен ластанған аймақтарды анықтауға бағытталған. Мақалада Қазақстанның түрлі аймақтарында ластаушы заттардың концентрациясы туралы мәліметтер жинақталып қарастырылған. Жұмыс барысында Қазақстанда өндірілетін мал шаруашылық өнімдерінде және экологиялық матрицаларда (топырақ, су, өсімдіктер) ластаушылардың концентрациясын (ауыр металдар,

органикалық ластағыштар, пестицидтер) анықтауға жүргізілген ғылыми зерттеулерге талдау жасалынды. Осылайша, әртүрлі экологиялық компоненттерде ауыр металдардың, органикалық ластағыштардың және пестицидтердің жоғары концентрациясы бар аумақтар анықталды. Алынған нәтижелер алдағы уақытта зерттеу жұмыстарын жүргізуге қажетті ақпарат пен маңызды теориялық құндылыққа ие.

Түйін сөздер: ауыр металдар, қоршаған орта ластануы, органикалық ластағыштар, пестицидтер.

Баубекова А.¹, Юрьянц Стефан², Акиндыкова А.³

¹кандидат биологических наук, доцент, e-mail: almagul.baubekova@kaznu.kz

²PhD, ассоциированный профессор, Университет Лотарингии, Франция, Вандёвр,
e-mail: stefan.jurjanz@univ-lorraine.fr

³студент PhD-докторантуры, e-mail: ainisa1989@mail.ru

^{1,2}Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

Присутствие загрязнителей в окружающей среде и пищевой цепи в Казахстане за последние 25 лет

В последние годы все большее внимание уделяется экологическим и глобальным проблемам загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами и стойкими органическими загрязнителями. Загрязнение металлами очень заметно в горнодобывающих районах, а также вокруг литейных и металлургических заводов. Стойкие органические загрязнители встречаются повсюду, что можно объяснить переносом на большие расстояния ветром и водой, они остаются в течение длительного периода времени в окружающей среде, обладают способностью к кумуляции и могут переходить от одного вида к другому через пищевую цепь. Проблемы, связанные с наличием тяжелых металлов и стойких органических загрязнителей, в том числе и пестицидов в окружающей среде, являются актуальными для страны. В связи с этим, целью настоящей работы является определение точек загрязнения различными контаминантами для дальнейшего исследования влияния этих соединений на пищевую цепь. В этой статье обобщены данные о концентрации загрязнителей в окружающей среде различных регионов Казахстана. В ходе работы был выполнен анализ результатов научных исследований, посвященных измерению концентраций загрязняющих веществ (тяжелых металлов, органических загрязнителей, пестицидов) на территории Казахстана в первую очередь в экологических матрицах (почве, воде, растениях) и в продуктах животноводства. Таким образом, были выявлены территории, содержащие повышенные концентрации тяжелых металлов, органических загрязнителей и пестицидов в различных компонентах окружающей среды. Полученные данные имеют важное теоретическое значение и содержат полезную информацию для дальнейших исследований.

Ключевые слова: загрязнение окружающей среды, органические загрязнители, пестициды, тяжелые металлы.

Kazakhstan is the largest economy in Central Asia and holds vast reserves of oil, gas and other mining products. Shipments of oil, ferrous metals, copper, aluminum, zinc and uranium have been the engine of economic growth, accounting for more than 90 percent of total exports and for around 40 percent of GDP (<https://tradingeconomics.com/kazakhstan/gdp-growth>). The exploration of these resources is on the one hand necessary to allow the economic development of the country, but on the other hand can provoke consequent contaminations around mining sites or processing plants.

Pollution of environment with heavy metals, especially near large cities and large industrial plants, has become one of the environmental problems for Kazakhstan. In the industrial regions of the country, significant centers of anthropogenic disturbances

and contamination of the soil cover are widespread (Shepelev, 2017: 135).

Agriculture plays also a central place in the development of Kazakhstan. Indeed, intensive crop culture is a warranty for food self-sufficiency, especially in grain, but also to produce feed for livestock. The improvement of agricultural yields passes by an increased use of fertilizers and pesticides, which can be recovered in the environment. However, certain efficient organochlorinated pesticides have unfortunately been shown to be very persistent with toxic effects on Human health after a chronic exposure. Although these pesticides are forbidden today, their half-life time make that we have to cope with their presence in the environment for a long time. The DDT is one example of such pesticides used in Kazakhstan but the Stockholm convention was list other pesticides of this group.

Along with the pesticides that belong to POPs, the environment has also be affected by compounds coming from different combustion processes such as dioxins (i.e. PCDDs and PCDFs) and PAHs. They can be produced by road transport (thermic engines), mining and the development of the petroleum industry in Kazakhstan (CAGR 2,0508 % in 2012, www.tradingeconomics.com). Therefore, problems due to the presence of POPs are very relevant for the country and the problem of environmental pollution is topical. By signing the Stockholm Convention on 23 May 2001 and ratifying it on 7 June 2007, the Republic of Kazakhstan announced its intention to follow the course of the world community to at least limit and if possible to eliminate hazardous chemicals in order to improve the environmental contaminations and Human health.

Therefore, this article aims to summarize published data reporting concentrations of environmental contaminants in various regions of Kazakhstan. This review presents the results of scientific articles treating measured concentrations of contaminants (heavy metals, organic contaminants, pesticides) on the territory of Kazakhstan first in environmental matrixes (soil, water, plants), then in their produced Food (milk, plants destined to Human consumption). Thus, this overview of published results should allow analyzing the development of the environmental situation during the last 25 years in Kazakhstan and the risks for the contamination of Food and consequently Human health.

1. Concentrations of contaminants in environmental matrixes

1.1 Heavy metals

Heavy metals (HM) are a group of metallic elements with a density greater than 5 g/cm³ and an atomic mass exceeding that of calcium (MW=40). Most of the HM are extremely toxic. For example, the main consequences of prolonged exposure to low levels of cadmium are chronic obstructive pulmonary disease and emphysema, chronic renal tubular disease. There may also be consequences for the cardiovascular and skeletal systems. The concerns of lead exposure for adults are peripheral or chronic nephropathy (Goyer, 1996: 812-813).

We revealed 20 scientific articles reporting concentrations of HM in soil, plants or water in Kazakhstan. We focused our literature review on the frequent occurrence of HM regulated in Kazakhstan. Indeed, the Republic of Kazakhstan limited permissible concentrations of zinc, copper, cadmium, lead and mercury in soil, water and plants (Joint Order

No. 99 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan of January 30, 2004 and the Minister of Environmental Protection of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2004, No. 21-p; Order of the Minister of National Economy of the Republic of Kazakhstan of June 25, 2015 No. 452). Nowadays, the most common and studied HM in the soil of various regions of Kazakhstan are zinc, copper, lead, cadmium, mercury and nickel. Environmental pollution is very common around emitting sources such as mining areas, foundries and smelters, and other metal-based industrial operations. Therefore, measurements on such sites are on a special interest (Abduazhitova, 2014: 122-125).

1.1.1 Soil

Zinc (Zn) is a vital metal, and a deficit Pbs to severe health consequences. Nevertheless, an excess can also Pb to health problems. Indeed, a chronic exposure to Zn of 0,5 g/kg body weight and day are reported to enhance toxic effects in laboratory rodents (Goyer, 1996: 812-813). The results of various studies reporting the concentration of Zn in soil in various regions of Kazakhstan were presented in table 1.

Data from 8 articles reporting Zn concentrations in soil of 26 measuring points have been summarized in table 1. In 81% of the reported sampling points the Zn concentration exceeded the maximum allowable concentration (MAC) in the soil of the Republic of Kazakhstan (Joint Order No. 99 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan of January 30, 2004 and the Minister of Environmental Protection of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2004, No. 21-p). The highest concentrations in soil are reported in the area at the Northern industrial zone of Ust-Kamenogorsk (852,6 mg/kg). Indeed, different smelters and Zn treating factories exist in that zone which can be considered as the main emission source (Boluspaeva, 2012: 803-810). Moreover, even in distant regions as Almaty or the Burlinsky district in West Kazakhstan, the regulatory threshold is overpassed in the majority of measurement points (21 out of 26). In the Burlinsky district (West Kazakhstan), the complex gas-processing unit can be source of Zn emission explaining these high concentrations. By the way, such high concentrations in this area do not concern only Zn but also other HM, as well as some organic compounds. The composition of gas emissions is very complex and depends on the nature of the production and the fuel burnt. The emission in the atmosphere may concern many organic and inorganic compounds, and in the latter can be isolated metal and non-metallic components.

Table 1 – Concentration of different HM (mg/kg dry soil) in soil of different regions of Kazakhstan

Region	Sampling site	Zn ¹	Cu ¹	Cd ¹	Pb ¹	Hg ¹	Ni ¹	Sampling date	Ref.
Balkhash	NW of tailing pond	42,0	76,6	0,20	25,1	n.a	28,0	before 2002	16
Balkhash	Zone of influence of tailing pond	40,0	16,4	0,30	20,7	n.a	28,0	before 2002	16
Pavlodar	N of industrial zone	150,2	55,2	1,79	54,1	3,5**	75,9**	2001-2002	19
Pavlodar	E of industrial zone	178,2	73,5	3,40	83,8	0,2	66,1	2001-2002	19
Pavlodar	Central residential zone	89,6	47,1	1,21	46,6	0,1	51,5	2001-2002	19
Pavlodar	Suburbs N	58,9	23,5	0,64	28,7	0,2	47,1	2001-2002	19
Burlinsky district, W-Kazakhstan	12 km SW from complex gas-processing unit (site 1)	33,8	5,4	1,97	7,1	n.a	n.a	before 2008	9
Burlinsky district, W-Kazakhstan	4 km SW from complex gas-processing unit (site 2)	21,3	17,5	0,90	6,9	n.a	n.a	before 2008	9
Burlinsky district, W-Kazakhstan	near complex gas-processing unit (site 3)	33,5	11,6	0,60	2,2	n.a	n.a	before 2008	9
Ust-Kamenogorsk	N- industrial zone	852,6**	139,1**	5,80**	95,5**	n.a	n.a	before 2012	8
Ust-Kamenogorsk	NE industrial zone	143,3	90,9	2,36	63,0	n.a	n.a	before 2012	8
Ust-Kamenogorsk	Central residential zone	159,6	66,9	1,10	43,6	n.a	n.a	before 2012	8
Ust-Kamenogorsk	E suburbs	108,4	45,7	0,90	38,4	n.a	n.a	before 2012	8
Almaty	Near road (site 1) – spring	59,6	36,4	0,51	44,8	n.a	n.a	2007-2010	10
Almaty	Near road (site 2) – spring	59,2	43,7	0,39	42,1	n.a	n.a	2007-2010	10
Almaty	Near road (site 3) –spring	59,7	52,7	0,67	50,5	n.a	n.a	2007-2010	10
Almaty	Heat & power plant (site 4) – spring	60,7	42,8	0,41	63,8	n.a	n.a	2007-2010	10
25 km from Almaty	Rural area (site 5) – spring	41,3	21,5	0,16	19,8	n.a	n.a	2007-2010	10
Almaty	Near road (site 1) -autumn	36,7	22,6	0,11	18,7	n.a	n.a	2007-2010	10
Almaty	Near road (site 2) –autumn	35,7	22,4	0,16	20,4	n.a	n.a	2007-2010	10
Almaty	Near road (site 3) – autumn	57,2	36,2	0,24	61,4	n.a	n.a	2007-2010	10
Almaty	Heat & power plant (site 4) – autumn	49,6	33,5	0,17	41,6	n.a	n.a	2007-2010	10
25 km from Almaty	Rural area (site 5) – autumn	28,4	16,3	0,05	15,8	n.a	n.a	2007-2010	10
Kurday site	near Sheldomak river (site 8)	n.a	62	0,29	24	n.a	41	2006	17
Kurday site	near Sheldomak river (site 9)	n.a	91	0,33	40	n.a	42	2006	17
Kurday site	near Shilozek river (site 10)	n.a	47	0,37	30	n.a	20	2006	17
Kurday site	near Shilozek river (site 11)	n.a	86	0,87	n.a	n.a	54	2006	17
Kurday site	near Pit lake (site 12)	n.a	78	0,36	29	n.a	30	2006	17
Kurday site	near Pit lake (site 17)	n.a	21	0,30	16	n.a	43	2006	17
Kurday site	near Pit lake (site 18)	n.a	58	0,94	70	n.a	48	2006	17
Zhalagash village	72 km from Kyzylorda	0,5	0,3	0,10	0,2	0,03	2,5	2014–2015	11
Zhosaly village	150 km from Kyzylorda	0,3*	0,2	0,10	0,2	0,03*	2,5	2015	12
Irgiz village	430 km from Aktobe	<0,1	<0,1*	<0,01*	0,2*	0	0,9*	2015	13

Notes: *minimal concentration; **maximal concentration; n.a not analyzed; 1 maximal allowable concentrations (mg/kg of dry soil) according to Joint Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan of January 30, 2004 No. 99, Zn 23,0; Cu 33,0; Cd 0,5; Pb 32,0; Ni 4,0 and according to Order of the Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan of June 25, 2015 No. 452, Hg 2,1; Grey background: concentration overpassing regulation thresholds

In samples from site 2, which located in 4 km south west from this complex, concentration of Zn was one and a half times less (21,3 mg/kg) in than from site 3, which located in the center of the industrial zone (33,5mg/kg) (Kin, 2008: 269-275).

In Almaty sites 1-3 are located near roads, site 4 located near the combined heat and power plant, and site 5 is situated in a rural area at 25 km from the town. Samples from this sites have higher concentrations in spring, than samples taken at the same place in fall (for example, site 4 60,7 versus 49,6 mg/kg, respectively for spring and fall). This can be explained by the fact that the spring samples of the soil contain the concentration of Zn accumulated during the heating period (fall-winter) but not these taken at the end of the summer (Mynbaeva, 2012:284-292). Globally, 81% of the concentrations overpassed the regulation threshold of 23 mg/kg (Joint Order No. 99 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan of January 30, 2004 and the Minister of Environmental Protection of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2004, No. 21-p) and only samples taken in very remote areas (Zhalagash, Zhosaly, Irgiz) showed very low background concentrations of Zn in the soil (Hanturina, 2015a:83-86; Hanturina, 2015b:87-90; Mahaev, 2016: 62-66).

According to the analysis of the European Commission for the extension of the periodic survey of the land use (LUCAS, 2009) for sampling and analysis of the main properties of the topsoil in 23 EU member states, the excess Zn appears on agricultural land in more than 20% of the regions of Europe (NUTS), showing concentrations over the threshold. However, the threshold level was exceeded in less than 1% of the samples. In accordance to Tóth (2016), Zn pollution in the EU concerns only certain areas with agricultural use and does generally not bear a not able risk to the safety of food in Europe. However, it should be noted that the different types of Zn are absorbed at different degrees, which may modulate the risk of toxicity depending on local conditions. The basis of this European Topsoil Survey, the authors used the standards established in the Finnish legislation on soil contaminated (MEF, 2007). Finnish Standard values represent a good approximation of the mean values of the various national systems in Europe and they are applied in the international context for soils (Tóth, 2016: 299-309).

The Zn concentration in soil depends on the emitted amounts (emitting intensity) but also on the distance from the potential source of emission into the atmosphere, which explains the increased Zn concentration in the soil around the site. The high proportion of overpassed concentrations of Zn in

soil underlines a real concern about the Zn contamination of soil in different zones of Kazakhstan.

Copper (Cu) is widely distributed in nature and is an important element in nutrition of animals and human. Nevertheless, a chronic exposure of 30 mg per kg of body weight and day is considered to enhance toxic effects on Humans (Cuivre et composés, 2013). Exposure of Cu in industry are particles in mines or metal fumes during melting, metal welding and related activities (Goyer, 1996: 812-813). The table 1 summarizes the results of different studies reporting the concentrations of Cu in soil of various regions of Kazakhstan.

According to this data, 19 of the 33 measurement points (i.e. 58%) showed concentrations over the regulation threshold concentration of Cu exceeded the MAC of Cu in the soil (Joint Order No. 99 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan of January 30, 2004 and the Minister of Environmental Protection of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2004, No.21-p). The highest concentrations of Cu in soil are reported for the area in the northern industrial zone of Ust-Kamenogorsk (139,1 mg Cu/kg of dry soil), where large industrial enterprises are concentrated. Also high concentrations of Cu are noted in soil close to the vicinity of the Balkhash concentrator (91 mg/kg), where copper-molybdenum ores are enriched. The tailings pond is a potential source of soil contamination with HM in this area (Baymakova, 2002: 48-57). In addition, soil sampled around the Kurday district, located in Zhambyl region, and Pavlodar overpass regulation threshold of 33 mg/kg soil by two or three times. Data from soil sampled in the town of Almaty differ again between higher concentrations in spring in comparison to these sampled in fall. Nevertheless, these concentrations stay quite close to the regulatory threshold. However, in remote areas (Zhalagash, Zhosaly, Irgiz, and to a lesser extent, Burlinsky district) without identified emission sources, only background concentrations of <0,4 mg/kg are revealed. It seems that metal smelters as Ust-Kamenogorsk and in a lesser extent large towns present main emission sources enhancing to soil contaminated in Cu even if the proportion of samples, which overpass the regulatory threshold, is not so elevated than for Zn. High concentrations of Cu in Kurday district, indicated the presence of additional mineral sources in the surroundings of the site (Salbu B, 2013: 14-27).

Agricultural lands in European countries are mainly affected in France, Italy, Portugal and Romania. Although the proportion of samples with a Cu concentration above the indicative value is rather low among all samples, its share exceeding 2% in

some regions of France and Italy indicates a potential problem for food production (Tóth, 2016: 299-309).

Concentration of Cu in the soil of different regions also depends on the distance from the potential source of Cu emissions to the atmosphere, which explains the increased Cu concentration in the soil around the areas where large industrial enterprises are concentrated.

Cadmium (Cd) is a widely used metal with non-corrosive properties. This metal is used in galvanization, as a coloring pigment for paints and plastics and as a cathode material for nickel-cadmium batteries. Moreover, Cd is a by-product of extraction and smelting of Zn and Pb. Thus, there are numerous sources of environmental contamination with Cd (Goyer, 1996: 812-813). Unfortunately, Cd is also very toxic as a chronic exposure of only 0,05 mg per kg body weight and day showed very toxic effects on kidney and bones (Cadmium et composés minéraux, 2013).

Our literature review is based on the same 9 articles reporting measurements in soil realized between 2001 and 2015 (table 1). The concentration of Cd in soil showed that in 45% of sampling points the concentration of Cd exceeded the MAC, in 15 points out of 33. As for previously treated metals, the most polluted soil is in the area at northern industrial zone of Ust-Kamenogorsk (close proximity to industrial enterprises) reaching 5,8 mg Cd/kg soil, i.e. 11 times over the regulatory threshold (Joint Order No. 99 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan of January 30, 2004 and the Minister of Environmental Protection of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2004, No. 21-p). Also, elevated concentrations of Cd are observed in eastern industrial zone of Pavlodar (3,4 mg/kg), where function such industrial enterprises like refinery, chemical and tractor factories (Panin, 2006: 171-177). The samples taken in the towns of Almaty and Kurday were quite close to the regulatory threshold including some overpassing points. As noted previously for other HM, the Cd concentration in soil depends on the distance from the emitting source. It is highest in samples taken in the industrial zones (Ust-Kamenogorsk and Pavlodar) with >2 mg/kg, followed by these in the residential zone or suburbs of the same towns ($1 \pm 0,2$ mg/kg), and finally towns with only diffuse emitting sources (Kurday and Almaty) with concentrations of $0,41 \pm 0,2$ mg/kg on average. Samples of remote areas never overpasses 0,16 mg/kg and averaged only 0,08 mg/kg which can be explained by the remoteness and the absence of emitting sources in these areas.

In most soil samples in Europe (72,6%), were not found detectable Cd concentrations, and only 5,5% of the samples had concentrations above the European threshold. Ireland and Greece are the regions with the highest average concentration of Cd. Nevertheless, agricultural areas in Europe are safe from Cd contamination now. Only special cases in France and Spain revealed soil samples with concentrations above the indicative values established for agricultural lands (Tóth, 2016: 299-309).

The frequency and the revealed concentrations show that the Cd contamination of soil in Kazakhstan is an issue to improve the Food safety by protecting the food chain in certain areas of the country.

Lead (Pb) is a frequent heavy metal and is widely present in small quantities in the earth's crust. Although small concentrations of Pb in the environment are natural, the highest concentrations of Pb are released as a result of anthropogenic activities, such as mining and burning of fuel. At present, Pb is widely used in industrial production, in agriculture and for household purposes, in the manufacture of ammunition, metal pipes, batteries and devices to protect against X-rays (Boluspaeva, 2012: 803-810).

In conformity with the table 1, 15 of the 32 measurement points (i.e. 46,8%) showed concentrations over the regulation threshold concentration of Pb exceeded the MAC of Pb in the soil of Kazakhstan (Joint Order No. 99 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan of January 30, 2004 and the Minister of Environmental Protection of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2004, No. 21-p). As for previously treated metals, the most polluted are the soil in the area at northern industrial zone of Ust-Kamenogorsk (close proximity to industrial enterprises) reaching 95,5 mg/kg, i.e. 3 times over the MAC. Also a high concentrations of Pb in soil is observed in eastern industrial zone of Pavlodar (83,8 mg/kg), where, as noted previously, function large industrial enterprises (Panin, 2006: 171-177). However, in remote areas (Zhalagash, Zhosaly, Ir-giz) without identified emission sources, only background concentrations of $<0,2$ mg / kg dry soil are revealed.

The highest proportion of samples with a relatively high concentration of Pb in soils was observed in Central Italy, France and the United Kingdom. In soil samples of agricultural lands in Finland, Hungary and the Baltic countries, there were not found trace of Pb contamination. However, the concentration of Pb in none of these samples did not exceed the estimated value for agricultural land, except for a few cases among more than twenty thousand sam-

ples. Thus, Pb is not a problem for food safety in Europe (Tóth, 2016: 299-309).

Based on this data, it follows that the concentration of Pb in the soil of different regions also depends on the distance from the potential source of Pb emissions to the atmosphere, which explains the increased Pb concentration in the soil around the areas where large industrial enterprises are concentrated.

Mercury (Hg) is a heavy metal that belongs to the transition elements of the periodic table. This element is found in nature in three forms (elementary, inorganic and organic), this is its uniqueness. All forms of Hg are toxic and their effects affect the gastrointestinal tract, the nervous and excretory system of human (Goyer, 1996: 812-813). Hg moves along the food chain as follows: it penetrates into the water as a natural process of depositing gases from the earth's crust, as well as through industrial pollution. Then microorganisms methylate inorganic forms of Hg to methylmercury. Methylmercury makes its way through the food chain to the fish, and finally to the Human consumers. Currently, Hg has many uses in industrial processes, including the production of caustic soda, in nuclear reactors, as antifungal agents for wood processing (Tchounwou, 2012: 133-164).

Anthropogenic activity is the main factor of soil contamination with Hg. For example, the extraction of gold and Hg results in high concentrations of Hg in the mine areas, which may be responsible for high concentrations of Hg in some soil samples from Central Italy, North West England and Eastern Slovakia. In the agricultural lands of France, Germany, Italy and Spain, there were special cases of exceeding the estimated values of Hg, which requires the need for more stringent control of Hg throughout the food chain (Tóth, 2016: 299-309). In Kazakh conditions, only data from 4 articles reporting Hg concentrations in soil of 7 measuring points are available to be summarized in table 1. In the studied soil of various regions of Kazakhstan, there are no elevated Hg concentrations, with the exception of the northern industrial zone of Pavlodar (3,51 mg/kg dry soil), where a large industrial enterprises are concentrate (Panin, 2006: 171-177). The lowest background concentrations (0,03 mg/kg dry soil) are observed in very remote areas Zhalagash and Zhosaly, without identified emission sources (Hanturina, 2015a:83-86; Hanturina, 2015b:87-90).

The very low frequency and identified concentrations show that Hg contamination of soil in Kazakhstan is not a widely studied. Only in several regions with large industrial enterprises identified the concentrations of Hg in soil. It follows, that in

future the attention of research should be more focused on the concentration in soil of elements as Hg in Kazakh soils, especially in areas with probably emitting activities.

Nickel (Ni) is a transition metal, which is now widely used in modern industries, from the production of coins to cars and jewelry (Alloway, 2013: 11-50). But Ni is also ubiquitous in nature and specific of some areas with a specific pedogeologic context. Persons can be chronically exposed to low concentrations through air, cigarette smoke, water and food (Klaassen, 2013:982-983). Ni is a carcinogen of respiratory organs in workers in the Ni processing industry (Goyer, 1996: 812-813). The data of Ni concentration in soil at different regions of Kazakhstan are shown in table 1. According to this data, 16 of the 19 measurement points (i.e. 84,2%) showed concentrations over the MAC (Joint Order No. 99 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan of January 30, 2004 and the Minister of Environmental Protection of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2004, No. 21-p). The exception is remote rural areas without identified emission sources, where are revealed background concentrations under the regulatory threshold (Zhalagash, Zhosaly, Irgiz). The highest concentrations (75,9 mg/kg dry soil), i.e. 19 times over the regulatory threshold are observed in the northern industrial zone of Pavlodar, where function such industrial enterprises like refinery, chemical and tractor factories (Panin, 2006: 171-177).

One of the consequences of anthropogenic impact on the environment is the increase of HM in the environment. This problem is especially relevant for cities in which large industrial enterprises are located. As a result of the activity of factories, large volumes of dust are emitted in the atmosphere, which may contains HM enter the upper layers of soil. Therefore, metals can reach high concentrations in upper layers of soil around the plants as smelters, often exceeding the permissible concentrations. Concentration of Ni in soil depends as previously other HM on the distance from the potential source of emissions into the atmosphere, which explains the increased concentration in the soil around the sites with industrial enterprises.

1.1.2 Sediments

Water pollution can change rapidly depending on the anthropogenic load and hydrodynamic processes. Then bottom sediments are more inert in their characteristics. Bottom sediments contain long-term pollutants and act as an indicator of human-made pollution. Due to their absorbing capacity, sediments play an exceptional role in the processes of

self-purification of reservoirs. However, they can cause secondary contamination of the aquatic environment (Sharipova, 2015: 225–230).

We analyzed several articles have been found reporting measurements in bottom sediments in various reservoirs of Kazakhstan realized between 2000 and 2013 (table 2).

Data on concentrations of Zn, Cu, Cd and Pb in bottom sediments of various water bodies in Kazakhstan are given in table 2. At present, there is no relevant maximum permissible concentrations for HM in bottom sediments. By this comparative analysis is carried out with background values in the soil of the region.

Proceed from the data in the table 2, the highest Cu concentrations observed in River Shilosek (220 mg/kg sediments) at Kurday, Zhambyl region, which are supposedly reflecting localized mineral springs in the area. Also, high concentrations of Zn (67,2 mg/kg dry sediments in 2003-2007, versus 62,5 mg/kg in 2008-2011), Cu (211 mg/kg dry sediments in 2003-2007 versus 144 mg/kg in 2008-2011) and Pb (124mg/kg dry sediments in 2003-2007, versus 102 mg/kg in 2008-2011) observed in the 4 region of the lake Balkhash, in particular in the vicinity of Bertys Bay and Torangalik Bay, where a contamination with waste from the metallurgical plant can be found.

Table 2 – Concentration of different HM in sediments of water reservoirs in Kazakhstan (mg/kg dry sediments)

Rezervoir	Sampling site	Zn	Cu	Cd	Pb	Sampling date	Ref
Caspian Sea	No data	n.a.	6,4	0,05	-	Before 2004	24
Pit Lake	No data	n.a.	80	2	56	May- June 2006	17
River Ospansu	No data	n.a.	33	<0,02	25	May- June 2006	17
River Sheldomak	No data	n.a.	11	0,12	11	May- June 2006	17
River Shilosek	No data	n.a.	220**	<0,02	27	May- June 2006	17
Balkhash lake	Hydrochemical region 1	20,6	20,3	1,08	22,2	2003-2007	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 2	27,7	43,1	1,33	26,5	2003-2007	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 3	22,9	42,9	1,42	33,3	2003-2007	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 4	67,2**	211	1,76	124**	2003-2007	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 5	25,6	27,6	1,09	16,1	2003-2007	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 6	20,4	24,0	1,17	14,0	2003-2007	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 7	27,4	25,8	1,34	26,7	2003-2007	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 8	14,3	25,9	1,05	21,3	2003-2007	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 1	24,9	39,1	0,65	32,3	2008-2011	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 2	17,7	28,9	0,85	25,6	2008-2011	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 3	21,3	30,6	0,94	20,7	2008-2011	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 4	62,5	144	1,22	102	2008-2011	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 5	18,1	25,9	0,71	11,8	2008-2011	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 6	13,4*	16,7	0,73	11,6	2008-2011	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 7	22,2	30,1	0,84	20,5	2008-2011	23
Balkhash lake	Hydrochemical region 8	16,5	23,8	0,75	19,3	2008-2011	23

Notes : *- minimal concentration; **- maximal concentration; n.a- not analyzed
 The background concentration (mg/kg dry sediments) in the gray-brown soil Zn 45; Cu 30; Cd 2; Pb 20 according to Sharipova 2015; Grey background: concentration overpassing regulation thresholds

When comparing the concentrations in the samples of the bottom sediments of Balkhash 2003-2007 to these taken 2008-2011, it follows that the concentration of Zn during this period decreased

by 7%, the concentration of Cu and Pb by 32% and 18%, respectively.

As for the concentration of Cd, in the bottom sediments of the investigated reservoirs, did not

exceed the background concentrations in the soil of the region.

De Mora et al. (2004) and Ullrich et al. (2007) investigated concentration of Hg in sediments in different reservoirs of Kazakhstan in 2000-2002 (de Mora, 2004: 61-77; Ullrich, 2007: 1-16). Due the lack in Kazakhstan MAC for Hg in sediments, we used MAC for Hg in soil equal 2,1 mg Hg/kg of dry soil. The highest concentrations of Hg are observed in sediment samples taken from Lake Balkyldak, Pavlodar region (48,9-151,5 mg Hg/kg sediments). Obviously this is related to the fact that the lake receives sewage from the Pavlodar Chemical plant, which located 2 km north of the lake. Thus, the sediments of this lake should be considered as heavily polluted with Hg in comparison to the regulatory threshold for soil at 2,1 mg/kg (Joint Order No. 99 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan of January 30, 2004 and the Minister of Environmental Protection of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2004, No. 21-p), which would represent a significant risk for the environment and Human health (de Mora, 2004: 61-77).

We analysed 15 articles, reporting concentrations of HM in soil and sediments of various regions of Kazakhstan. These data revealed a certain number of “hotspots” of contaminations. It follows that industrial objects have a direct effect on the concentration of HM in these matrices, especially when they are close to the places where soil samples were taken. Based on data from our literature synthesis, it can be concluded that HM in bottom sediments of reservoirs distributed unevenly. It depends not only on the structure of the soil and natural processes within the water bodies, but also on the receipt of metals by human-made means. The greatest concentrations of Zn, Cu and Pb are observed in the Lake Balkhash, in particular in the area, where located industrial enterprises. Also, high concentrations of Cu are observed in the Shilosek River in the Zhambyl region, where there are mineral springs. The concentrations of Cd do not exceed the background concentrations of this metal in soil. The most Hg polluted water reservoir is Lake Balkyldak, Pavlodar region, where the wastewater from the Pavlodar chemical plant falls. Pollution of bottom sediments, and hence of the reservoirs themselves with Hg, is a significant threat to human health and the environment.

1.1.3 Water

Data from 7 articles reporting HM concentrations in water of 53 measuring points in the period

from 1999 to 2015 have been summarized in table 3. Water of all sampling points respected the MAC of Zn and Cu (Order No. 209 of the Minister of National Economy of the Republic of Kazakhstan of March 16, 2015). The concentration of Cd in water showed that in 56,7% of sampling points the concentration of Cd exceeded the MAC, in 21 points out of 37. This very sensitive regulation threshold of 0,001 mg/L is due to its very high toxicity and would enhance frequent overpassing during control. The highest concentrations of Cd observed in the water at borehole 108 in Ust-Kamenogorsk (0,0277 mg Cd/L of water), which is in 27 times more than the maximum allowed concentration. This sampling site located at 1 km from Ust-Kamenogorsk metallurgical complex – Pb and Zn smelter. This plant is still in operation and represents one of the greatest ecological threats on the environment (Hrkal, 2001: 174-182).

Also elevated concentrations of Cd are observed in Kapshagay reservoir (0,0252 mg Cd/L of water), which is in 25 times more than the maximum allowed concentration (Order No. 209 of the Minister of National Economy of the Republic of Kazakhstan of March 16, 2015). It explained by confluence of polluted waters of the small rivers and the transboundary flow of the Ili River (Amirgaliev, 2014: 202-206).

The MAC of Pb in the water of Kazakhstan (Order No. 209 of the Minister of National Economy of the Republic of Kazakhstan of March 16, 2015) were respected in 33 of 37 sampling points (89,2%). The highest concentrations of Pb observed in the water at borehole 156 in Ust-Kamenogorsk (0,055 mg Pb/L of water) and in Kapshagay reservoir (0,054 mg Pb/L of water), which is in 1,8 times more than MAC. Borehole 156 in Ust-Kamenogorsk located at 1,5 km from the titanium and magnesium smelter, which is only occasionally in operation. Therefore, the probability of the origin of these dissolved metals from the industrial complex in Leninogorsk, several tens of kilometers upstream in the upper reaches of the Ulba River, is not excluded (Hrkal, 2001: 174-182). The elevated concentrations of Pb in Kapshagay reservoir, as noted previously, explained by the transboundary flow of the Ile River (Amirgaliev, 2017: 109-113). The lowest background concentrations of Cd and Pb (0,0004 mg Cd/l of water and 0,00009 mg Pb/l of water) are observed in the Middle Kolsay lake, which located at high in Alatau mountains and for a long distance from the sources of anthropogenic impact (Krupa, 2016: 2-10).

Table 3 – Concentration of different HM in water in different reservoirs of Kazakhstan (mg/l water)

Region	Sampling site	Zc ¹	Cu ¹	Cd ¹	Pb ¹	Ni ¹	Sampling date	Ref
Ust Kamenogorsk	borehole 156	0,010	0,006	<0,0001	0,055	0,002	1999	27
Ust Kamenogorsk	borehole 30	0,007	0,007	<0,0001	<0,010	<0,004	1999	27
Ust Kamenogorsk	borehole 108	0,0021	0,0086	0,0277	<0,010	0,00104	1999	27
Balkhash	Whole	0,028	0,018	0,0036	0,034	0,039	2004	31
Balkhash	West	0,039	0,022	0,0028	0,021	0,037	2004	31
Balkhash	East	0,017	0,013	0,0044	0,047	0,042	2004	31
Pit Lake	No data	n.a	0,0064	n.a	n.a	0,101	2006	17
Artesian water	No data	n.a	0,0078	n.a	n.a	0,026	2006	17
River Shilosek	No data	n.a	0,0039	n.a	n.a	0,025	2006	17
River Ospansu	No data	n.a	0,0062	n.a	n.a	0,022	2006	17
River Sheldomak	No data	n.a	0,0032	n.a	n.a	<0,001	2006	17
River Shu	No data	n.a	<0,001	n.a	n.a	0,002	2006	17
Kapshagay reservoir	No data	0,069	0,0090	0,0017	0,0042	0,0595	2006*	28
Kapshagay reservoir	No data	0,018	0,0036	0,00004	0,014	0,0254	2007*	28
Kapshagay reservoir	No data	0,031	0,028	0,00009	0,0026	0,0338	2008*	28
Kapshagay reservoir	No data	0,032	0,019	0,0048	0,0033	0,0364	2009*	28
Kapshagay reservoir	No data	0,047	0,033	0,0048	0,0041	0,0092	2010	28
Kapshagay reservoir	No data	0,047	0,045	0,0029	0,0051	0,0096	2011*	28
Kapshagay reservoir	No data	0,047	0,024	0,0013	0,0025	0,0083	2006**	28
Kapshagay reservoir	No data	0,028	0,034	0	0,054	0,0061	2007**	28
Kapshagay reservoir	No data	0,031	0,039	0	0,0014	0,0059	2008**	28
Kapshagay reservoir	No data	0,060	0,0083	0,0036	0,0031	0,0037	2009**	28
Kapshagay reservoir	No data	0,041	0,048	0,0034	0,0061	0,0027	2010**	28
Kapshagay reservoir	No data	0	0	0	0	0,0020	2011**	29
Kapshagay reservoir	No data	0,043	0,0048	0,0008	0,0241	0,0063	2001	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0161	0,0472	0,0252	0,0150	0,118	2002	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0457	0,0064	0,0011	0,0121	0,0138	2003	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0417	0,0065	0,0026	0,0120	0,0005	2004	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0436	0,0255	0,0078	0,0034	0,00001	2005	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0568	0,0181	0,0013	0,0038	0,0595	2006	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0488	0,0530	0,0040	0,0397	0,0254	2007	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0683	0,0251	0,0058	0,0027	0,0338	2008	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0418	0,0158	0,0042	0,0033	0,0364	2009	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0439	0,0331	0,0044	0,0049	0,0092	2010	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0384	0,0394	0,0018	0,0035	0,0096	2011	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0256	0,0012	0,0004	0,0026	0,0083	2012	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0113	0,0029	0,0031	0,0035	0,0061	2013	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0224	0,0188	0,0013	0,0408	0,0059	2014	29
Kapshagay reservoir	No data	0,0243	0,0024	0,0015	0,0135	0,0037	2015	29
Almaty oblast	Low Kolsai lake	0,0009	0,0038	0,00045	0,00014	0,0018	2015	30
Almaty oblast	Middle Kolsai lake	0,0010	0,0031	0,0004*	0,00009	0,0017	2015	30
Almaty oblast	Upper Kolsai	0,0002	0,0026	0,0006	0,00010	0,0014	2015	30
Almaty oblast	under the Sarybulak pass	0,0016	0,0055	0,0004	0,00050	0,0027	2015	30

*- spring; **- summer; n.a- not analyzed;
 1 maximal allowed concentrations (mg/L of water) according to Order by Minister of National Economy No. 209, dated March 16, 2015, Zn 1; Cu 1; Cd 0,001; Pb 0,03 and Ni 0,1
 Grey background: concentration overpassing regulation thresholds cited here above

Only in 2 (4,6%) out of 43 sampling points the concentration of Ni over the regulatory threshold. The highest concentration of Ni is in the water at Kapshagay reservoir (0,118 mg Ni/l of water). Elevated concentrations of Ni in are explained by confluence of polluted waters of the small rivers from urban areas in Kapshagay reservoir (Amirgaliev, 2014: 202-206).

Industrial objects that are in close proximity to the places where water samples were selected have a direct effect on the concentration of HM in water. As a result, is formed an additional source of pollution of surface and groundwater, often used as drinking water, and it can influenced on the Human health.

1.1.4 Plants

We analyzed 2 articles (Kenzheeva, 2014: 162-166; Korolyov, 2017: 74-79), where were determined the concentrations of HM in vegetable crops originated in three regions of Kazakhstan.

The objects of researching was such vegetable crops as carrots (*Daucus carota*), cabbage (*Brassica oleracea* var. *acephala*), tomato (*Lycopersicon esculentum*), potato (*Solanum tuberosum*), beet (*Beta vulgaris* var. *altissima*) and onion (*Allium*). Only in 1 out of 16 samples the concentration of Zn exceeded the MAC (10 mg Zn/kg), a potato sample from west industrial zone of Semey (10,1 mg Zn/kg), which is located in the zone of influence of the cement plant. The lowest background concentrations (0,15 mg Zn/kg) are observed in potato at the country sites of the village "Vostochniy" in Semey.

In case of Cu in 3 out of 16 analysed samples the concentration exceeded the MAC (5,0 mg Cu/kg). It observed at the same site in potato (10,1 mg Cu/kg), beet (8,7 mg Zn/kg) and tomato (5,6 mg Cu/kg). The lowest background concentrations (0,2 mg Cu/kg) are observed in cabbage at country sites of the village "Vostochniy" in Semey.

The highest concentration of Cd (0,15 mg Cd/kg) is detected in potatoes at country sites of the village "Vostochniy" in Semey (MAC for Cd 0,03 mg Cd/kg). In this site are observed the lowest (0,003 mg/kg) background concentrations of Cd, it detected in tomato. Like in case of Zn and Cu the highest concentration of Pb observed in potato from west industrial zone of Semey (0,71 mg Pb/kg), MAC was exceeded in 4 out of 12 samples. The lowest background concentrations (0,07 mg Pb/kg) are observed in cabbage at the country sites of the village "Vostochniy" in Semey.

In samples of carrot (Alau sort) and cabbage (Begabatskaya sort) from Almaty region the concentration of HM was not exceed the MAC. The

same situation with samples of carrot (Shantene sort) and cabbage (Tashkentskaya sort) from South-Kazakhstan region.

The concentrations of such HM as Zn, Cu, Cd and Pb in plants of three regions of Kazakhstan were determined. Generally, no overpassed concentrations for Zn or Cu were revealed. Nevertheless, some concentrations of Cd and Pb were over the maximum tolerated threshold (Kenzheeva, 2014: 162-166), especially in root vegetables growing on a contaminated area in Semey. It is interesting to note that aerial parts of plants in the same sampling point (i.e. tomatoes) would not overpass these thresholds. Industrial objects that are in close proximity to the places where plants samples were selected have a direct effect on the concentration of HM in plants.

Heavy metals have accumulate in some living organisms in certain conditions. Thus, HM are a significant hazard to human health, getting into the body when eating vegetables grown in a polluted area (Korolyov, 2017: 74-79). We analyzed 20 literature sources where were determined the concentrations of such HM as in soil, sediments, water and plants of various regions of Kazakhstan. Industrial facilities located in close proximity to sampling sites have a direct effect on the concentration of HM in all these matrices. As a result, the quality of soil, surface and groundwater, as well as the plants that people eat, deteriorates and would not be convenient for the production of healthy Food. Therefore, the contamination of the environment in Kazakhstan by HM poses a serious threat in industrial areas with consequences for the quality of Food and Human health.

1.2 Organic pollutants

Persistent organic pollutants (POPs) are organic compounds that can remain in the environment for a very long time due to their properties, due to their resistance to photolytic, chemical and biological decomposition. Therefore, POPs are a major global issue and they can be transported far away from emission sources, are able to bio accumulation, especially in fatty tissues, and are highly toxic even at low concentrations. POPs can travel far away from the source and with high stability. They reach the ground surface through rain or deposition of the flying ashes. The sources of POPs are mainly anthropogenic activities and can be introduced into the environment through many pathways. These compounds reach the environment through agricultural runoff, industrial effluent, urban runoff, drainage system, deposition from the atmosphere and landfill leachate (Pariatamby, 2016: 842-848).

The representatives from 92 countries have agreed to sign the Stockholm Convention (2001) to reduce and/or eliminate the release of 12 original POP substances which are namely the dirty dozen, 10 intentionally produced chemicals: aldrin, eldrin, chlordane, Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), dieldrin, heptachlor, mirex, toxaphene, hexachlorobenzene (HCB) and polychlorinated

biphenyls (PCBs) and the two unintentionally produced substances polychlorinated dibenzo-para-dioxins (PCDDs) and polychlorinated dibenzofurans (PCDFs). But by now more than 15 new compounds have been added. POPs can be divided intentionally and unintentionally into two types of POPs, as shown in figure 1 (El-Shahawi, 2010: 1587-1597).

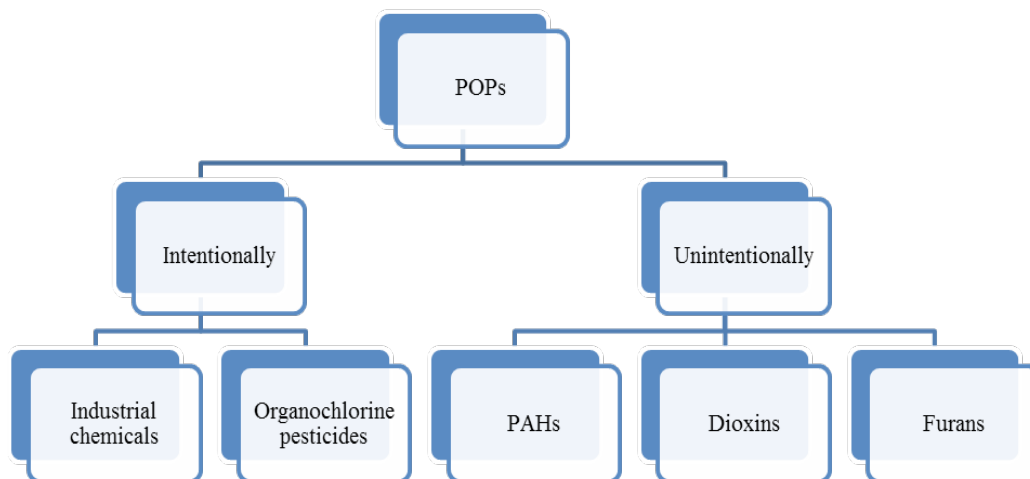


Figure 1 – Classification of POPs

The main sources of POP pollution are industrial waste discharges, sewage system drains and contaminated water that drain from agricultural fields and city streets. In the course of the research it was found that most POPs polluting aquatic ecosystems get there together with precipitation from atmospheric air. In many cases, the main sources of POPs release into the environment were located nearby. However, the scientists were surprised when they found that some POPs were getting to these ecosystems from remote sources after they had traveled thousands or even tens of thousands of kilometers with air currents. While POPs have the ability to move around the world, from warm regions to colder ones, mostly POPs enter the environment in places close to the original source of their formation. When POPs settle from the air, they sometimes get to the surface of water bodies, and sometimes to pastures or agricultural lands. In these places POPs become part of the food chain. When the ecosystem is contaminated by POPs, the organisms of people living in this ecosystem are also will be contaminate.

The most studied is the situation with the contamination of the territory of Kazakhstan with polychlorinated biphenyls (PCBs). They are chemicals that have been widely used in industry since the

1930s until the late 1970s. Although their production was banned in the late 1970s, most of the cumulative world production of PCBs is still in the environment. PCBs have been widely used in many industrial applications, including fire resistant transformers and insulating capacitors. Until 1977, they were used as liquids for heat exchangers, as well as for processing aluminum, copper, iron and steel (Berkinbaev, 2016: 3-8).

Our Republic inherited from the Soviet Union a number of strategic industrial and defense facilities in the territory of which stationary electrical equipment was located, which was often filled with PCBs. During the initial accounting, eight contaminated sites of PCBs in the country were identified. Despite this data, there are little information about contamination of environmental objects, food and producing animals.

1.2.1 Soil

Soil contamination of PCBs has not been adequately studied in Kazakhstan to date, which is probably due to the fact that the analysis of soil connection data is a fairly expensive process that requires special conditions and equipment for research. This problem is covered in the articles of the group of researchers “Scientific and Practical

Center for Sanitary and Epidemiological Examination and Monitoring” under the leadership of A. Sh. Nazhmetdinova (Nazhmetdinova, 2015: 1372-1377; Nazhmetdinova, 2017: 228-233). To analyze the state of contamination of PCBs in soil in various regions of Kazakhstan, the results obtained by

scientists from 2015-2017 are presented in a single table 4. Since there is no data in Kazakhstan on Admissible concentrations (AAC) for the content of PCBs in soil, we used Russian Hygienic standards (HS) No.2.1.7.2042-06 (Nazhmetdinova, 2017: 228-233).

Table 4 – Concentration of PCB and dioxins (mg/kg of dry soil) in soil of two regions of Kazakhstan

Region	Sampling site	PCB ¹ surface	PCB ¹ depth	Dio-xins depth	Sampling date	Ref
Aiteke bi, Kyzylorda region	Cemetery	0,0004	0,02	n.d.	2015	38
Aiteke bi, Kyzylorda region	Branching of the railway	0,0009	0,1	0,001	2015	38
Aiteke bi, Kyzylorda region	Asphalt plant	0,004	0,01	0,002	2015	38
Aiteke bi, Kyzylorda region	Railway coal storage	0,004	0,08	0,0003	2015	38
Aiteke bi, Kyzylorda region	Brickworks	0,003	0,04	0,05	2015	38
Aiteke bi, Kyzylorda region	Borkulakov str.	0,0004	0,03	n.d.	2015	38
Aralsk, Kyzylorda region	Samara-Tashkent track	0,000009	0,002	n.d.	2015	38
Aralsk, Kyzylorda region	Airport area	0,0004	0,02	n.d.	2015	38
Aralsk, Kyzylorda region	Zhumash cemetery	0,00005	0,5	0,001	2015	38
Aralsk, Kyzylorda region	Almaty station str.	0,00004	0,05	n.d.	2015	38
Aralsk, Kyzylorda region	Energy grid	0,00005	0,01	0,002	2015	38
Aralsk, Kyzylorda region	Zharbol cemetery	0,0004	0,09	n.d.	2015	38
Aralsk, Kyzylorda region	Old pool	0,00004	0,005	n.d.	2015	38
Aralsk, Kyzylorda region	Arai microdistrict	0,0002	0,02	n.d.	2015	38
Aralsk, Kyzylorda region	Old military town	0,0004	0,7	0,01	2015	38
Zhosaly, Kyzylorda region	Krek substation	0,00002	0,1	0,001	2015	38
Zhosaly, Kyzylorda region	Railway bridge area	0,003	0,5	0,02	2015	38
Zhalagash, Kyzylorda region	Kalybaev str.	0,0001	0,005	n.d.	2015	38
Zhalagash, Kyzylorda region	Myrzaliev str., 71	0,0001	0,02	n.d.	2015	38
Zhalagash, Kyzylorda region	Shamenova str., 78	0,003	0,05	n.d.	2015	38
Zhalagash, Kyzylorda region	Elrai canal	0,003	0,5	0,005	2015	38
Zhalagash, Kyzylorda region	Mametova str.,1	0,001	0,07	0,001	2015	38
Almaty, Turksibsky district	Kaldayakov-Makatayev str.	n.a.	0,09	n.a.	2017	39
Almaty, Turksibsky district	Gas station Raiymbek 78	n.a.	0,13	n.a.	2017	39
Almaty, Turksibsky district	LLP Raiymbek 348	n.a.	0,095	n.a.	2017	39
Almaty, Turksibsky district	Gas station Raiymbek 432a	n.a.	0,53	n.a.	2017	39
Almaty, Turksibsky district	Mailin str., 85	n.a.	0,329	n.a.	2017	39
Almaty, Turksibsky district	Kapalsky str., 12	n.a.	0,277	n.a.	2017	39
Almaty, Turksibsky district	Malaya Almatinka river	n.a.	0,569	n.a.	2017	39
Almaty, Turksibsky district	Bukhtarminskaya str., 2	n.a.	0,56	n.a.	2017	39
Almaty, Turksibsky district	Altai microdistrict, 75	n.a.	0,307	n.a.	2017	39
Almaty, Almalinsky district	Tole bi str., 218	n.a.	0,565	n.a.	2017	39
Almaty, Almalinsky district	Sairan lake	n.a.	0,331	n.a.	2017	39
Almaty, Almalinsky district	Auezov – Gogol str.	n.a.	0,704	n.a.	2017	39
Almaty, Almalinsky district	Gogol str., 47	n.a.	0,248	n.a.	2017	39
Almaty, Zhetysusky district	Tobayakov str., 45	n.a.	0,155	n.a.	2017	39
Almaty, Zhetysusky district	Bulkashev str., 9a	n.a.	0,388	n.a.	2017	39
Almaty, Zhetysusky district	Seifullin str., 43	n.a.	0,113	n.a.	2017	39
Almaty, Zhetysusky district	Zhansugurova str., 176	n.a.	0,51	n.a.	2017	39

Notes: 1 According to Russian Hygienic standards (HS) No.2.1.7.2042-06. Approximate admissible concentrations (AAC) for the content of PCBs in soil is 0,06 mg/kg; n.a. not analyzed; n.d. not detected; Grey background: concentration overpassing AAC

In Kyzylorda region, in 9 of the 22 measurement points (i.e. 41%) showed concentrations over the approximate admissible concentrations of PCBs in the soil (Nazhmetdinova, 2017: 228-233). Zhetysusky, Turksibsky and Almalinsky districts of Almaty, where soil samples were taken, are industrial areas, where located such industrial facilities as: a combined heat and power plant (CHPP-1), LLP "Casting", JSC "Almaty Heavy Engineering Plant". Sites of soil samplings in this area are located near industrial enterprises, fuel stations.

All 17 measurement points in Almaty (i.e. 100%) showed concentrations exceeding the approximate admissible concentrations (Nazhmetdinova, 2017: 228-233). Thus, contamination of the soil layer by PCBs in all three districts of the areas studied in Almaty has a high level of detection of PCBs. The most significant pollution was observed in the industrial zone on the Auezov and Gogol streets, 0,704 mg/kg, which exceeds the regulatory level by 11,7 times. Level of content from 0,113 mg/kg to 0,704 mg/kg with MAC- 0,06 mg/kg testifies to the excess of the regulatory levels from 1,9 times to 11,7 times, which indicates the presence of a permanent technogenic chemical pollution. Unlike water and air, which are only migratory environments, the soil is the most objective and stable indicator of man-made pollution. It clearly reflects the emission of pollutants and their actual distribution.

Perhaps the cause of contamination of soils with PCBs in Kyzylorda region is associated with the problems of the consequences of the drying out of the Aral Sea as well as with the actively developing rocket and space industry at the Baikonur cosmodrome in Kyzylorda oblast (Zimovina, 2001: 89-93).

1.2.2 Water

Observation of the dynamics concentration of PCBs in water reservoirs of Kazakhstan was obtained by a group of scientists at Institute of geography the Republic of Kazakhstan led by Amirgaliyev N.A. and A. Sh. Nazhmetdinova (Amirgaliyev, 2012:27-32; Nazhmetdinova, 2014: 74-78). To analyze the state of contamination of PCBs in water reservoirs in various regions of Kazakhstan, the results obtained by scientists are presented in a table 5. Due there is no data in Kazakhstan on MAC for the content of PCBs in water, we used Russian Sanitary Regulations and Norms (Nazhmetdinova, 2017: 228-233).

The concentration of PCBs in 2012 in the water near Bugorki village, which located above Atyrau city was 0,93 µg/L, and in the vicinity of Peshnoi village, i.e. downstream of the Zhaiyk River, it increased to 1,29 µg/L. Such a rise in the

PCB concentration downstream is evidently due to the influence of wastes in the form of sewage and atmospheric emissions from numerous industrial enterprises located in Atyrau and a number of large settlements along the banks of the river towards the sea. The same situation in this area is observed in 2005, but the concentration of PCB was lower (0,07 and 1,0 µg/L). Therefore an increasing contamination of Zhaiyk river can be concluded.

Comparing the materials of 2012 with the previously obtained data, it can be seen that the average concentration of PCBs in the water of the Zhaiyk river (0,91 µg/L) is lower than in the water of the Shardara (8,0 µg/L) and Kapshagai (11,0 µg/L) reservoirs, the Small Aral Sea (7,0 µg/L in 1992 and 2,0 µg/L in 2000).

The concentration of PCBs in the reservoirs of Almaty in the autumn months was significantly lower than in the spring and summer periods. For example, in the Esentai River in May, the concentration was 17 µg/L, which is 17 times higher than the MAC, whereas in October the PCB concentration was only 1 µg/L, equal to the MAC of PCBs in water. On Lake Sairan, the level of PCBs in May and June was 8,5 µg/L, and in September-October was 1 µg/L, equal to the MAC of PCBs in water (Nazhmetdinova, 2017: 228-233). A similar situation is observed on the rivers Big and Small Almatinka, Terenkur. Perhaps this is due to the fact that in the spring months in the melted waters of the river there are PCBs that were kept in the air in the flue gas from burning garbage, burning landfills, and then precipitated during the winter period. These rivers flow through the territory of industrial facilities.

As it is known, the water creates a hydrological regime of life on the earth. In contrast to the air, which are the only migration environments, soil and water is the most objective and stable indicator of the technogenic pollution. They clearly reflect the emission of pollutants and their actual distribution. Conducted review results allow us to evaluate the studied regions in Almaty as unfavorable in relation to chemical and toxicological indicators and respectively show the general trend of contamination of large industrial cities with chemical contaminants.

1.3 Pesticides in environmental matrixes

Pesticides are chemicals or biological substances used to destroy or at least control pests, which are divided into three main classes: insecticides, fungicides and herbicides (or killers of weeds). About 80% of pesticides are used in agriculture and are transferred to the environment by volatilization, drainage, infiltration, transport along the food chain.

Table 5 – Concentration of PCB ($\mu\text{g/L}$ water) in water at different reservoirs of Kazakhstan

Region	Sampling site	PCB ¹	Sampling date	Ref.
East Kazakhstan region	Bukhtarma reservoir, mountain part	0,61	1994	41
East Kazakhstan region	Bukhtarma reservoir, lake part	0,48	1994	41
South Kazakhstan region	Shardara reservoir	8,0	1995	41
Almaty region	Kapshagay reservoir	11,0	1993	41
Almaty region	Ile river	0,23	1993	41
Kyzylorda region	Big Aral sea	26,0	1992	41
Kyzylorda region	Small Aral Sea	9,0	1992	41
Kyzylorda region	Small Aral Sea	2,0	2000	41
Atyrau region	Zhaiyk river, Bugorki village	0,07	2005	41
Atyrau region	Zhaiyk river, Atyrau city	0,09	2005	41
Atyrau region	Zhaiyk river, Damba village	0,4	2005	41
Atyrau region	Zhaiyk river, Peshnoi village	1,0	2005	41
Atyrau region	Zhaiyk river, Bugorki village	0,93	2012	41
Atyrau region	Zhaiyk river, Atyrau city	0,99	2012	41
Atyrau region	Zhaiyk river, Damba village	0,81	2012	41
Atyrau region	Zhaiyk river, Peshnoi village	1,29	2012	41
Almaty region	Big Almaty river, low flow	1,2	before 2017	42
Almaty region	Big Almaty river, up flow	14,0	before 2017	42
Almaty region	Big Almaty river	8,0	before 2017	42
Almaty region	Terenkara river	7,0	before 2017	42
Almaty region	Esentai river	17,0	May, before 2017	42
Almaty region	Esentai river	1,5	June, before 2017	42
Almaty region	Esentai river	1,1	July, before 2017	42
Almaty region	Esentai river	1,3	September, before 2017	42
Almaty region	Esentai river	1,0	October, before 2017	42
Almaty region	Sairan lake	8,5	May, before 2017	42
Almaty region	Sairan lake	0,8	July, before 2017	42
Almaty region	Sairan lake	1,0	September, before 2017	42

Notes: 1 According to Russian Sanitary Regulations and Norms № 4630-88
Maximal allowable concentration (MAC) for the content of PCBs in water is 1,0 $\mu\text{g/l}$ water, according to Grey background:
concentration overpassing MAC 1,0 $\mu\text{g/l}$ water cited here above

Organochlorine pesticides (OCPs) take a prominent place in the list of highly toxic chemicals covered by the Stockholm Convention (Stockholm Convention, 2009: 51). Some of these compounds such as HCB, HCH and DDT were among the most widely used pesticides in the world during 1970–1980. In Kazakhstan, they were legally used as insecticides till 1983, but they can even today be found in environmental and biological samples (Sailaukhanuly, 2016: 358). Within the first five years of independence of Kazakhstan, pesticide

storage warehouses, located in our country were destroyed. Obsolete pesticides and their containers became uncontrolled and opened to the environment. Most of them had been moved in the other storages or taken by citizens for individual use without any indication of their potential dangerous to local residents. A lot of local people use the territory around the warehouse sites for private gardening, land for pasture, or even play grounds for children. Pollution of soil and water by out-of-date pesticides is a serious ecological problem in Kazakhstan. Many

of these former warehouses have become hot points of contamination and represent a serious ecological danger. Therefore, the status of the residual quantity of the most OCP in soil and crops should be regularly monitored (Łozowicka, 2016:1310-1321) as it is the case in Europe or North America.

1.3.1 Soil

We analysed 4 articles, reporting concentrations of pesticides in soil of various regions of Kazakhstan. Concentrations of DDT and its metabolites and homologues of HCH are studied in the soil samples of Almaty and Akmola region in period from 2010 to 2016. These data revealed a several “hotspots” of contaminations, like Kyzyl Kairat and Aldabergenova villages in Almaty region. In these sites were located former pesticide warehouses (Nurzhanova, 2010: 87-111), the main potential source of soil contamination.

MAC for HCH, DDT and its metabolites in the soil of Kazakhstan is 0,1 mg/kg of dry soil (Sailaukhanuly, 2016: 358). In the soil of Aldabergenovavillage in 2010 was noted that the concentration of DDD-p, p' exceeds the MAC by 28 times

(2,86 mg/kg of dry soil), DDT-p,p' by 19 times (1,95 mg/kg of dry soil), and HCH-β by 17 times (1,7 mg/kg of dry soil) (Nurzhanova, 2010: 87-111). Soil in Kyzyl Kairat village was investigated two times, in 2010 and 2016. In comparison, concentration of DDT and its isomers was higher than residual levels at this site previously reported in 2010. For example, concentration of DDD-p,p' and DDE-p,p' in 2016 exceeded more than two times concentration in samples from the first study, as shown in figure 2.

Concentrations of DDT in soil from Akmola region exceeded MAC in 10 from 17 samples (i.e. 58%), whereas only 1 from 15 samples (i.e. 20%) from Almaty detected concentrations exceeding MAC (Sailaukhanuly, 2016: 358). Average concentrations of DDT in Almaty soil samples was 0,097 mg/kg of dry soil. For comparison, DDT concentrations in agricultural soil in different countries: Argentina (0,026 mg/kg), Brazil (0,005 mg/kg), China (0,014 mg/kg), USA (0,009 mg/kg), Pakistan (0,039 mg/kg) and Germany (0,023mg/kg), Romania (0,226 mg/kg) and India (0,939 mg/kg) (Łozowicka, 2016:1310-1321).

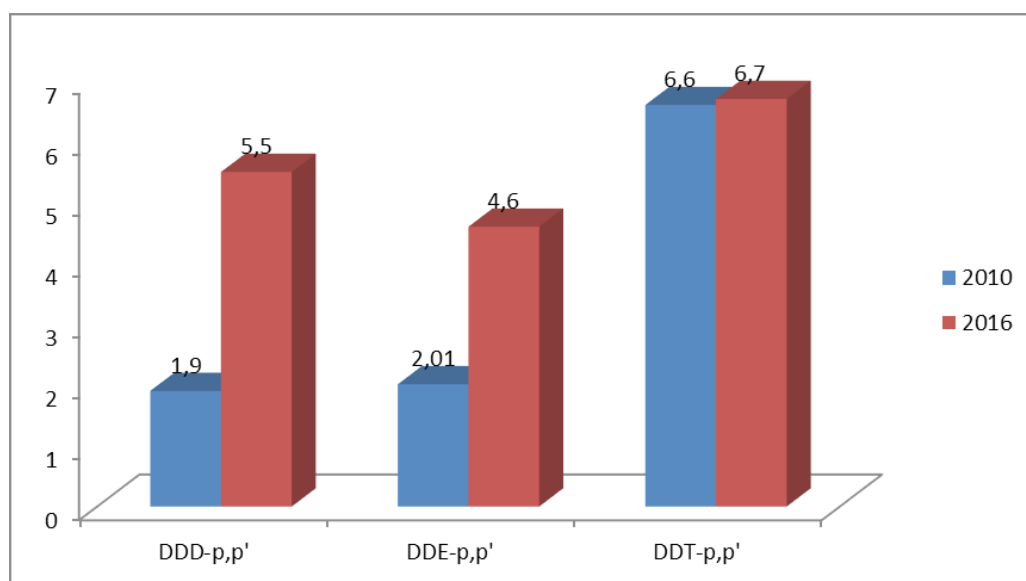


Figure 2 – Temporal distribution of DDT and its metabolites concentrations in the soil of Kyzyl Kairat village, (mg/kg of dry soil)

Based on our literature review, it follows that notable concentrations of DDT were found in the soil of three regions of Kazakhstan. This suggests that, although DDT has been limited for a long time in Kazakhstan, it continues to be a contaminant of the soil in several areas. Considering, that the main way of influence organochlorine pesticides per per-

son is food, monitoring of OCPs in soil, especially in the one used for the cultivation of vegetable crops, should be considered today as a necessary precautionary measure. Regular monitoring of these contaminants in the soil is required to minimize the potential hazard of pesticides to public health (Łozowicka, 2016:1310-1321).

1.3.2 Water

Nowadays the issue of contamination of Kazakhstan's water bodies with organochlorine pesticides not sufficiently widely studied. Information about concentration of OCP in Kazakhstan reservoirs contained in articles of such scientists as Amirgaliev N., Isbekov K. and Burlibaev M. Elevated concentrations of pesticides-metabolites of DDT and isomers of HCH were detected in the waters of the Caspian Sea and in the falling rivers. Their total concentration in the water of the Ural River flowing into the Caspian Sea ranged from 0,21 µg/L to 3,02 µg/L, Kigash River- eastern riverbed of the Volga River from 0,81 to 9,04 µg/L. The most polluted by organochlorinated pesticides were the waters at the north-western zone of the Kazakhstan sector of the Caspian Sea, which is under the influence of the Volga river drain. The concentration of pesticides in this zone in 2003-2005 registered at the level of 6,01-20,02 µg/L, and in 2008 and 2009 – 8,88-51,80 µg/L. An increased level of pesticide contamination to 25,0 µg/dm³ is also recorded in the south-eastern part of the Northern Caspian (Isbekov, 2012: 106-113).

Water from Ili river was sampling for pesticides detection in 2013. Based on the results of the analyzes, the following concentrations of pesticides were detected: HCB-0,033 µg/L, HCH-α-0,029 µg/L, HCH-δ-0,075 µg/L, aldrin-0,015 µg/L, DDD-p,p'-0,596 µg/L, DDE-p,p'-0,032 µg/L. Kazakhstan's surface water quality standards regulate the presence of pesticides at the level of "absence", i.e. at the "zero" level (Burlibaev, 2013: 76-107). Ili River is contaminated by pesticides. Kazakhstan refused to use OCPs in agriculture but as such problems are global, a common approach with neighbor countries is necessary to decrease the pesticide concentrations in rivers of Kazakhstan.

In Kazakhstan there is a problem of pollution of reservoirs by pesticides. Such pollution is a potential threat to the local population due to the consumption of fish from these reservoirs and the use of contaminated water for irrigation of agricultural land. Therefore, it is recommended to resume monitoring of Kazakhstan's water pollution with OCPs and their less hydrophobic metabolites at the state level.

2 Concentrations of contaminants in food

2.1 Heavy metals in camel milk and shubat

Consumption of camel milk is very popular in Kazakhstan due to its therapeutic and dietary properties (Konuspayeva, 2011a: 90-96). Camel milk is mainly consumed after the process of its fermenta-

tion. Fermented camel milk, called shubat, is usually a product obtained from traditional home-grown fermentation processes (Meldebekova, 2008: 117-123). Camel milk has anticancer, hypoallergenic and antidiabetic properties (Konuspayeva, 2009: 112-118). In Kazakhstan, camels are cultivated by residents of areas close to polluting production facilities or other sources of pollution, such as industrial agriculture (cotton-growing areas) or busy highways. Products obtained on camel farms near these sources in the form of camel milk and shubat come into the food chain of human products like other dairy products. In conditions of conditions of environmental degradation, increases the probability of camel milk and shubat contamination with environmental contaminants, including heavy metals (Konuspayeva, 2011a: 90-96). As heavy metals pass through the food chain along with consumed dairy products, the risk of exposure to these metals increases in human health. The effect of elevated concentrations of heavy metals on humans can lead to such diseases as saturnism, immunodepression, skin disease or cancer (Konuspayeva, 2009: 112-118). In Kazakhstan today there are not so many studies aimed at studying the concentration of heavy metals in products from camel milk. We analyzed the content of heavy metals such as Zn, Cu, Cd, Pb and Hg in camel milk and shubat, based on the four articles studied in period 2008-2016. The results of our analysis are shown in tables 6-7. There are no special MAC of toxic compounds in camel milk, but there are MAC for cow's milk in Kazakhstan and Russia, which can be applied to camel milk and shubat (Petrlik, 2016:50).

According to the literature, human activities close to the sampling zone affect the concentration of heavy metals in milk (Konuspayeva, 2011a: 90-96). The concentrations of Cu, Cd, Pb and Hg in the studied samples of camel milk and shubat are within the MAC limits (Petrlik, 2016:50). It should be noted that the Zn concentration in the shubat exceeded the MAC by 1,1-1,4 times, in camel milk – 1,06-2,82 times. Elevated Zn concentrations are probably related to the proximity of the milk and shubat sample sites from mining enterprises (Meldebekova, 2008: 117-123; Petrlik, 2016:50).

Despite the existing risk of contamination of camel milk and shubat in Kazakhstan, the remains of heavy metals do not exceed allowable concentrations, except for local high values of Zn.

Nevertheless, the metabolism of heavy metals in the body of camels and the transfer of these molecules to humans remain unknown (Konuspayeva, 2011a: 90-96).

Table 6 – Concentration of heavy metals (mg/kg of fresh weight) in shubat in different regions of Kazakhstan

Region	Zn ¹	Cu ²	Cd ²	Pb ²	Sampling date	Ref
Almaty region	5,50	0,06	0,003	0,06	2007-2010	50
Atyrau region	6,50	< 0,05	< 0,001	<0,01	2007-2010	50
Kyzylorda region	5,70	< 0,05	< 0,001	0,02	2007-2010	50
Zhambyl region	4,50	< 0,05	< 0,001	0,01	2007-2010	50
South-Kazakhstan region	4,16	< 0,05	0,002	0,04	2007-2010	50
Almaty, Atyrau, Aralsk, Shymkent	7,21	0,16	n.a.	0,007	before 2009	52

Notes: 1 According to Russian Federation SanPin № 2.3.2. 2401-08, maximal allowable concentration for Zn-5mg/kg of fresh weight; 2 According to Kazakhstan SanPin № 611 MAC for Cu-0,4 ; Cd-0,03;Pb-0,1; Hg- 0,005 mg/kg of fresh weight; grey background: concentration overpassing regulation thresholds;n.a. not analyzed

Table 7 – Concentration of heavy metals (mg/kg of fresh weight) in camel milk in different regions of Kazakhstan

Region	Sampling site	Zn ¹	Cu ²	Cd ²	Pb ²	Hg ²	Sampling date	Ref
Almaty region	No data	4,90	0,07	0,003	0,06	n.a.	2007-2010	50
Atyrau region	No data	4,75	<0,05	<0,001	<0,01	n.a.	2007-2010	50
Kyzylorda region	No data	5,31	<0,05	<0,001	0,02	n.a.	2007-2010	50
Zhambyl region	No data	4,85	<0,05	<0,001	0,01	n.a.	2007-2010	50
South-Kazakhstan region	No data	4,07	<0,05	0,002	0,04	n.a.	2007-2010	50
Almaty, Atyrau, Aralsk, Shymkent	No data	5,16	0,07	n.a.	0,025	n.a.	before 2009	50
Shetpe, Mangystau region	180 km from Aktau	3,06	0,03	<0,001	<0,004	<0,001	2015	53
Baskuduk, Mangystau region	10 km from Aktau	5,28	0,08	<0,001	<0,004	<0,001	2015	53
Kuryk, Mangystau region	70 km from Aktau	4,58	0,03	<0,001	<0,004	<0,001	2015	53
Akshukur, Mangystau region	20 km from Aktau	3,11	0,02*	<0,001	<0,004	<0,001	2015	53
Tauchik, Mangystau region	100 km from Aktau	3,56	0,02*	<0,001	<0,004	<0,001	2015	53
Kyzyl Tube, Mangystau region	21 km from Aktau	14,1	0,07	<0,001	0,008	<0,001	2016	53

Notes: 1 According to Russian Federation GN 1.2.2701-10, MAC for Zn-5mg/kg of fresh weight; 2 Kazakhstan SanPin № 611 MAC for Cu-0,4 ; Cd-0,03;Pb-0,1; Hg- 0,005 mg/kg of fresh weight; grey background: concentration overpassing regulation thresholds;n.a. not analyzed

Thus, the connection between heavy metals in camel milk and shubat, remained unexplored. All these facts indicate the need for more detailed studies in this area (Meldebekova, 2008: 117-123).

2.2 Organic pollutants in camel milk

According to Jurjanz S., (2008), contamination of milk with POPs depends on the environment and the properties of the considered contaminants. Ruminant animals are exposed to POPs by oral ingestion. These contaminants have been the subject of research by scientists around the world to ensure food security in the past 35 years. After release into the environment, POPs can potentially be transferred to the food chain, interacting with animals.

These compounds are characterized by volatility, resistance in the environment and high lipophilic capacity, which can be reason to their accumulation in fat tissues. PCDDs and PCDFs are compounds behave similarly and are usually combined in the literature as PCDD/F, also known as dioxins. These compounds are characterized by a long half-lifetime, especially in the soil. The most dangerous is 2,3,7,8 TCDD, which has a half-life time for 41 years. PCBs are POPs, which in their structure have two phenyl rings. These compounds defined as indicator non-dioxin-like (NDL-PCBs) and dioxin-like (DL-PCBs) congeners of PCBs, total there are 209 congeners. Indicator PCBs include PCBs 28, 52, 101, 118, 138,

153 and 180. Dioxin-like PCBs are divided into coplanar PCBs (PCBs 77, 81, 126 and 169) and non-planar PCBs (105, 114, 118, 123, 156, 157, 167 and 189). Due to their high persistence, PCBs stay in the environment for a long time (Jurjanz, 2008: 63-83). In our review we analyzed 3 articles about contamination of camel milk by organic pollutants. In these articles were identified concentrations of organic pollutants in 6 regions of Kazakhstan in period from 2009 to 2016 (Konuspayeva, 2011a: 90-96; Petrlik, 2016:50; Konuspayeva, 2011b: 351-360). Data from these articles are united in tables 8-9. We have no Maximal level (ML) apart for DL-PCBs in Kazakhstan and other countries, therefore we use EU Regulation N°1259/2011, where are given maximal level for PCDD/F+DL PCBs (Petrlik, 2016:50).

In 3 sites concentrations exceeded the ML for PCDD/F + DL PCBs in the milk. The greatest concentrations observed in Tauchik, Mangystau region (47,61 WHO-TEQ g-1 milk fat), it exceeds the ML more than 9 times. It seems that excess concentrations indicate the ecological legacy of outdated sources of PCBs used in old transformers and capacitors as oils.

Also, high concentrations (16,27 pg WHO-TEQ g-1 milk fat) are noted in the Baskuduk village, a potential source of pollution there is the Koshkar Ata tailing pond. In case of Kuryk village, the main source of contamination is domestic garbage and a lot of unorganized waste dumps. In other 3 villages of Mangystau region and Almaty, Atyrau, Aralsk, Shymkent the concentrations of PCDD/F + DL PCBs are not exceeded ML (Petrlik, 2016:50).

Table 8 – Concentration of organic pollutants (pg WHO-TEQ g-1 milk fat) in camel milk samples from different regions of Kazakhstan

Region	Sampling site	DL-PCBs	PCDD/ Fs	PCDD/F + DL PCBs ¹	Sampling date	Ref
Shetpe, Mangystau region	180 km from Aktau	3,02	0,45	3,47	2015	53
Baskuduk, Mangystau region	10 km from Aktau	14,94	1,33	16,27	2015	53
Kuryk, Mangystau region	70 km from Aktau	5,25	1,30	6,55	2015	53
Akshukur, Mangystau region	20 km from Aktau	2,07	0,01	2,08	2015	53
Tauchik, Mangystau region	100 km from Aktau	47,30	0,31	47,61	2015	53
Kyzyl Tube, Mangystau region	21 km from Aktau	3,24	0,24	3,48	2016	53
Almaty, Atyrau, Aralsk, Shymkent	No data	2,18	0,80	2,98	2009-2010	55

Notes: 1 According to EU Regulation N°1259/2011, maximal level for PCDD/F + DL PCBs – 5 pg WHO-TEQ g-1 milk fat; grey background: concentration overpassing regulation thresholds

Table 9 – Concentration of NDL-PCBs (ng/g milk fat) in camel milk from different regions of Kazakhstan

Region	101 ¹	138 ¹	153 ¹	180 ¹	28 ¹	52 ¹	Sum of 6 PCBs	Sampling date	Ref
Shetpe, Mangystau region	0,72	1,30	1,10	< 0,3	12,00	0,58	15,70	2015	53
Baskuduk, Mangystau region	0,62	3,50	3,30	0,37	14,00	0,41	22,20	2015	53
Kuryk, Mangystau region	0,22	1,30	1,10	< 0,2	5,10	0,26	7,98	2015	53
Akshukur, Mangystau region	0,16	0,45	0,35	<0,05	2,40	0,18	3,54	2015	53
Tauchik, Mangystau region	0,32	9,40	7,80	0,63	26,0	0,46	44,61	2015	53
Kyzyl Tube, Mangystau region	<0,8	0,82	<0,8	< 0,8	< 0,8	< 0,8	0,82	2016	53
Almaty, Atyrau, Aralsk, Shymkent	1,32	0,52	0,80	0,21	0,80	2,61	5,46	2009-2010	55
Kyzylorda region	n.a	0,95	n.a	n.a	n.a	0,95	1,90	2007-2010	50

Notes: 1 According to EU Regulation N°1259/2011, maximal level for sum of NDL-PCBs-40 ng/g milk fat; grey background: concentration overpassing regulation thresholds

The concentration of NDL-PCBs in camel milk from 6 studied regions of Kazakhstan does not overpass the maximal level of these compounds, with the exception of sample from Tauchik (44,61 ng/g milk fat). The potential source of contamination could be oil extraction, in this area are located three oil fields. Also elevated concentrations detected in Baskuduk (22,20 ng/g milk fat), where located former and current large industrial enterprises, like uranium processing plant, plastic plant and other chemical factories, discharging variable toxic wastes. Sewage from the industrial zone is still discharged into the Koshkar Ata tailing pond by the open canal (Petrlik, 2016:50).

Based on the analysis of researches about contamination of camel milk with organic pollutants, it can be concluded that camel milk contamination depends on the remoteness of the range of ruminant animals from areas with industrial sources of pollution, such as factories, oil production facilities and waste dumps. Contaminated lakes and tailings dumps can also become potential sources of camel milk contamination.

At present, there is insufficient information on the pollution of animal products by organic pollutants. As a consequence, the risk of health effects of contaminated livestock products has not been fully studied in Kazakhstan. Therefore, in the future, further research is needed to fully assess the impact of organical pollutants on Humans health and animals.

2.3 Pesticides in camel milk

The impact of OCPs is one of the major environmental problems reported in several studies (Sailaukhanuly, 2016: 358; Łozowicka, 2016:1310-1321; Nurzhanova, 2010: 87-111), and is reflected in some mandatory measures at the intergovernmental level. In particular, HCB, HCH isomers, metabolites of DDT, like many other OCPs, relate to serious problems of human health and the environment due to their environmental sustainability. At present, the risk of the effects of environmental pollution on human health is being studied. Nowadays, in Kazakhstan there are not a lot of studies about pesticides concentrations in camel milk. We analyzed an article by Konuspayeva G. et al. (2011) and Petrlik J. (2016), where was detected concentrations of OCPs in camel milk samples from Mangystau region (Konuspayeva, 2011a: 90-96; Petrlik, 2016:50). The European Union limits for pesticide residues, including OCPs in milk, are set per fresh weight of milk. EU limits were not exceeded in any of the samples. Lindane (gama-HCH) reached a quarter of the EU limit value 1 ng/g of fresh weight in the

sample from Kuryk (0,244 ng/g of fresh weight). In general, lindane also showed the highest levels from all the OCPs analysed in samples (Petrlik, 2016:50). High levels of OCPs were not detected also in other studies (Konuspayeva, 2011a: 90-96). An analysis of pesticides showed the presence of HCHs (beta, delta and, only in the Kyzylorda region, also gamma HCH). DDT was found in milk from the Kyzylorda region at the level of 0,8 ng/g (Konuspayeva, 2011a: 90-96), which was much higher than in study by Petrlik J. (2016) (Petrlik, 2016:50).

The degree of pollution by POPs around the world requires a common effort to improve understanding of risk factors and the proper planning of preventive measures. Further research is needed to better understand the acute and chronic the toxic effects of POPs on humans health and animals.

Conclusions

We analyzed 34 articles, which reported concentrations of heavy metals, organic pollutants and organochlorine pesticides in environmental matrices (soil, sediments, water, plants) and camel milk from 12 regions of Kazakhstan. These data revealed a certain number of "hotspots" of contaminations. Elevated concentrations of heavy metals, like Zn, Cu, Pb, Cd and Ni in soil were noted in Ust-Kamenogorsk, Almaty, Pavlodar, Balkhash and Kurdai regions. High concentrations of Hg in soil were observed in Pavlodar. Also elevated concentrations of Zn, Cu and Pb was noted in sediments from Balkhash lake (in Bertys and Torangalik Bays), in rivers Ospanu, Shilozek and Pit Lake in Kurdai region. The highest concentrations of Hg are observed in sediment samples taken from Lake Balyldak, Pavlodar region. It follows, that industrial activities have a direct effect on the concentration of HM in these matrices, especially when they are close to the places where soil samples were taken. Soil in Almaty exceeded the MAC for polychlorinated biphenyls nearly 12 times. Sites of soil samplings in this area are located near industrial enterprises, fuel stations. Overpassing of MAC for polychlorinated biphenyls concentrations was also observed in water in Aral Sea (26 times) and reservoirs of Almaty region – Big Almaty river (14 times), Esentai river (17 times), and lake Sairan (8,5 times). Conducted review results allow us to evaluate the studied regions in Almaty as unfavorable in relation to chemical and toxicological indicators and respectively show the general trend of contamination of large industrial cities with chemical contaminants. Concentrations of organochlorine

pesticides in soil was extremely high in Kyzyl Kairat and Aldabergenova villages in Almaty region, the DDT concentrations exceeded MAC in 19 and 47 times respectively. This suggests that, although DDT has been limited since a long time in Kazakhstan, it continues to be present in the soil in several areas. In Kazakhstan a problem of pollution of reservoirs by pesticides can be noted. Such pollution is a potential threat to the local population due to the consumption of fish from these reservoirs and the use of contaminated water for irrigation of agricultural land. Therefore, it is recommended to resume monitoring of Kazakhstan's water pollution with OCPs and their less hydrophobic metabolites at the state level. The most polluted by organochlorine pesticides were the waters at the north-western zone of the Kazakhstan sector of the Caspian Sea and Ili river in Almaty region. Despite the existing risk of contamination of camel milk and shubat in Kazakhstan, the remains of heavy metals do not exceed allowable concentrations, except for local high values of Zn in camel milk and shubat from

Kyzylorda region, Kyzyl tobe and Baskuduk districts of Mangystau region. Also in Mangystau region, in Tauchik and Baskuduk districts was noted high concentrations of organic pollutants in camel milk. It can be concluded that camel milk contamination depends on the remoteness of the range of animals from areas with industrial pollution sources, such as factories, oil production facilities and waste dumps. Contaminated lakes and tailings dumps can also become potential sources of camel milk contamination. Although the industrial activity is essential for development of Kazakhstan, the numerous hotspots revealed show that more attention has to be paid to reduce its environmental impact. An increased attention would allow to control better the risk of contamination for the Food chain and to improve the health of the population.

Thus, territories containing elevated concentrations of heavy metals, organic pollutants and pesticides in various environmental components were identified. This obtained data contain useful information for further research.

References

- Kazakhstan GDP Growth Rate, last modified February 17, 2017 <https://tradingeconomics.com/kazakhstan/gdp-growth>
- Шепелев М.А. Экология почв. Учебно-методическое пособие для студентов специальности 5В060800 – Экология – Костанай. – 2017. – 135 с.
- Kazakhstan CAGR Growth Rate, last modified 2018 <https://tradingeconomics.com/kazakhstan/primary-energy-intensity--compound-annual-growth-rate-percent-wb-data.html>
- Goyer R.A., Clarkson T.W. Toxic effects of metals. Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. – New York: McGraw-Hill Publisher, 1996. -P. 812-813
- Совместный приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 января 2004 года № 99 и Министра охраны окружающей среды Республики Казахстан от 27 января 2004 года № 21-п «Нормативы предельно допустимых концентраций вредных веществ, вредных микроорганизмов и других биологических веществ, загрязняющих почву»
- Приказ Министра национальной экономики Республики Казахстан от 25 июня 2015 года № 452Об утверждении Гигиенических нормативов к безопасности окружающей среды (почве)
- Абдуажитова А.М., Липихина А.В., Жакупова Ш.Б. Степень загрязненности почв Казахстана на примере Семейского региона // Успехи современного естествознания. – 2014. – №. 5-1. – С. 122-125.
- Болусаева Л., Панин М.С. Тяжелые металлы в почвах города Усть-Каменогорска Республики Казахстан // Сибирский экологический журнал. – 2012. – Т. 19. – №. 6. – С. 803-810.
- Кин Н.О. Растительные сообщества в зоне промышленной разработки газа и аккумуляция ими тяжелых металлов // Экология. – 2008. – №. 4. – С. 269-275.
- Мынбаева Б.Н., Панин М.С., Есимов Б.К. Установление токсичности почв Алматы через изменение состава микрофауны // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. – 2012. – №. 1-1. – С. 284-292.
- Хантурина Г.Р., Сейткасымова Г.Ж., Машин К.В., Федорова И.А., Кызылтаева Т.А., Махаев А.Ж. Содержание тяжелых металлов в почве поселка Жалагаш, Кызылординской области в холодный период 2015 года // Гигиена труда и медицинская экология. – 2015. – №. 4 (49). – С. 83-86.
- Хантурина Г.Р., Русяев М.В., Батралина Н.Ж., Бахлуев А.В., Лазарева Е.С. Оценка загрязнения почвенного покрова поселка Жосалы Кызылординской области // Гигиена труда и медицинская экология. – 2015. – №. 4 (49). – С. 87-90.
- Махаев А. Ж. Содержание тяжелых металлов в почве поселка Иргиз Актюбинской области в холодный период 2015 года // Гигиена труда и медицинская экология. – 2016. – №. 2 (51). – С. 62-66.
- Tóth G., Hermann T., Da Silva M.R., Montanarella L. Heavy metals in agricultural soils of the European Union with implications for food safety // Environment international. – 2016. – №. 88. -P. 299-309, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.12.017>
- Cuivre et composés. Edition INRS, Paris, France, 16 pages, updated 2013 www.inrs.fr/fichetox
- Баймакова Е. В. Оценка влияния на окружающую среду хвостохранилища Балхашской обогатительной фабрики // Вестник КазНУ: Серия географическая. – 2002. – №. 2. – С. 48-57.

Salbu B., Burkitbaev M., Strømman G., Shishkov I., Kayukov P., Uralbekov B., Rosseland B. Environmental impact assessment of radionuclides and trace elements at the Kurday U mining site, Kazakhstan // *Journal of environmental radioactivity*. – 2013. – №. 123. -P. 14-27, <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2012.05.001>

Cadmium et composés minéraux(*). Edition INRS, Paris, France, 19 pages, updated 2013 www.inrs.fr/fichetox

Панин М. С., Гельдымамедова Э. А. Эколого-геохимическая характеристика почв г. Павлодара Республики Казахстан // *Вестник Томского государственного университета*. – 2006. – №. 292-I. – С. 171-177.

Tchounwou P.B., Yedjou C.G., Patlolla A.K., Sutton D.J. Heavy metal toxicity and the environment // *Molecular, clinical and environmental toxicology*. – 2012. – №. 101. - P. 133-164, https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6

Alloway B.J. Heavy Metals in Soils. Trace Metals and Metalloids in Soils and their Bioavailability. Third Edition.– Dordrecht: Springer, 2013. -P. 11-50.

Klaassen C.D., Amdur M. O. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons.– New York: McGraw-Hill Publisher, 2013. -P. 982-983.

Шарипова О.А. Распределение тяжелых металлов в донных отложениях озера Балхаш в зависимости от природных и антропогенных факторов // *Вестник Томского государственного университета*. – 2015. – №. 390. – С. 225–230.

De Mora S., Sheikholeslami M.R., Wyse E., Azemard S., and Cassi R. An assessment of metal contamination in coastal sediments of the Caspian Sea // *Marine Pollution Bulletin*.– 2004. – №. 48.1-2. -P. 61-77, [https://doi.org/10.1016/S0025-326X\(03\)00285-6](https://doi.org/10.1016/S0025-326X(03)00285-6)

Ullrich S.M., Pyushchenko M.A., Kamberov I.M., Tanton T.W. Mercury contamination in the vicinity of a derelict chlor-alkali plant. Part I: Sediment and water contamination of Lake Balkyldak and the River Irtysh // *Science of the total environment*.– 2007. – №. 381.1-3.-P.1-16, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.02.033>

Приказ Министра национальной экономики Республики Казахстан от 16 марта 2015 года № 209 Об утверждении Санитарных правил “Санитарно-эпидемиологические требования к водоемным объектам, местам водозабора для хозяйственно-питьевых целей, хозяйственно-питьевому водоснабжению и местам культурно-бытового водопользования и безопасности водных объектов”

Hrkal Z., Gadalia A., Jucker C. Contamination of groundwaters by heavy metals in the city of Ust Kamenogorsk, north-eastern Kazakhstan // *Environmental geology*.– 2001– №. 41.1-2.-P. 174-182,<https://doi.org/10.1007/s002540100376>

Амиргалиев Н. А., Исмуханова Л. Т. Гидроэкологическое состояние Капшагайского водохранилища, как части Алтын-Эмельского государственного национального природного парка. – 2014. – С. 202-206.

Амиргалиев Н. А., Исмуханова Л. Т., Бектурсунов К. Е. Комплексная оценка качества воды Капшагайского водохранилища на р. Или // *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. – 2017. – Т. 17. – №. 1. – С. 109-113.

Крупина Е. Г., Романова С. М., Кувандыккызы И. А. Гидрохимическая и токсикологическая характеристика озер Государственного национального природного парка «Көлсай көлдері»(Кунгей Алатау, Юго-Восточный Казахстан) // *Nature Conservation Research. Заповедная наука*. – 2016. – №. 1 (1). – С. 2-10.

Krupina E.G., Barinova S.S., Tsoy V.N., Lopareva T.Y., Sadyrbaeva N.N. Spatial Analysis of Hydro-chemical And Toxicological Variables of the Balkhash Lake, Kazakhstan // *Research journal of pharmaceutical biological and chemical sciences*. – 2017. – №. 8.3.-P. 1827-1839.

Кенжеева Ж. К., Дюскалиева Г.У., Велямов М.Т., Байбекова Т.К. Мониторинг химического загрязнения рапсовидных сортов капусты и моркови на стадии выращивания в Южном регионе Казахстана // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – №. 9-2. – С. 162-166.

Королёв А. Н., Боев В. А. Тяжелые металлы в почвах и овощных культурах в зоне влияния цементного завода города Семей (Республика Казахстан) // *Вестник Омского государственного аграрного университета*. – 2017. – №. 3 (27). – С. 74-79.

Pariatamby A. and Kee Y. L. Persistent organic pollutants management and remediation // *Procedia Environmental Sciences*. – 2016. – №.31.-P. 842-848, [doi:10.1016/j.proenv.2016.02.093](https://doi.org/10.1016/j.proenv.2016.02.093)

El-Shahawi M.S., Hamza A., Bashammakh A.S., Al-Saggaf W.T. An overview on the accumulation, distribution, transformations, toxicity and analytical methods for the monitoring of persistent organic pollutants // *Talanta*. – 2010. – №.80.5.-P. 1587-1597, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.09.055>

Беркинбаев Г. Д., Федоров Г. В. Проблема стойких органических загрязнителей в Казахстане // *Eurasian Journal of Ecology*. – 2016. – Т. 25. – №. 2. – С. 3-8.

Руководство по управлению ПХД, 2012

Нажметдинова А. Ш., Сарманбетова Г. К. Загрязнение почвы и донных отложений стойкими органическими загрязнителями // *Успехи современного естествознания*. – 2015. – №. 1-8.-С. 1372-1377.

Nazhmetdinova A., Kassymbayev A., Sarmanbetova G., Chalginbayeva A. Pollution with Polychlorinated Biphenyls of the Water and the Soil in Almaty // *Electronic Journal of Biology*. – 2017. – №. 13.3.-P. 228-233.

Зимовина Е.П. Влияние деятельности космодрома «Байконур» на демографические процессы в Кызылординской области // *Вестник Карагандинского университета*. – 2001. –№1(21).- С.89-93.

Амиргалиев Н. А. Полихлорированные бифенилы в экосистеме водоемов Казахстана // *Гидрология и гидрохимия*.– 2012. – №. 3. – С. 27-32.

Нажметдинова А. Ш. Химические загрязнители в воде Приаралья // *Медицина*. – 2014. – №. 11/149. – С. 74-78.

Stockholm Convention. – Switzerland, 2009-P. 51

Sailaukhanuly Y., Carlsen L., Tulegenov A., Nurzhanova A., Kenessov B., Kamysbayev D. Distribution and risk assessment of selected organochlorine pesticides in Kyzyl Kairat village from Kazakhstan // *Environmental monitoring and assessment*. – 2016. – №. 188.6. – P. 358, <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5353-9>

Łozowicka B., Kaczyński P., Wolejko E., Piekutin J., Sagitov A., Toleubayev K., Isenova G., Abzeitova E. Evaluation of organochlorine pesticide residues in soil and plants from East Europe and Central Asia // *Desalination and Water Treatment*. – 2016. – № 57.3. – P. 1310-1321, <https://doi.org/10.1080/19443994.2014.996008>

Nurzhanova A., Kulakov P., Rubin E., Rakhimbayev I., Sedlovskiy A., Zhambakin K., Kalugin S., Kolysheva E., and Erickson L. Obsolete pesticides pollution and phytoremediation of contaminated soil in Kazakhstan // *Application of Phytotechnologies for Cleanup of Industrial, Agricultural, and Wastewater Contamination*. – 2010. – P. 87-111, https://doi.org/10.1007/978-90-481-3592-9_6

Бевз В. В. Районирование почв Акмолинской области по степени загрязненности хлорорганическими пестицидами на примере ДДТ и его метаболитов// IX Международная научная конференция студентов и молодых ученых «Наука и образование – 2014» – 2014. – С. 4182-4185

Исбеков К. Б., Амиргалиев Н. А. Современные экологические проблемы и состояние биоресурсов Казахской части Каспийского моря // *Казақстан ғылымының жаңалықтары*. – 2012. – С. 106-113.

Бурлибаев М. Ж., Амиргалиев Н. А., Шенбергер И. В., Перевалов А. С., Бурлибаева Д. М. Современные гидроэкологические и токсикологические проблемы трансграничного стока рек бассейна Жайыка (урала) и характер трансформации их параметров // *Гидрометеорология и экология*. – 2013. – № 2. – С. 76-107

Konuspayeva G., Jurjanz S., Loiseau G., Barci V., Akhmetsadykova Sh., Meldebekova A., Faye B. Contamination of camel milk (heavy metals, organic pollutants and radionuclides) in Kazakhstan // *Journal of environmental protection*. – 2011. – №. 2.1. - P. 90-96, <https://doi.org/10.4236/jep.2011.21010>

Meldebekova A., Konuspayeva G., Diacono E., Faye B. **Heavy metals and trace elements content // Impact of Pollution on Animal**. – 2008. - P. 117-123

Konuspayeva G., Faye B., Loiseau G., Diacono E., Akhmetsadykova Sh. Pollution of camel milk by heavy metals in Kazakhstan // *Open Environmental Pollution and Toxicology Journal*. – 2009. – №. 1. - P. 112-118.

Petrlík J., Kalmykov D. Toxic pollutants in camel milk from the Mangystau Region of Kazakhstan. – Prague – Aktau, 2016-P. 50

Jurjanz S., Rychen G., and Feidt C. Dairy livestock exposure to persistent organic pollutants and their transfer to milk: a review // *Impact of Pollution on Animal Products*. – 2008. – P. 63-83

Konuspayeva G., Faye B., de Pauw E., Focant J. Levels and trends of PCDD/Fs and PCBs in camel milk (*Camelus bactrianus* and *Camelus dromedarius*) from Kazakhstan // *Chemosphere*. – 2011. – №. 85.3. - P. 351-360, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.06.097>

References

Abduazhitova A.M., Lipihina A.V., Zhakupova Sh.B. (2014) Stepen zagryaznennosti pochv Kazahstana na primere Semeyskogo regiona [Degree of soil contamination in Kazakhstan by the example of the Semey region]. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. no. 5-1, pp. 122-125.

Alloway Brian J. Heavy Metals in Soils. Trace Metals and Metalloids in Soils and their bioavailability. Third Edition (Dordrecht: Springer, 2013), 11-50.

Amirgaliev N.A. (2012) Polihlorirovannyye bifenily v ekosisteme vodoemov Kazahstana

[Polychlorinated biphenyls in the ecosystem of reservoirs of Kazakhstan]. *Gidrologiya i gidrokhimiya*, no. 3, pp. 27-32.

Amirgaliev N.A., Ismuhanova L.T. (2014) Gidroekologicheskoe sostoyanie

Kapshagayskogo vodohranilisha, kak chasti Altyin-Emelskogo gosudarstvennogo natsionalnogo prirodnoogo parka [Hydroecological state of the Kapshagay reservoir, as part of the Altyn-Emel National State Natural Park], pp. 202-206

Amirgaliev N.A., Ismuhanova L.T., Bektursunov K.E. (2017) Kompleksnaya otsenka

kachestva vodyi Kapshagayskogo vodohranilisha na r. Ili [Integrated assessment of water quality in the Kapshagay reservoir on the river]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*, vol. 17, no.1, pp. 109-113

Baymakova E. V. (2002) Otsenka vliyaniya na okruzhayushchuyu sredu hvostohranilisha

Balhashskoy obogatitelnoy fabрики [Assessment of the impact on the environment of the tailing dump of the Balkhash concentrator]. *Vestnik KazNU: Seriya geograficheskaya*, no.2, pp. 48-57.

Berkinbaev G.D., Fedorov G.V. (2016) Problema stoykikh organicheskikh zagryazniteley v

Kazahstane [The problem of persistent organic pollutants in Kazakhstan]. *Eurasian Journal of Ecology*, vol. 25, no.2, pp. 3-8

Bevz V.V. (2014) Rayonirovanie pochv Akmolinskoy oblasti po stepeni zagryaznennosti

hlororganicheskimi pestitsidami na primere DDT i ego metabolitov [IX Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya studentov i molodyih uchenyih «Наука i obrazovanie – 2014», pp. 4182-4185

Boluspaeva L., Panin M. S. (2012) Tyazhelyie metallyi v pochvah goroda Ust-

Kamenogorska Respubliki Kazahstan [Heavy metals in soils of Ust-Kamenogorsk city of the Republic of Kazakhstan]. *Sibirskiy ekologicheskii zhurnal*, vol. 19, no. 6, pp. 803-810.

Burliabaev M. Zh., Amirgaliev N.A., Shenberger I.V., Perevalov A.S., Burliabaeva D.M.

(2013) Sovremennyye gidroekologicheskii i toksikologicheskii problemyi transgranichnogo

stoka rek basseyna Zhayyika (urala) i harakter transformatsii ih parametrov [Modern hydroecological and toxicological problems of transboundary runoff of the rivers Zhayk basin (Ural) and the character of the transformation of their parameters]. *Gidrometeorologiya i ekologiya*, no. 2, pp. 76-107

Cadmium et composés minéraux(*). Edition INRS, Paris, France, 19 pages, updated 2013

www.inrs.fr/fichetox

Cuivre et composés. Edition INRS, Paris, France, 16 pages, updated 2013

www.inrs.fr/fichetox

De Mora S., M.R.Sheikholeslami, E.Wyse, S. Azemard, and R. Cassi. "An assessment of metal contamination in coastal sediments of the Caspian Sea," *Marine Pollution Bulletin*, no. 48.1-2 (2004): 61-77, [https://doi.org/10.1016/S0025-326X\(03\)00285-6](https://doi.org/10.1016/S0025-326X(03)00285-6)

El-Shahawi M.S., A. Hamza, A.S. Bashammakh, and W.T. Al-Saggaf. "An overview on the accumulation, distribution, transformations, toxicity and analytical methods for the monitoring of persistent organic pollutants," *Talanta*, no. 80.5 (2010): 1587-1597, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.09.055>

Goyer R.A., T.W. Clarkson, "Toxic effects of metals," *Cassarett and Doull's Toxicology:*

The Basic Science of Poisons, ed. C.D. Klaassen (New York: McGraw-Hill Publisher, 1996), 812-813

Hanturina G.R., Seytkasyimova G.Zh., Mashin K.V., Fedorova I.A., Kyzyiltaeva T.A.,

Mahaev A.Zh. (2015) Soderzhanie tyazhelyih metallov v pochve poselka Zhalagash, Kyzylordinskoy oblasti v holodnyiy period 2015 goda [The content of heavy metals in the soil of the village of Zhalagash, Kyzylorda region in the cold period of 2015]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya*, no. 4 (49), pp. 83-86

Hanturina G.R., Rusyayev M.V., Batralina N.Zh., Bahluev A.V., Lazareva E.S. (2015)

Otsenka zagryazneniya pochvennogo pokrova poselka Zhosalyi Kyzylordinskoy oblasti [Assessment of soil cover contamination in Zhosaly village, Kyzylorda oblast]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya*, no. 4 (49), pp. 87-90

Hrkal Z., A. Gadalía, and C. Jucker. "Contamination of groundwaters by heavy metals in the city of Ust Kamenogorsk, north-eastern Kazakhstan," *Environmental geology*, no. 41.1-2 (2001): 174-182, <https://doi.org/10.1007/s002540100376>

Isbekov K. B., Amirgaliev N. A. (2012) Sovremennyye ekologicheskie problemy i

sostoyaniye bioresursov Kazakhstanskoy chasti Kaspiyskogo morya [Modern environmental problems and the state of bioresources of the Kazakhstan part of the Caspian Sea]. *Kazakhstan gylymynyn zhanalyktary*, pp. 106-113.

Jurjanz S., G. Rychen, and C. Feidt. "Dairy livestock exposure to persistent organic

pollutants and their transfer to milk: a review," *Impact of Pollution on Animal Products*. Springer, Dordrecht (2008): 63-83

Kazakhstan GDP Growth Rate, last modified February 17, 2017 <https://tradingeconomics.com/kazakhstan/gdp-growth>

Kazakhstan CAGR Growth Rate, last modified 2018 <https://tradingeconomics.com/kazakhstan/primary-energy-intensity--compound-annual-growth-rate-percent-wb-data.html>

Kenzheeva Zh. K., Dyuskaliev G.U., Velyamov M.T., Baybekova T.K. (2014) Monitoring

himicheskogo zagryazneniya rainirovannyih sortov kapusty i morkovi na stadii vyirashivaniya v Yuzhnom regione Kazakhstana [Monitoring of chemical contamination of rennet varieties of cabbage and carrots at the stage of cultivation in the Southern region of Kazakhstan]. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*, no. 9-2, pp. 162-166.

Kin N.O. (2008) Rastitelnyye soobshchestva v zone promyshlennoy razrabotki gaza i

akkumulyatsiya imi tyazhelyih metallov [Plant communities in the zone of industrial development of gas and the accumulation of heavy metals by them]. *Ekologiya*, no. 4, pp. 269-275.

Klaassen Curtis D. and Mary O. Amdur, *Cassarett and Doull's toxicology: the basic science*

of poisons (New York: McGraw-Hill Publisher, 2013), 982-983

Konuspayeva G., S. Jurjanz, G. Loiseau, V. Barci, Sh.Akhmetsadykova, A. Meldebekova

and B. Faye. «Contamination of camel milk (heavy metals, organic pollutants and radionuclides) in Kazakhstan.» *Journal of environmental protection*, no. 2.1 (2011): 90-96, <https://doi.org/10.4236/jep.2011.21010>

Konuspayeva G., B.Faye, G.Loiseau, E.Diacono, and Sh. Akhmetsadykova. «Pollution of

camel milk by heavy metals in Kazakhstan.» *Open Environmental Pollution and Toxicology Journal*, no. 1 (2009): 112-118.

Konuspayeva G., Bernard F., E. De Pauw, and J.Focant. "Levels and trends of PCDD/Fs and

PCBs in camel milk (*Camelus bactrianus* and *Camelus dromedarius*) from Kazakhstan," *Chemosphere*, no. 85.3 (2011): 351-360, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.06.097>

Korolyov A.N., Boev V.A. (2017) Tyazhelyie metally v pochvah i ovoschnyih kulturah v

zone vliyaniya tsementnogo zavoda goroda Semey (Respublika Kazahstan) [Heavy metals in soils and vegetable crops in the zone of influence of the cement plant in the city of Semey]. *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, no. 3 (27), pp. 74-79.

Krupa E. G., Barinova S.S., V. N. Tsoy, T. Y. Lopareva, and N. N. Sadyrbaeva. «Spatial

Analysis of Hydro-chemical And Toxicological Variables of the Balkhash Lake, Kazakhstan.» *Research journal of pharmaceutical biological and chemical sciences*, no. 8.3 (2017): 1827-1839.

Krupa E.G., Romanova S.M., Kuvandekkyiz I.A. (2016) Gidrohimiicheskaya i

toksikologicheskaya harakteristika ozer Gosudarstvennogo natsionalnogo prirodnogo parka «Kolsay kolderyi» (Kungey Alatau, Yugo-Vostochnyy Kazahstan) [Hydrochemical and toxicological characteristics of the lakes of the National National Natural Park "Kulsay kulderi" (Kungei Alatau, South-East Kazakhstan)]. *Nature Conservation Research. Zapovednaya nauka*, no. 1 (1), pp. 2-10.

Łozowicka B., P. Kaczyński, E. Wolejko, J. Piekutin, A. Sagitov, K. Toleubayev, G. Isenova,

and E. Abzeitova. «Evaluation of organochlorine pesticide residues in soil and plants from East Europe and Central Asia.» *Desalination and Water Treatment*, no. 57.3 (2016): 1310-1321, <https://doi.org/10.1080/19443994.2014.996008>

Mahaev A. Zh. (2016) Soderzhanie tyazhelyih metallov v pochve poselka Irgiz

Aktyubinskoy oblasti v holodnyiy period 2015 goda [The content of heavy metals in the soil of the Irgiz village of the Aktyubinsk region in the cold period of 2015]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya*, no. 2 (51), pp. 62-66.

Meldebekova A., G.Konuspayeva, E.Diacono, and B.Faye. «Heavy metals and trace

elements content.» *Impact of Pollution on Animal Springer, Dordrecht Products* (2008): 117-123

- Mynbaeva B. N., Panin M. S., Esimov B. K. (2012) Ustanovlenie toksichnosti pochv Almaty cherez izmenenie sostava mikrofauny [Determination of toxicity of Almaty soils through a change in the composition of microfauna]. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennyye nauki*, no. 1-1, pp. 284-292.
- Nazhmetdinova A. Sh. (2014) Himicheskie zagryazniteli v vode Priaralya [Chemical contaminants in the water of the Aral Sea area]. *Meditcina*, no.11-149, pp.74-78.
- Nazhmetdinova A.Sh., Sarmanbetova G.K. (2015) Zagryaznenie pochvy i donnykh otlozheniy stoykimi organicheskimi zagryaznitelyami [Pollution of soil and bottom sediments by persistent organic pollutants]. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*, no. 1-8, pp. 1372-1377.
- Nazhmetdinova A., Kassymbayev A., Sarmanbetova G., and Chalginbayeva A. "Pollution with Polychlorinated Biphenyls of the Water and the Soil in Almaty," *Electronic Journal of Biology*, no. 13.3 (2017): 228-233.
- Nurzhanova A., P. Kulakow, E. Rubin, I. Rakhimbayev, A. Sedlovskiy, K. Zhambakin, S. Kalugin, E. Kolysheva, and L. Erickson. "Obsolete pesticides pollution and phytoremediation of contaminated soil in Kazakhstan," *Application of Phytotechnologies for Cleanup of Industrial, Agricultural, and Wastewater Contamination*. Springer, Dordrecht (2010): 87-111, https://doi.org/10.1007/978-90-481-3592-9_6
- Panin M. S., Geldymamedova E. A. (2006) Ekologo-geohimicheskaya harakteristika pochv g. Pavlodara Respubliki Kazahstan [Ecological and geochemical characteristics of soils in Pavlodar, Republic of Kazakhstan]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*, no.292-I., pp. 171-177.
- Pariatamby Agamuthu and Yang Ling Kee. «Persistent organic pollutants management and remediation,» *Procedia Environmental Sciences*, no. 31 (2016): 842-848, doi:10.1016/j.proenv.2016.02.093
- Petrlik Jindrich and Dmitriy Kalmykov, Toxic pollutants in camel milk from the Mangystau Region of Kazakhstan, (Prague – Aktau, 2016), 50
- Prikaz Ministra natsionalnoy ekonomiki Respubliki Kazahstan ot 25 iyunya 2015 goda №452 Ob utverzhdenii Gigienicheskikh normativov k bezopasnosti okruzhayushey sredy (pochve) [Order of the Minister of National Economy of the Republic of Kazakhstan of June 25, 2015 No. 452 On the Approval of Hygienic Norms for Environmental Safety (Soil)]
- Prikaz Ministra natsionalnoy ekonomiki Respubliki Kazahstan ot 16 marta 2015 goda №209 Ob utverzhdenii Sanitarnykh pravil "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k vodoistochnikam, mestam vodozabora dlya hozyaystvenno-pitevykh tseley, hozyaystvenno-pitevomu vodosnabzheniyu i mestam kulturno-byitovogo vodopolzovaniya i bezopasnosti vodnykh ob'ektov" [Order No. 209 of the Minister of National Economy of the Republic of Kazakhstan of March 16, 2015, approving the Sanitary Rules "Sanitary and epidemiological requirements for water sources, water intake points for household and drinking purposes, for domestic and drinking water supply and places of cultural and household water use and for the safety of water bodies"]
- Rukovodstvo po upravleniyu PHD [Guidelines for PCBs managing], 2012
- Sailaukhanuly Y., L.Carlsen, A.Tulegenov, A. Nurzhanova, B. Kenessov, and D.Kamysbayev. "Distribution and risk assessment of selected organochlorine pesticides in Kyzyl Kairat village from Kazakhstan," *Environmental monitoring and assessment*, no.188.6 (2016): 358,<https://doi.org/10.1007/s10661-016-5353-9>
- Salbu B., M. Burkitbaev, G. Strømman, I. Shishkov, P. Kayukov, B. Uralbekov, and B.O. Rosseland. "Environmental impact assessment of radionuclides and trace elements at the Kurday U mining site, Kazakhstan," *Journal of environmental radioactivity*, no. 123 (2013): 14-27, <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2012.05.001>
- Sharipova O. A. (2015) Raspredelenie tyazhelykh metallov v donnykh otlozheniyakh ozera Balhash v zavisimosti ot prirodnykh i antropogennykh faktorov [Distribution of heavy metals in bottom sediments of Lake Balkhash, depending on natural and anthropogenic factors]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*, no.390, pp. 225–230.
- Shepelev M.A. *Ekologiya pochv. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov spetsialnosti 5B060800 – Ekologiya* [Ecology of soils. Teaching-methodical manual for students of specialty 5B060800 – Ecology]. (Kostanay, 2017), 135 s.
- Sovmestnyi prikaz Ministra zdoroohraneniya Respubliki Kazahstan ot 30 yanvarya 2004 goda №99 i Ministra ohrany okruzhayushey sredy Respubliki Kazahstan ot 27 yanvarya 2004 goda № 21-p «Normativyi predelno dopustimyykh kontsentratsiy vrednykh veschestv, vrednykh mikroorganizmov i drugih biologicheskikh veschestv, zagryaznyayushchih pochvu» [Joint Order No. 99 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan of January 30, 2004 and the Minister of Environmental Protection of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2004, No. 21-p "Norms for Maximum Permissible Concentrations of Harmful Substances, Harmful Microorganisms and Other Biological Substances Contaminating the Soil"]
- Stockholm Convention(Switzerland, 2009), 51
- Tchounwou Paul B., C. G. Yedjou, A. K. Patlolla, and D. J. Sutton. "Heavy metal toxicity and the environment," *Molecular, clinical and environmental toxicology*. Springer, Basel, (2012): 133-164, https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6
- Tóth, G., et al. "Heavy metals in agricultural soils of the European Union with implications for food safety," *Environment international*, no. 88 (2016): 299-309, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.12.017>
- Ullrich Susanne M., Mikhail A. Ilyushchenko, Irken M. Kamberov, and Trevor W. Tanton. "Mercury contamination in the vicinity of a derelict chlor-alkali plant. Part I: Sediment and water contamination of Lake Balkyl-dak and the River Irtysh," *Science of the total environment*, no. 381.1-3 (2007): 1-16, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.02.033>
- Zimovina E.P. (2001) Vliyanie deyatelnosti kosmodroma «Baykonur» na demograficheskie protsessy v Kyzylordinskoy oblasti [Influence of Baikonur Cosmodrome on Demographic Processes in Kyzylorda Oblast]. *Vestnik Karagandinskogo universiteta*, no.1(21),pp.89-93

**Гумарова Л.Ж.¹, Корнелиссен Ж.²,
Абылайханова Н.Т.³, Кудайбергенов А.Ж.⁴**

¹кандидат биологических наук, и.о. профессора, e-mail: Lyazzat.Gumarova@kaznu.kz

²PhD, профессор, Университет Миннесоты, США, г. Миннеаполис, e-mail: corne001@umn.edu

³кандидат биологических наук, и.о. доцента, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

⁴студент магистратуры, e-mail: mukysh@gmail.com

^{1,3,4}Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

**ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССА ТЕЛА
НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНЫХ РИТМОВ ГЕМОДИНАМИКИ**

С точки зрения обусловленного числа случаев смерти основным фактором риска развития неинфекционных заболеваний в глобальных масштабах является повышенное кровяное давление, излишний вес и ожирение по важности следуют за ним. В данном исследовании мы ставили целью изучить влияние показателей индекса массы тела на суточные ритмы основных параметров гемодинамики практически здоровых студентов. В исследованиях приняли участие практически здоровые студенты-добровольцы обоего пола (N=78) в возрасте от 17 до 27 лет, средний возраст – $20,7 \pm 2,78$ лет, преимущественно казахской национальности (97%). Индекс массы тела соответствовал норме в данной возрастной группе для $\approx 66\%$ изученной популяции, выявлены студенты с недостаточной массой тела (дефицитом), с индексом массы тела (ИМТ) в диапазоне 16–18,5, их доля составила 12,3% выборки. Количество студентов с избыточной массой тела составило 20% в данной выборке, студенты ожирением составили 1,54% от данной выборки. Данные многосуточного мониторинга артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) показали, что среднегрупповые значения мезоров этих параметров у девушек с избыточной массой тела выше, чем таковые у студентов с нормальным ИМТ, однако различия находятся в пределах разброса значений, т.е., статистически значимых различий не обнаружено, отклонения в хроноструктурных параметрах гемодинамики (амплитуде суточного ритма и положениях акрофаз) также не коррелировали с ИМТ у девушек. В то же время у юношей обнаружены положительные корреляции по ряду показателей гемодинамики с ИМТ.

Ключевые слова: превышение массы тела, хроноструктура, суточное мониторирование артериального давления и частоты сердечных сокращений, молодые люди.

Gumarova L.¹, Cornelissen G.², Ablaihanova N.³, Kudaibergenov A.⁴

¹candidate of biological sciences, acting professor, e-mail: Lyazzat.Gumarova@kaznu.kz

²PhD, professor, University of Minnesota, USA, Minneapolis, e-mail: corne001@umn.edu

³PhD, acting associate professor, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

⁴master-student, e-mail: mukysh@gmail.com

^{1,3,4}Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

**The influence of excessive body weight on the parameters
of circadian hemodynamic rhythms**

In terms of the attributable number of deaths, the main risk factor for non-communicable diseases globally is hypertension, obesity and obesity follow it in importance. In this study we studied the influence of body mass index indices on the circadian rhythms of the basic parameters of the hemodynamics. Practically healthy volunteer students of both sexes (N = 78), aged 17 to 27, with an average age of 20.7 ± 2.78 years, predominantly Kazakh ethnicity (97%) took part in the studies. Students with normal body mass index (BMI) in this age group are about 66% of the studied population, also we identified students with insufficient body weight (deficiency), with a body mass index in the range 16–18.5, their percentage was 12.3% of this sample. The percentage of students with overweight was 20%, obese students were

1.54% of this sample. According 7-days ABPM data the mean values of MESORs in overweight female students are higher, but do not have statistically significant differences comparing with normal weight students, vascular variability anomalies (Circadian Hyper_Amplitude_Tension (CHAT), ecphasia) also do not correlate with BMI in young women. However, young men have positive positive correlations between hemodynamic parameters (SBP, DBP and DP) and body mass index.

Key words: overweight, chronostructure, ambulatory blood pressure monitoring, young people

Гумарова Л.Ж.¹, Корнелиссен Ж.², Абылайханова Н.Т.³, Кудайбергенов А.Ж.⁴

¹биология ғылымдарының кандидаты, профессор м.а., e-mail: Lyazzat.Gumarova@kaznu.kz

²PhD, профессор, Миннесота университеті, АҚШ, Миннеаполис қ., e-mail: corne001@umn.edu

³биология ғылымдарының кандидаты, доцент м.а., e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

⁴магистратура студенті, e-mail: mukysh@gmail.com

^{1,3,4}Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

Артық дене салмағының гемодинамиканың циркадиан ырғақтарының көрсеткіштеріне әсері

Адам өлімінің себептеріне байланысты инфекциялық емес ауруларды дамытудың негізгі тәуекел факторы артериялық қысымның жоғарылауы, маңыздылық бойынша одан кейін семіздік пен семіру болып келеді. Бұл жұмыстың негізгі мақсаты – дене салмағының индекстерінің іс жүзінде сау студенттердің гемодинамикасының негізгі параметрлерінің тәуліктік ырғақтарына әсерін зерттеу. Зерттеулерде дене сау, өз еркімен қатысқан, 78 студенттер, жастары 17-ден 27-ге дейін аралығында, орта жасы $20,7 \pm 2,78$, ұлты көбінесе қазақтар (97%) қатысқан. Зерттелінген адамдар шамамен 66% дене салмағының индексі (ДСИ) осы жас тобының нормасына сәйкес келеді. Дене салмағы нормадан төмен, ДСИ 16-18,5 аралығында студенттер анықталған, осы үлгіде олардың пайыздық үлесі 12,3% құрады. Бұл үлгідегі артық салмағы бар студенттер саны 20 пайыз құрады, семіздігі бар студенттер бұл үлгіде 1,54 пайыз болып анықталған. Қан қысымы мен жүрек соғу жиілігінің бірнеше тәуліктік мониторингінің мәліметтері бойынша осы параметрлердің мезорлардың орташа топ мәндері ДСИ қалыпты студенттермен қарағанда артық салмақ жоғары қыздарда жоғары болғанымен, айырмашылықтар құндылықтар таралуының шегінде тұр, яғни ешқандай статистикалық маңыздылығы бар айырмашылықтар табылмаған және гемодинамикалық хроноструктуралық параметрлері (тәуліктік ырғақтардың амплитудаларының ауытқулары және акрофазалардың уақыттарының жылжуы) қыздар студенттердің дене салмағының индексімен корреляциялары анықталған жоқ. Алайда, жігіт студенттердің дене салмағында индекстің бірқатар гемодинамикалық параметрлері (систолалық пен диастолалық қысымдары мен екеленген өнім) мен оң корреляциялары табылған.

Түйін сөздер: дене салмағының жоғары болуы, хроноструктура, қан қысымының және жүрек соғу жиілігінің тәуліктік мониторингі, жас адамдар.

Введение

Согласно классификации ВОЗ, имеется четыре основных типа неинфекционных заболеваний (хронических болезней): сердечно-сосудистые болезни, онкологические заболевания, хронические респираторные болезни и диабет. Среди них сердечно-сосудистые заболевания играют особую роль. В 1990 году доля смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 70 лет было 46,7% в экономически развивающихся странах по сравнению с 26,5% в развитых странах (Keagney, 2001: 217; Murray, 1994: 141). Здесь наша страна находится на «лидирующих» позициях: по статистике ВОЗ Казахстан по данным 2008 года занимает 3-е место в мире по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин (1-е – Науру, 2-е – Туркменистан, 3-е – РК), 9-место среди

женщин (Маршалловы острова, Туркменистан, Азербайджан, Афганистан, Сомали, Тувалу, Узбекистан, Таджикистан, Казахстан) (Global Health Observatory Data Repository, 2017: 1). Согласно статистическим данным Минздрава РК заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2011 году составила 1 890 398 человек, 2 103 129 человек с сердечно-сосудистыми заболеваниями обратились в лечебно-профилактические организации РК в 2012 году (Стат. жинақ, 2013: 28).

По последним данным ВОЗ (опубликованным на начало 2017 года), где указаны статистические данные для 172 стран за 2012 год, Казахстан занимает теперь уже 2-е место в мире по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с цифрой 635,5 на каждые 100.000 человек, после Туркменистана. С учетом гендерных различий: мужчины РК имеют показатель 808,1 на каждые

100.000 (2-е место в мире), женщины – 515,2 и занимают 4-е место в мире, после Туркмении, Таджикистана и Афганистана (Global Health Observatory Data Repository, 2017: 1).

Важнейшим фактором, запускающим сердечно-сосудистый континуум, является артериальная гипертензия (Thom, 2006: 85). По данным комитета экспертов ВОЗ, артериальная гипертензия встречается у 15-25% взрослого населения, частота ее увеличивается с возрастом и регистрируется более чем у 50% людей старше 65 лет. Артериальная гипертензия длительное время протекает без явных клинических симптомов. Однако достаточно скоро она может привести к возникновению острых нарушений мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака, ишемический или геморрагический инсульт) и развитию гипертрофии миокарда. Кроме того, артериальная гипертензия является фактором риска атеросклероза и возникновения инфаркта миокарда.

Изменяемые поведенческие факторы риска, такие как употребление табака, недостаточная физическая активность, нездоровое питание и вредное употребление алкоголя повышают риск развития таких физиологических изменений, как повышенное артериальное давление, излишний вес/ожирение, гипергликемия (высокие уровни глюкозы в крови) и гиперлипидемия (высокие уровни жира в крови), увеличивающих в свою очередь риск развития неинфекционных заболеваний (НИЗ) (Noncommunicable diseases, 2018: 1). С точки зрения обусловленного числа случаев смерти основным фактором риска развития НИЗ в глобальных масштабах является повышенное кровяное давление, за ним следуют излишний вес и ожирение и повышенное содержание глюкозы в крови.

Изменение образа жизни может оказать значительное влияние на сердечно-сосудистую систему по сравнению со стандартными медицинскими процедурами: наблюдаются значительное уменьшение массы тела, окружности талии, артериального давления, уровня липидов и глюкозы в крови у людей с избыточным весом и ожирением. В литературе имеются данные о благоприятных эффектах изменения образа жизни, которые поддерживались до трех лет (Galani, 2007: 348).

В данном исследовании мы ставили целью изучить влияние показателей индекса массы тела на суточные ритмы основных параметров гемодинамики практически здоровых студентов.

Материалы и методы исследования

В исследованиях приняли участие практически здоровые студенты-добровольцы обоего пола (N=78), в возрасте от 17 до 27 лет, средний возраст $21,17 \pm 3,17$ лет, преимущественно казахской национальности (97%). В качестве практически здоровых были приняты испытуемые, не имеющие жалоб, с хорошим самочувствием и постоянно посещающие учебные занятия. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по стандартной формуле $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ (кг/м²) (WHO E.C., 1995: 7). Для определения суточных ритмов гемодинамики было проведено суточное мониторирование артериального давления и ЧСС 7-дневной продолжительностью с частотой каждые 30 минут, для регистрации были использованы мониторы ТМ -2430 (A&D, Japan). Данные проанализированы с использованием программы сфигмохрон (Cornelissen, 1993: 48; Cornelissen, 2004:86; Halberg, 2009: 35), включающей в себя параметрические и непараметрические тесты. Двухкомпонентная модель, состоящая из косинусоиды с ожидаемыми периодами 24 и 12 часов, параметрически, методом наименьших квадратов, подбирается в соответствии с данными, оценивает мезор (M), 24-часовую и 12-часовую удвоенные амплитуды (2A), а также акрофазы (ϕ) (Halberg, 1980: 440; Cornelissen, 2005: 812; Refinetti, 2007: 325; Gumarova, 2013:28).

Результаты исследования и их обсуждение

Испытуемые, индекс массы тела (ИМТ) которых соответствовал нормальным показателям для данной возрастной группы, составляли ≈ 63 % изученной популяции, выявлены студенты с недостаточной массой тела (дефицитом), с индексом массы тела в диапазоне 16-18,5, их процент составил 12,8 % выборки. Количество студентов с индексом массы тела в пределах 25 – 30, т.е., с избыточной массой тела, составил 20,5 % в данной выборке, двое студентов из 78 имели индекс массы тела, соответствующий 1 степени ожирения, еще один оказался со второй степенью ожирения (ИМТ = 36,42), в процентном отношении они составляют 3,8 % от данной выборки. При расчете процентного соотношения распределения по ИМТ с учетом пола (рисунок 1) половой диморфизм наиболее выражен в отношении людей с дефицитом массы тела, среди юношей доля лиц с дефицитом массы тела составила 6,45%, в то время как у девушек таковая составляет 16,66%.

В среднем у юношей (31 человек) вес тела составил $72,6 \pm 14$ кг при росте $176,9 \pm 6,5$ см, ИМТ (индекс массы тела) – $23,19 \pm 4,36$, средний возраст $21,13 \pm 3,16$ лет. У девушек (47 человек) вес тела составил $57,06 \pm 10,4$ кг при росте $162,55 \pm 5,74$ см, ИМТ – $21,6 \pm 3,8$, средний возраст составил $21,18 \pm 3,18$.

Усредненные среднесуточные данные по гемодинамике для всей группы в целом следующие: мезор систолического артериального давления (САД) составил $120,1 \pm 12,13$ мм.рт.ст.,

мезор диастолического артериального давления (ДАД) – $71,0 \pm 6,56$ мм.рт. ст., мезор частоты сердечных сокращений (ЧСС) составил $75,1 \pm 7,39$ уд/мин., среднесуточное пульсовое давление (ПД) составляло $49,4 \pm 6,94$ мм.рт. ст., показатель двойного произведения (ПДП), или индекс Робинсона – $92,4 \pm 15,45$, т.е., среднегрупповые значения соответствуют норме, хотя в обследованной группе студентов и были обнаружены данные с отклонениями по тем или иным показателям гемодинамики.

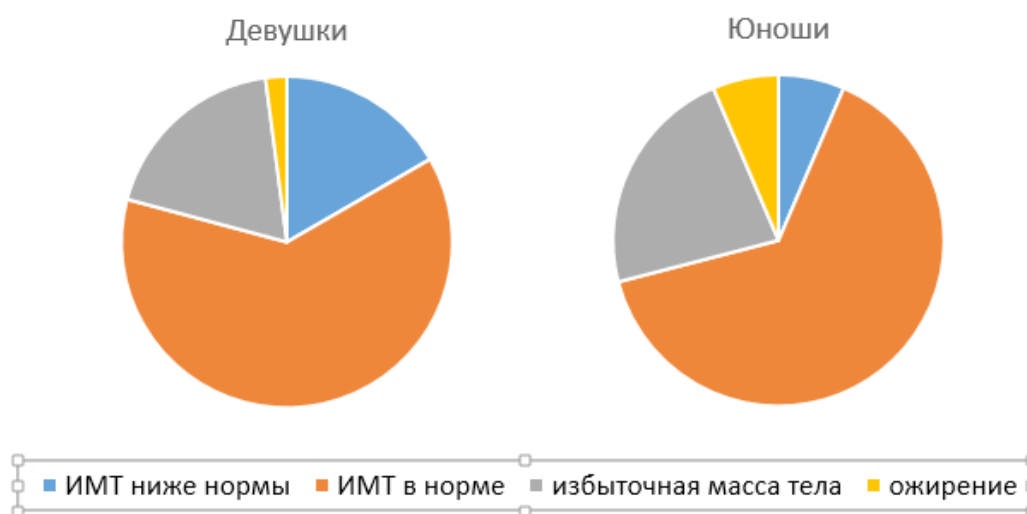


Рисунок 1 – Процентное соотношение лиц с нормальным ИМТ, избыточной массой тела, ожирением и дефицита массы тела в студенческой популяции

Данные холтеровского суточного мониторинга артериального давления и ЧСС (СМАД) показали, что среднегрупповые значения мезоров этих параметров у девушек с избыточной массой тела выше, чем таковые у студентов с нормальным ИМТ, однако различия находятся в пределах разброса значений, т.е., статистически значимых различий не обнаружено (таблица 1). Девушки с избыточной массой тела имели показатели гемодинамики в пределах нормы: в среднем по данной группе испытуемых среднесу-

точные значения САД составляли $116,95 \pm 21,39$ мм.рт.ст., ДАД = $72,65 \pm 18,82$ мм.рт.ст., ЧСС = $77,66 \pm 18,65$ уд/мин.

Мезор-гипертензии у молодых женщин в данной выборке обнаружено не было. Однако имели место отклонения в других хроноструктурных параметрах гемодинамики: амплитуде суточного ритма и положениях акрофаз, причем ИМТ этих девушек был в пределах нормы. Так, у испытуемой AsAb обнаружено превышение амплитуды суточного ритма САД и ЧСС (таблица 2):

Таблица 1 – Среднегрупповые показатели мезоров девушек с нормальной массой тела (1-я группа) и девушек с избыточной массой тела (2-я группа)

ИМТ	Мезор САД, мм.рт.ст.	Мезор ДАД, мм.рт.ст.	Среднесуточное ПД, мм.рт.ст.	Индекс Робинсона, среднесут.	Мезор ЧСС, уд/мин.
18,5-24,9	$112,88 \pm 7,73$	$67,27 \pm 4,4$	$45,9 \pm 4,25$	$85,43 \pm 9,12$	$74,45 \pm 5,91$
25-29,9	$116,9 \pm 3,68$	$72,5 \pm 1,13$	$44,39 \pm 2,74$	$92,29 \pm 6,53$	$77,65 \pm 8,7$

Таблица 2 – Хронобиологические показатели СМАД испытуемой AsAb (ж., 20 лет, ИМТ 21,83, N = 215)

	Систолическое АД (мм.рт.ст.)		Диастолическое АД (мм.рт.ст.)		ЧСС (уд/мин)	
	Величина показателя	Половозрастной нормокоридор	Величина показателя	Половозрастной нормокоридор	Величина показателя	Половозрастной нормокоридор
Мезор	119,1	93-123,4	70,1	58,2-79,5	79,4	65,5-88,6
Удвоен. амплитуда	43,36*	1,75-30,86	23,89	1,92-25,55	38,37*	4,61-33,58
Акрофаза	14:38	9:25-19:37	14:47	11:28-17:30	15:07	10:45-18:29

Примечание: * – хронобиологические показатели, выходящие за пределы нормокоридора, соответствующего возрасту и полу испытуемой

При нормальных среднесуточных значениях АД и ЧСС, помимо высоких суточных амплитуд САД и ЧСС (таблица 2), анализ данных суточного холтеровского мониторирования ЭКГ у данной студентки выявил многочисленные желудочковые экстрасистолы по типу квадригеминии.

Молодой человек с 1 степенью ожирения (ИМТ = 34,89) имел артериальную гипертензию

со следующими показателями суточного ритма (табл.3): мезорную гипертензию (150,4/91,5) и тахикардию (105,4 уд/мин) при нормальных суточных амплитудах АД и ЧСС (табл.3). Испытуемый же со 2 степенью ожирения (ИМТ = 36,42) имел показатели гемодинамики в пределах нормы, хотя эти показатели и были выше среднестатистических показателей его половозрастной группы.

Таблица 3 – Хронобиологические показатели СМАД испытуемого AzI (муж., 22 года, ИМТ = 34,89, N = 59)

	Систолическое АД (мм.рт.ст.)		Диастолическое АД (мм.рт.ст.)		ЧСС (уд/мин)	
	Величина показателя	Половозрастной нормокоридор	Величина показателя	Половозрастной нормокоридор	Величина показателя	Половозрастной нормокоридор
Мезор	150,4*	98,4-135,1	91,5*	60,3-87,2	105,4*	56,4-91,2
Удвоенная амплитуда	30,37	6,4-39,40	16,80	4,84-29,80	20,51	5,26-36,20
Акрофаза	20:42	11:48-17:40	19:47	11:08-16:48	18:28	11:44-17:20

Примечание: * – хронобиологические показатели, выходящие за пределы нормокоридора, соответствующего возрасту и полу испытуемого

Регрессионный анализ на наличие корреляционных связей между ИМТ и различными хронобиологическими показателями гемодинамики выявил в целом очень низкие показатели корреляции в данной выборке. Показатели со значениями корреляции более 0.5 выявлены только по диастолическому артериальному давлению и индексу Робинсона, а также отдельно для юношей по систолическому артериальному давлению. В случае диастолического АД показатель $r = 0,503$, $p = 0,0005$, t стат. = 3,77, при выполнении данного анализа с учетом пола выявлены стат. достоверность корреляции только для юношей: $r = 0,556$, $p = 0,016$ и отсутствие достоверности корреляции с индексом массы тела для деву-

шек. Коэффициент корреляции при линейном регрессионном анализе между ИМТ и индексом Робинсона в целом по группе составил $r = 0,511$ при $p = 0,00039$, отдельно для юношей коэффициент корреляции выше: $r = 0,66$ при $p = 0,0028$, и эти показатели не коррелируют между собой для девушек ($r = 0,2$).

Корреляция между систолическим артериальным давлением и индексом массы тела для юношей составляет $r = 0,52$, $p = 0,03$, для девушек же эти показатели практически не коррелируют между собой. Корреляция между ИМТ и пульсовым давлением (рисунок 3) низкая ($r = 0,294$, $p = 0,052$) в целом по обследованной группе, в то время, как известна высокая корреляция

этих показателей для пожилых людей (Martins D, 2002, 538). Половой диморфизм по данному показателю также присутствует: корреляция не-

сколько более выражена для юношей по сравнению с девушками (рисунок 3), при этом в обеих подгруппах корреляции недостоверны.

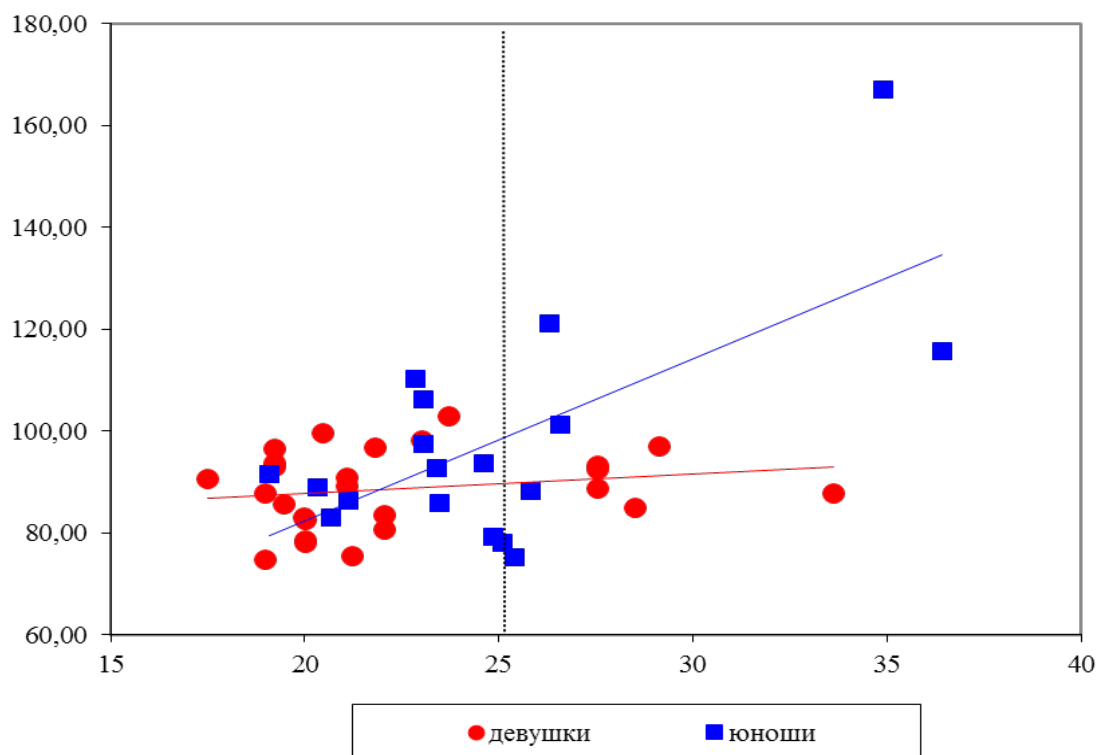


Рисунок 2 – Регрессионный анализ зависимости индекса Робинсона от индекса массы тела практически здоровых молодых людей

Регрессионный анализ на наличие корреляционных связей между ИМТ и суточной амплитудой суточных ритмов САД, ДАД, пульсового давления и показатель двойного произведения показал отсутствие значимых корреляций. Корреляционные связи между ИМТ и акрофазами суточных ритмов САД, ДАД, пульсового давления и двойного произведения также не обнаружены.

Согласно данным, опубликованным Казахской академией питания, более половины населения Казахстана страдают избыточной массой тела и ожирением. «В 2008 году каждая вторая женщина (50,6%) и несколько меньший процент мужчин (45,4%) в возрасте 25-59 лет имели избыточную массу тела (29% женщин и 34,4% мужчин) или ожирение (25,7% женщин и 11% мужчин). Эти состояния встречались в 4,5 раза реже среди мужчин (10,2%) и женщин (11,5%) в возрасте 15-24 года. Исследования, проведенные Казахской академией питания в 2012 году, показали, что сред-

няя распространенность избыточной массы тела составила 30,6% у женщин и 36,8% у мужчин; средняя распространенность ожирения составила 27,6% у женщин и 15,9% у мужчин. Это говорит о том, что более половины населения Казахстана страдают избыточной массой тела и ожирением. Что касается детей, то каждый пятый ребенок в возрасте от 1 до 14 лет (21,5%) страдали избыточной массой тела и ожирением, причем половина из них – ожирением» (Казахская академия питания, 2017: 6). Однако, согласно данным Фурсова и соавт. (Fursov K., 2017: 916) в 2016 году частота случаев с избыточной массой тела и ожирением составила 180,7 на каждые 100 000 населения, в том числе лица с ожирением составляют 91,2 на каждые 100 000 человек, возрастной диапазон выборки авторами не указан. Эти данные гораздо ниже показателей, указанных Казахской академией питания.

Наша выборка в возрастном диапазоне 17-27 лет находится на стыке вышеперечисленных воз-

растных групп, причем 70 из 79 студентов имели возраст до 24 лет, возможно поэтому наши результаты по доле людей с избыточной массой тела в 20,5% вместе с 3,8 % лиц с ожирением отличаются от данных (Казахская академия питания, 2017: 6). Обращает на себя внимание име-

ющаяся доля молодых людей с недостаточной массой тела (дефицитом веса), которая составляет 12,8% от данной выборки (рисунок 1). Недоедание, как одна из возможных причин ухудшения здоровья населения РК, также упоминается некоторыми авторами (Fursov, 2017: 916).

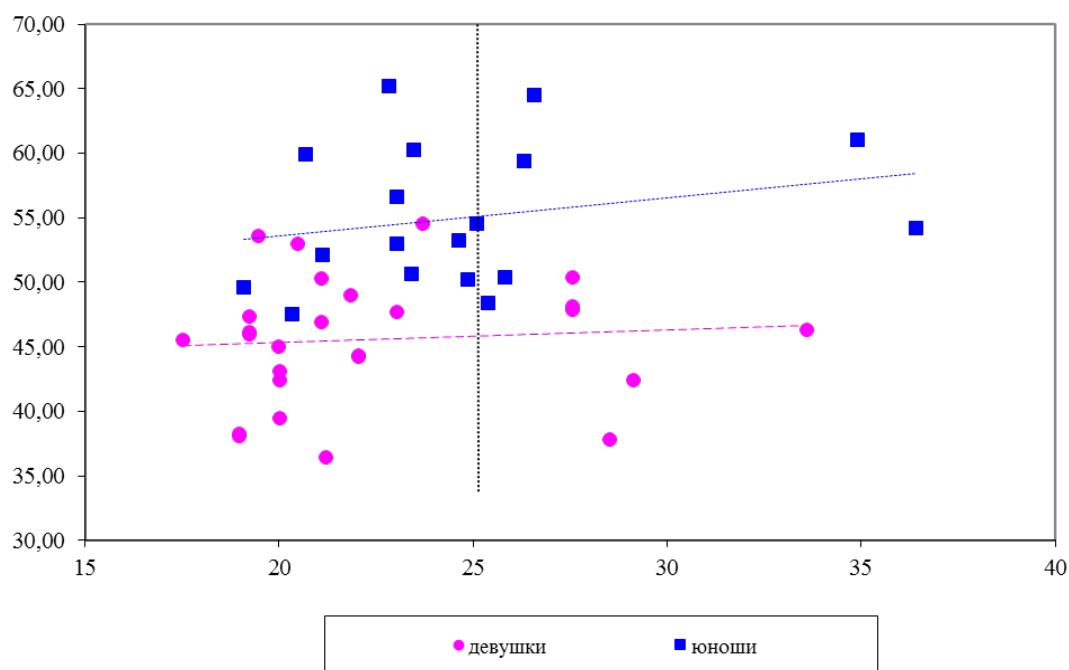


Рисунок 3 – Регрессионный анализ зависимости пульсового давления от индекса массы тела практически здоровых молодых людей

Известны многочисленные данные о высокой положительной корреляции между ИМТ и показателями давления (Galani, 2007: 348; Martins, 2002: 538; Falkner, 2006: 195). Широко обследованы на предмет зависимости артериального давления от ИМТ лица старше 40 лет (Galani, 2007: 348; Martins, 2002: 538), а также дети и подростки (Falkner, 2006: 195; Denney-Wilson, 2008:566). При этом у подростков (учеников 10 класса) такая корреляция обнаруживается только у юношей, среди множества других показателей, в то время как у девушек такой корреляции АД с превышением массы тела и ожирением нет, при том, что таковая присутствует для уровня инсулина, холестерина липопротеинов высокой плотности ($P < 0.001$), а также высокочувствительного С-реактивного белка ($P < 0.001$) (Denney-Wilson, 2008:566).

Помимо возраста и пола на зависимость уровня артериального давления от индекса массы тела. влияет этническая составляющая. Так,

известно, что риск появления сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертонии, при низких показателях ИМТ выше у азиатов, чем у европеоидов, при этом данные отличаются, например, у филиппинцев по сравнению с корейцами, имеют сходные показатели и жителей Гонконга и Тайваня, но отличаются в разных частях Китая (WHO EC, 2004: 159). Эксперты ВОЗ объясняют обнаруженные различия тем, что количество жировой ткани может быть достаточно высоким у азиатов и при низких (для европеоидов) ИМТ, и рекомендуют снизить пороговые показатели ИМТ. По ассоциации с продолжительностью жизни, как одному из существенных показателей состояния здоровья, оптимальный индекс массы тела для представителей негроидной расы имеет верхний предел выше (23-30), чем для представителей европеоидной расы (23-25) (Kevin, 2003:187). В исследованной нами группе практически здоровых студентов преимущественно казахской национальности, отно-

сящейся к южносибирской, переходной между монголоидной и европеоидной большими расами (Аргынбаев, 1988: 194), обнаружена корреляция с ИМТ между только по диастолическому артериальному давлению и показателю двойного произведения, а также только для юношей по систолическому артериальному давлению. Для девушек корреляции недостоверны по всем исследованным нами показателям.

Столь незначительное влияние ИМТ на сосудистые показатели у девушек можно объяснить действием эстрогена, преимущественно в виде эстрадиола, которые, как считается, играют важную роль в кардиозащите (Lagranha, 2018: 190). Кардиопротекция эстрогена может быть приписана эффектам как для экспрессии генов, так и для сигнальных каскадов, связанных с мембранными рецепторами на уровне клеток гладкой мускулатуры сосудов и других клеток сердечно-сосудистой системы (Filardo, 2005: 362; Revankar, 2005: 1625). Механизмы, лежащие в основе этого действия, включают в числе прочих работу нервных центров, расположенных в стволе головного мозга и контролирующих симпатиче-

скую активность, трансдуцируя афферентные сигналы от артериальных барорецепторов, а также центральных и периферических хеморецепторов, реагирующих на изменения сердечно-сосудистого статуса (Miffin, 1992; Ciriello, 1994: 346; Machado, 1997: 533; Colombari, 1996: 1225). Таким образом, избыточная масса тела в изученной популяции коррелирует с среднесуточными значениями показателя двойного произведения, диастолического артериального давления, а также, только у юношей выявлена слабая корреляция ИМТ с мезором систолического артериального давления. У молодых мужчин с ожирением и избыточной массой тела обнаружены нарушения variability суточного ритма гемодинамики, в то время как у девушек с избыточной массой тела в исследованной выборке нарушений не обнаружено.

Работа выполнена при поддержке гранта МОН РК № AP05133311 «Изучение хронофизиологических механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы человека к социально-экологическим и абиотическим факторам окружающей среды»

Литература

- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P., He J.. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. // Lancet. – 2005. – Vol.365. – p.217-223.
- Murray C.J.L., Lopez A.D. Global comparative assessments in the health sector: disease burden, expenditures and intervention packages. // Geneva: WHO. – 1994. – P. 141–156
- Global Health Observatory Data Repository. Cardiovascular diseases and diabetes, deaths per 100,000. Data by country // World Health Organization. 2017 <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865?lang=en>
- Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 году. // Стат. Жинақ – Астана, 2013. – 316 б.-казакша, орысша
- Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee // Circulation. – 2006. – Vol.113. – P. 85-151.
- Noncommunicable diseases // World health organization. Media Centre. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>
- Galani C., Schneider H. Prevention and treatment of obesity with lifestyle interventions: review and meta-analysis // Int J Public Health. – 2007. – Vol. 52. – P. 348–359
- WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry.// World Health Organization Technical Report Series. World Health Organization. 1995.- Vol. 854. – P.452
- Cornelissen G., Otsuka K., Halberg F. Blood pressure and heart rate chronome mapping: a complement to the human genome initiative. // Chronocardiology and Chronomedicine: Humans in Time and Cosmos. Tokyo: Life Science Publishing. – 1993. – P. 16-48.
- Cornelissen G., Halberg F., Bakken E.E., Singh R.B., Otsuka K., Tomlinson B., Delcourt A., Toussaint G., Bathina S., Schwartzkopf O., Wang Z.R., Tarquini R., Perfetto F., Pantaleoni G.C., Jozsa R., Delmore P.A., Nolley E. 100 or 30 years after Janeway or Bartter, Healthwatch helps avoid „flying blind“ // Biomed & Pharmacother. – 2004. – Vol. 58 (Suppl 1). – P. 69-86.
- Halberg F., Cornelissen G., Otsuka K., Siegelova J., Fiser B., Dusek J., Homolka P., Sanchez de la Pena S., Singh R.B., BIOS-COS project. Extended consensus on means and need to detect vascular variability disorders (VVDs) and vascular variability syndromes (VVSs). // Leibniz-Online. – 2009. – Nr. 5, 2009. – P. 1-35
- Halberg F. Chronobiology: methodological problems // Acta med rom. – 1980. – Vol.18. – P.399-440.
- Cornelissen G, Halberg F. Chronomedicine. In: Armitage P, Colton T. Encyclopedia of Biostatistics // Chichester: John Wiley & Sons. – 2005. – P. 796-812.
- Refinetti R, Cornelissen G, Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. // Biological Rhythm Research. – 2007. – Vol. 38 (4). – P. 275-325.

Gumarova L, Cornelissen G, Halberg F, Mansharipova A, Otsuka K, Syutkina E, Masalov A, Chibisov S, Frolov V. Duration of ABPM as an important prerequisite for a reliable diagnosis of vascular variability disorders (VVDs). // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2013. – №1. – С.27-33

Martins D., Tareen N., Pan D.Y., Norris K. The relationship between body mass index and pulse pressure in older adults with isolated systolic hypertension // American Journal Of Hypertension. – 2002. – Vol.15. – Issue 6. – P. 538-543

Казахская академия питания. Избыточная масса тела и ожирение в Казахстане. // Министерство образования и науки Республики Казахстан. – 2017 – 8 с. https://www.zdrav.kz/sites/default/files/медиа_рус.pdf

Fursov K., Ospanov O., Fursov A. Prevalence of obesity in Kazakhstan // Australasian Medical Journal. – 2017. – Vol.10(11). – P.916-920

Falkner B., Gidding S.S., Ramirez-Garnica G., Wiltrout S.A., West D., Rappaport E.B. The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. // The Journal of Pediatrics. – 2006. – Vol. 148, Issue 2. – P. 195-200

Denney-Wilson E., Hardy L.L., Dobbins T., Okely A.D., Baur L.A. Body mass index, waist circumference, and chronic disease risk factors in Australian adolescents. // Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. – 2008. – Vol.162(6). – P.566-73

WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies // Lancet. – 2004. – Vol 363. – Issue 9403.- P.157-63

Kevin R. Fontaine, David T. Redden, Chenxi Wang, Andrew O. Westfall, David B. Allison. Years of Life Lost Due to obesity. // JAMA. – 2003. – Vol. 289(2). – P. 187–193.

Аргынбаев Х., Исмагулов О. Казахи. // Народы мира: историко-этнографический справочник. М.: Советская энциклопедия. – 1988. – с. 194-196

Lagranha C.J., Silva T.L.A., Silva S.C.A., Braz G.R.F., da Silva A.I, Fernandes M.P., Sellitti D.F. Protective effects of estrogen against cardiovascular disease mediated via oxidative stress in the brain // Life Sciences. – 2018, Vol.192. – P 190-198

Filardo E.J., Thomas P. GPR30: a seven-transmembrane-spanning estrogen receptor that triggers EGF release // Trends Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol.16 (8). – P. 362-367

Revankar C.M., Cimino D.F., Sklar L.A., Arterburn J.B., Prossnitz E.R. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling // Science. – 2005. – Vol. 307 (5715). – P. 1625-1630

Mifflin S.W. Arterial chemoreceptor input to nucleus tractus solitaries // American Journal of Physiology. – 1992. – Vol. 263 (2 Pt 2). – P. 368-375

Ciriello J., Schultz C.G., Roder S. Collateral axonal projections from ventrolateral medullary non-catecholaminergic neurons to central nucleus of the amygdala // Brain Research. – 1994. – Vol. 663, No. 2. – P. 346-351

Machado B.H., Mauad H., Chianca Junior D.A., Haibara A.S., Colombari E.. Autonomic processing of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1997. – Vol. 30 (4). – P. 533-543

Colombari E., Menani J.V., Talman W.T. Commissural NTS contributes to pressor responses to glutamate injected into the medial NTS of awake rats // Am. J. Phys. – 1996. – Vol. 270, P. 1220-1225.

References

Argynbayev H., Ismagulov O. (1988) **Kazahi. Narody mira: istoriko-etnograficheskiy spravochnik. M.: Sovetskaja encyklopedija**, pp. 194-196

Ciriello J., Schultz C.G., Roder S. (1994) Collateral axonal projections from ventrolateral medullary non-catecholaminergic neurons to central nucleus of the amygdala. *Brain Res.*, vol. 663 (2), pp. 346-351

Colombari E., Menani J.V., Talman W.T. (1996) Commissural NTS contributes to pressor responses to glutamate injected into the medial NTS of awake rats. *Am. J. Phys.*, Vol. 270 (6 Pt 2), pp. R1220-1225

Cornelissen G., Halberg F. (2005) Chronomedicine. In: Armitage P, Colton T. *Encyclopedia of Biostatistics*. Chichester: John Wiley & Sons, pp. 796-812.

Cornelissen G., Halberg F., Bakken E.E., Singh R.B., Otsuka K., Tomlinson B., Delcourt A., Toussaint G., Bathina S., Schwartzkopf O., Wang Z.R., Tarquini R., Perfetto F., Pantaleoni G.C., Jozsa R., Delmore P.A., Nolley E. (2004) 100 or 30 years after Jane-way or Bartter, Healthwatch helps avoid „flying blind“. *Biomed & Pharmacother.*, vol. 58 (Suppl 1), pp. S69-S86.

Cornelissen G., Otsuka K., Halberg F. (1993) Blood pressure and heart rate chronome mapping: a complement to the human genome initiative. *Chronocardiology and Chronomedicine: Humans in Time and Cosmos*. Tokyo: Life Science Publishing., pp. 16-48.

Denney-Wilson E., Hardy L.L., Dobbins T., Okely A.D., Baur L.A. (2008) Body mass index, waist circumference, and chronic disease risk factors in Australian adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, vol.162(6), pp.566-573

Falkner B., Gidding S.S., Ramirez-Garnica G., Wiltrout S.A., West D., Rappaport E.B. (2006) The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *The Journal of Pediatrics*, vol. 148, issue 2, pp. 195-200

Filardo E.J., Thomas P. (2005) GPR30: a seven-transmembrane-spanning estrogen receptor that triggers EGF release. *Trends Endocrinol. Metab.*, vol.16 (8), pp. 362-367

Fursov K., Ospanov O., Fursov A.(2017) Prevalence of obesity in Kazakhstan. *Australasian Medical Journal*, vol.10(11), pp.916-920

Galani C., Schneider H. (2007) Prevention and treatment of obesity with lifestyle interventions: review and meta-analysis. *Int J Public Health*, vol. 52, pp. 348–359

Global Health Observatory Data Repository (2017) Cardiovascular diseases and diabetes, deaths per 100,000. Data by country. World Health Organization, <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865?lang=en>

- Gumarova L., Cornelissen G., Halberg F., Mansharipova A., Otsuka K., Syutkina E., Masalov A., Chibisov S., Frolov V. (2013) Duration of ABPM as an important prerequisite for a reliable diagnosis of vascular variability disorders (VVDs). *Bulletin of PFUR, Series Medical*, №1, pp.27-33
- Halberg F. (1980) Chronobiology: methodological problems. *Acta med rom*, vol.18, pp.399-440.
- Halberg F., Cornelissen G., Otsuka K., Siegelova J., Fiser B., Dusek J., Homolka P., Sanchez de la Pena S., Singh R.B., BIO-COS project (2009) Extended consensus on means and need to detect vascular variability disorders (VVDs) and vascular variability syndromes (VVSs). *Leibniz-Online*, Nr. 5, pp. 1-35
- Kazakhskaya akademiya pitaniya (2017) Izbytochnaya massa tela I ozhiraniye v Kazakhstane. Ministerstvo obrazovaniya I nauki Respubliki Kazakhstan, pp.1-8. https://www.zdrav.kz/sites/default/files/медиа_рус.pdf
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P., He J. (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, vol.365, pp.217-223.
- Kevin R. Fontaine, David T. Redden, Chenxi Wang, Andrew O. Westfall, David B. Allison (2003) Years of Life Lost Due to obesity. *JAMA*, vol. 289(2), pp. 187–193.
- Lagranha C.J., Silva T.L.A., Silva S.C.A., Braz G.R.F., da Silva A.I., Fernandes M.P., Sellitti D.F. (2018) Protective effects of estrogen against cardiovascular disease mediated via oxidative stress in the brain. *Life Sciences*, vol.192, pp. 190-198
- Machado B.H., Mauad H., Chianca Junior D.A., Haibara A.S., Colombari E. (1997) Autonomic processing of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, vol. 30 (4), pp. 533-543
- Martins D., Tareen N., Pan D.Y., Norris K. (2002) The relationship between body mass index and pulse pressure in older adults with isolated systolic hypertension. *American Journal Of Hypertension*, vol.15, issue 6, pp. 538-543
- Mifflin S.W. (1992) Arterial chemoreceptor input to nucleus tractus solitaries. *Am. J. Phys.*, vol. 263 (2 Pt 2), pp. R368-R375
- Murray C.J.L, Lopez A.D. (1994) Global comparative assessments in the health sector: disease burden, expenditures and intervention packages. Geneva: WHO, pp. 141–156.
- Noncommunicable diseases. World health organization. Media centre. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>
- Refinetti R., Cornelissen G., Halberg F. (2007) Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biological Rhythm Research*, vol. 38 (4), pp. 275-325.
- Revankar C.M., Cimino D.F., Sklar L.A., Arterburn J.B., Prossnitz E.R. (2005) A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*, vol. 307 (5715), pp. 1625-1630
- Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J., et al. (2006) Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*, vol.113, pp. 85-151.
- WHO Expert Committee. (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry.// World Health Organization Technical Report Series. World Health Organization, vol. 854, pp.452
- WHO Expert Consultation. (2004) Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, vol 363, issue 9403, pp.157-163
- Zdorovje naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatelnost organozatej zdravoohraneniya v 2012 godu. (2013) Stat. Zhinak, Astana, pp. 316

Киселева О.А.¹, Султанова Г.Б.², Срайлова Г.Т.³

¹студент бакалавриата, e-mail: olga96-03@mail.ru

²специалист лаборатории Городского центра репродукции человека, Казахстан, г. Алматы

³кандидат биологических наук, доцент, e-mail: gulziya.srailova@kaznu.kz

^{1,3}Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН
ГОРОДА АЛМАТЫ**

Наиболее существенными причинами, вызывающими гормональный сбой организма, являются экология и стресс. Репродуктивная система является самой чувствительной системой женского организма, способной реагировать даже на незначительные изменения внешней и внутренней среды. На сегодня, 15% пар страдают бесплодием, причиной которого являются эндокринные нарушения и гормональный дисбаланс. Исследования функциональной активности репродуктивной системы женщин являются актуальными и требуют серьезного подхода. Целью настоящей работы явилось изучение уровня гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) и их соотношение у жительниц города Алматы, сопоставление их с нормами, изучение зависимости гормональных нарушений от стрессовых и экологических факторов. Для возможных причин гормональных нарушений нами был исследован гормон кортизол, который является основным стрессовым гормоном, подавляющим секрецию гормонов, секретлируемых гипоталамусом, гипофизом, яичниками и ответственных за регуляцию женской репродуктивной системы. Исследования проводились на базе ГЦРЧ. Было исследовано содержание гормонов в крови у 130 женщин в возрасте от 20 до 30 лет. Уровень гормонов определялся ИФА методом. Были выявлены средние показатели нормы ЛГ $4,64 \pm 0,26$ МЕ/л, ФСГ $7,28 \pm 0,27$ МЕ/л, ЛГ/ФСГ $1,12 \pm 0,04$ и кортизола $367,32 \pm 15,006$ нмоль/л. У большинства женщин выявлено повышение ЛГ и ФСГ, средние показатели были равны $24,37 \pm 2,54$ МЕ/л и $31,69 \pm 6,006$ МЕ/л соответственно. Большая часть обследованных имела низкое соотношение ЛГ/ФСГ, которое в среднем составило $0,44 \pm 0,02$. Выявленные отклонения уровня гормонов, регулирующих функции репродуктивной системы, вероятно, могут быть связаны с изменением уровня кортизола, а также негативным влиянием факторов окружающей среды.

Ключевые слова: репродуктивная система, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ), кортизол.

Kysseleva O.A.¹, Sultanova G.B.², Srayilova G.T.³

¹bachelor student, e-mail: olga96-03@mail.ru

²specialist of the City Human Reproduction Center' laboratory, Kazakhstan, Almaty

³candidate of biological sciences, associate professor, e-mail: gulziya.srailova@kaznu.kz

^{1,3}Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

**The research of the functional activity
of the reproductive system of women in Almaty**

Ecology and stress are the most important causes of hormonal disorders of human. The reproductive system is the most sensitive system of the women, it can react to small changes in the external and internal environment. Nowadays, 15% of couples have infertility, the cause of which are endocrine disorders and hormonal disbalance. According to this, the research of the functional activity of the reproductive system of women is the actual problem, which needs serious approach. The mission of this work is research the concentration of gonadotropic hormones (FSH and LH) in blood of women in Almaty, comparing them with the normal, research of connecting between hormonal disorders and ecology and stress. To find

the causes of hormonal disorders, we have researched the hormone cortisol – the main stress hormone, which suppresses the secretion of hormones secreted by the hypothalamus, pituitary gland, ovaries and responsible for the regulation of the female reproductive system. The research was based on the City Human Reproduction Center. The level of LH, FSH and cortisol in the blood was studied in 130 women of reproductive age from 20 to 30 years. The concentration of hormones was determined by the method of enzyme immunoassay. The medium results of normal level are LH $4,64 \pm 0,26$ IU/l, FSH $7,28 \pm 0,27$ IU/l, LH/FSH $1,12 \pm 0,04$, cortisol $367,32 \pm 15,006$ nmol/l. High concentration for LH is $24,37 \pm 2,54$ IU/l, FSH is $31,69 \pm 6,006$ IU/l, LH/FSH is $2,15 \pm 0,19$, cortisol is $2,15 \pm 0,19$ nmol/l. The average results of reduced concentration are LH $0,35 \pm 0,05$ IU/l, FSH $1,26 \pm 0,27$ IU/l, LH/FSH $0,44 \pm 0,02$, cortisol $110,76 \pm 11,07$ nmol/l. The revealed deviations in the level of hormones are probably associated with a change in the level of cortisol and the negative influence of environmental factors.

Key words: reproductive system, luteinizing hormone (LH), Follicle-stimulating hormone (FSH), cortisol.

Киселева О.А.¹, Султанова Г.Б.², Сраилова Г.Т.³

¹бакалавриат студенті, e-mail: olga96-03@mail.ru

²Қалалық Адам өрбіту орталығы зертханасының маманы, Қазақстан, Алматы қ.

³биология ғылымының кандидаты, доцент, e-mail: gulziya.srailova@kaznu.kz

^{1,3} әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

Алматы қаласындағы әйелдердің репродуктивті жүйесінің функционалдық белсенділігін зерттеу

Ағзаның гормондық бұзылуын тудыратын ең елеулі себептері экология және стресс болып табылады. Әйел ағзасының ең сезімтал жүйе репродуктивті жүйе болып табылады, ішкі және сыртқы ортасының аздаған өзгерістеріне өте сезім болады. Бүгінгі күнде, 15% жұп бедеуліктен зардап шегеді, оның себебі эндокриндік бұзылуы мен гормондық теңгерімсіздік болып табылады. Сондықтан, әйелдердің репродуктивті жүйесінің функционалдық белсенділігін зерттеу өзекті мәселе болып табылады және маңызды көзқарасты қажет етеді. Осыған байланысты, осы жұмыстың мақсаты Алматы қаласында тұратын әйелдердің гонадотропных гормондарының деңгейін зерттеу, атап айтқанда, ФСГ және ЛГ, оларды қалыпты көрсеткіштерімен салыстыру және гормондық бұзылуларды стресстік және экологиялық факторларға байланыстығын анықтау. Жүргізілген зерттеулер гормондық бұзылуларды анықтауға мүмкіндік берді. Гормондық бұзылулардың себептерін анықтау үшін кортизол гормонның деңгейі анықталды, өйткені ол стресстік гормон болып саналады да гипоталамус, гипофиз және жыныс бездерінің гормондарының түзілуі мен қанға бөлінуіне әсерін тигізеді. Зерттеулер Алматы қаласының адам өрбіту орталығы зертханасында жүргізілді. Гормондардың деңгейі ИФА әдісі арқылы 130 репродуктивті жастағы әйелдердің қан құрамында анықталды. Зерттелген әйелдерде ЛГ, ФСГ және олардың арақатынасының ауытқулары анықталды. Зерттелген гормондардың қалыпты орташа көрсеткіштері анықталды, ЛГ – $4,64 \pm 0,26$ ХБ/л, ФСГ – $7,28 \pm 0,27$ ХБ/л, ЛГ/ФСГ қатынасы – $1,12 \pm 0,04$ және кортизол $367,32 \pm 15,006$ нмоль/л тең болды. Әйелдердің көпшілігінде ЛГ және ФСГ жоғарыланғаны анықталды, орташа көрсеткіштері сәйкесінше $24,37 \pm 2,54$ ХБ/л және $31,69 \pm 6,006$ ХБ/л. Зерттелген әйелдердің басым бөлігінде ЛГ/ФСГ арақатынасының көрсеткіші қалыпты көрсеткіштен төмен болды және орташа есеппен $0,44 \pm 0,02$ құрады. Репродуктивтік жүйенің функцияларын реттейтін гормондар деңгейіндегі анықталған ауытқулар кортизол деңгейінің өзгеруімен, сондай-ақ қоршаған орта факторларының жағымсыз әсерімен байланысты болуы мүмкін.

Түйін сөздер: репродуктивті жүйесі, лютеиндеуші гормон (ЛГ), фолликулстимулдеуші гормон (ФСГ), кортизол.

Введение

Здоровье человека зависит от многих факторов, и основным из этих факторов является экология. В настоящее время, экологическая ситуация города Алматы находится в критическом состоянии. Город Алматы занимает лидирующее место среди стран СНГ по уровню загрязнения, в первую очередь загрязнения воздуха. По данным интернет-портала Airkaz.org, кото-

рый в 2017 году стал проектом Казахстана, призванным снабжать достоверной информацией об уровне загрязнения города Алматы, уровень загрязнения воздуха города Алматы превысил допустимую норму ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) в 4 раза (<https://informburo.kz/novosti/zapushchen-sayt-so-svedeniyami-o-zagryaznyonnosti-vozdruha-almaty-.html>).

Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уровень загрязнения воздуха не

должен превышать 10 мкг/м³, а среднесуточный уровень загрязнения воздуха не должен превышать 25 мкг/м³. Согласно данным датчиков пылемера **Airkaz.org**, **наиболее загрязненным** является район Центрального парка отдыха (бывший Парк имени М.Горького), наименьший уровень загрязнения воздуха регистрируется в районе Алматы-1 (<https://airkaz.org/graphs.php>).

Данные управления природных ресурсов и регулирования природопользования показывают, что в 2016 году общие выбросы в воздух по городу Алматы составили 285 тонн вредных частиц, из них около 30 тонн приходилось на ТЭЦ-2, что составляет 11% от общего количества (<http://mk-kz.kz/articles/2017/11/15/ekologicheskaya-obstanovka-v-almaty-podoshlak-kriticheskomu-urovnyu.html>). Однако наибольший процент загрязнения воздуха посредством выброса вредных веществ приходится на автомобильный транспорт и составляет около 80%. На сегодня в городе зарегистрировано более 500 000 автомобилей, и примерно 200 000 иностранных машин, совершающих ежедневно въезд и выезд из города. Более чем 70 000 автомобилей не соответствуют требованиям экологических норм и около 70% всех работающих автобусов города также не соответствуют экологическим стандартам (https://almaty.gov.kz/page.php?page_id=3454&lang=1&article_id=16298).

Репродуктивная система является одной из самых чувствительных систем женского организма. Поэтому любые неблагоприятные воздействия окружающей среды на организм ведут к нарушениям репродуктивной функции человека (Айламазян, 1998: 11). От 10 до 60% всех патологий обусловлены антропогенными факторами (Онищенко, 2007: 3-4). Вредные факторы окружающей среды, воздействуя на организм женщины, даже в малых количествах, способны вызвать серьезные нарушения в работе репродуктивной системы (Медведев, 1996: 14-17).

Изменение функционального состояния репродуктивной системы, вызванное влиянием патогенных экологических факторов, имеют трехфазное развитие: острая дезадаптация, хроническая субкомпенсация и декомпенсация. Фаза дезадаптации характеризуется нарушением гормонального фона женщины, вызванное дисфункцией яичников, а именно гормональной недостаточностью яичников, заболеваниями половых органов, невынашиванием плода. Фаза хронической субкомпенсации характеризуется улучшением гормонального фона и показателей в целом. Улучшение репродуктивных функций

объясняется развитием в женском организме новых адаптационных возможностей, которые формируются под влиянием длительного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Фаза декомпенсации или фаза истощения адаптивных возможностей, характеризуется необратимыми изменениями репродуктивной функции организма, имеющими серьезные последствия, в числе которых такое заболевание, как бесплодие (Айламазян, 2003: 4-10; Вдовенко, 2013: 24-28).

Так как репродуктивная система является наиболее чувствительной системой, по сравнению с другими системами организма, и способна реагировать даже на малейшие изменения окружающей среды в негативную сторону, то она является одним из важных показателей экологического фона города Алматы. При оценивании репродуктивного здоровья и репродуктивной активности организма в целом, важным показателем является детородная способность, то есть способность женской репродуктивной системы и организма к оплодотворению, что напрямую зависит от содержания в крови половых гормонов, выделяемых яичниками (Степанов, 1995: 81-83).

В настоящее время наблюдается резкое снижение уровня рождаемости и превышение уровня естественной смерти над уровнем рождаемости. Снижение уровня рождаемости обусловлено репродуктивными отклонениями от нормы в негативную сторону (Анартаева, 2004: 7-9).

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в Казахстане каждая шестая семья страдает бесплодием. IX Международный конгресс Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины (КАРМ) «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: Настоящее и будущее», который проходил 10-11 ноября 2017 года в городе Астана, озвучил, что в Казахстане 15 % супружеских пар страдают бесплодием, а это почти 350000 семей, или же каждая 6-я семья. Выделяют несколько причин бесплодия. Непроходимость маточных труб занимает первое место среди факторов, вызывающих бесплодие, на втором месте стоит гормональный фактор, а именно нарушение работы эндокринной системы, т.е. дисбаланс гормонов, отвечающих за репродуктивные функции в целом.

Исследования в области репродуктивного здоровья женщин в Республике Казахстан, проведенные Институтом общественного здравоохранения и ее членами А.А. Акановым, Г.Е. Аим-

бетовой, А.К. Каирбековым, показывают, что репродуктивное здоровье женщин, проживающих на территории Южно-Казахстанской области, в которую входит и город Алматы, находится на критически низком уровне (Анартаева, 2004: 7-9; Аканов, 2008: 63-65).

Кроме негативного влияния экологических факторов, на организм женщины ежедневно воздействуют и другие неблагоприятные факторы, среди которых наиболее значимым является стресс (Pacak, 2001: 502-548).

Главенствующую роль в стрессовых реакциях играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. В результате активации деятельности этой системы происходит подавление репродуктивных функций организма. Угнетение функций половой системы вызывают глюкокортикоиды коры надпочечников, а именно кортизол, который подавляет секрецию гормонов, секретлируемых гипоталамусом (гонадотропный рилизинг-гормон (ГТРГ), гипофизом (лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), яичниками (эстрадиол (E2), прогестерон), которые ответственны за регуляцию репродуктивных функций женского организма (Selye, 1974: 171; Rivest, 1995: 177-99).

При длительном стрессе происходит перераспределение расходов предшественников стероидных гормонов, являющихся основой для биосинтеза половых гормонов. При хроническом стрессе большее количество предшественников стероидных гормонов идет на биосинтез глюкокортикоидов, что приводит к снижению биосинтеза половых гормонов, что вызывает недостаток лютеиновой фазы менструального цикла (МЦ) (Wirth, 2006: 97-102).

В современном мире, одним из неблагоприятных влияний на организм так же является эмоциональный стресс. К факторам, вызывающим эмоциональный стресс, можно отнести неудовлетворение уровнем социальной обеспеченности, информационную перегрузку, нарушение режима труда и отдыха, недосыпание и переутомление и т.д. (Лежнин, 2004: 83-86). Именно эмоциональные переживания и перенапряжения человека являются причиной множества психических и соматических заболеваний (Поборский, 2009: 28-33).

Известно, что изменение физиологической активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГГС), вызванное стресс-реакциями, сохраняются длительно, даже после ликвидации стрессоров. В экспериментах на приматах, было показано, что даже после небольшого воз-

действия стрессора на организм, требуется длительный период для полного восстановления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Овуляторные циклы приматов сохранились, но содержание гормона прогестерона при действии стрессора на организм в начале фолликулярной фазы было снижено на 51,6%, в начале лютеиновой фазы – на 30,9%. Данные нарушения репродуктивной системы наблюдались на протяжении 3-4 МЦ после устранения стрессора (Chen, 1999: 666-73).

Репродуктивная система женщины не участвует в стресс-реакциях, но, при воздействии стрессора на организм, угнетает свою работу, отдавая тем самым энергетический потенциал органам и системам, участвующим в стресс-реакциях (Ariza-Traslaviña, 2011: 11-19; Cameron, 2003: 433-438). Такое поведение репродуктивной системы организма является эволюционно закрепленным, и отвечает принципу «угроза существованию – нет размножению». В условиях постоянного эмоционального и физиологического стресса, адаптационные компенсаторные реакции несут негативный характер и ведут к развитию патологий женского организма, одной из опасных патологий является гормональный дисбаланс, снижающий уровень фертильности женщин (Игнатъева Р.К., 2000: 61-65).

Именно поэтому, исследования функций репродуктивной системы женщин является актуальной проблемой и требует серьезного подхода.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на базе Городского центра репродукции человека (ГЦРЧ) города Алматы. За период с июня 2017 года по апрель 2018 года было обследовано 130 женщин от 20 до 30 лет, не имеющих каких-либо патологий репродуктивных органов. У 130 жительниц г. Алматы было исследовано содержание в крови гонадотропных гормонов. Для выявления возможных причин гормональных нарушений определяли содержание в крови стрессового гормона надпочечников – кортизола. Гормоны были взяты для анализа во второй половине МЦ, то есть в лютеиновую фазу. Концентрация их определялась ИФА методом, на приборе анализаторе Tosoh AIA-360 (TOSOH, Япония).

Результаты исследования и их обсуждение

В регуляции функциональной активности репродуктивной системы женщин, важную роль

играют гонадотропные гормоны аденогипофиза. ЛГ оказывает влияние на овуляцию и формирование желтого тела яичника, и соответственно, влияет на выработку желтым телом яичника гормона прогестерона, который способствует угнетению сократительной деятельности матки, способствует угнетению процесса овуляции, разрастанию эндометрия, имплантации оплодотворенной яйцеклетки и обеспечению нормального протекания беременности.

ФСГ оказывает влияние на созревание фолликулов, и соответственно, влияет на выработку и секрецию гормона эстрадиола (E2), который влияет на сократительную способность матки и яйцеводов, увеличивая амплитуду сокращений их миометрия. Усиление ритмических сокращений матки под действием эстрадиола, облегчает продвижение сперматозоидов к овулирующему яичнику для оплодотворения.

Секреция половыми железами гормонов эстрадиола и прогестерона находится под влиянием гонадотропных гормонов гипофиза. Известно, что под влиянием лишь одного ФСГ, секреция фолликулом эстрогена не будет происходить совсем, либо будет происходить в незначительных количествах. Только под влиянием обоих гонадотропных гормонов будет происходить рост и развитие, созревание фолликула и выход из него яйцеклетки.

Повышенное содержание ЛГ и ФСГ в крови активирует выработку яичниками половых гормонов. Как только содержание ЛГ и ФСГ в крови снижается, угнетается выработка и секреция половых гормонов (Ericson, 2000: 13-32; Druckmann, 2005: 389-96 p).

В соответствии с полученными данными (рисунки 1, 2), нами было выявлено, что у 87% обследуемых женщин уровень ЛГ в крови в норме варьировал от 0,5 МЕ/л до 15,4 МЕ/л и в среднем составлял $4,64 \pm 0,26$ МЕ/л. У 10% женщин было обнаружено повышение концентрации ЛГ в крови, данный показатель находился в пределах 17,9 – 51,9 МЕ/л и средний показатель повышенного ЛГ соответствовал $24,37 \pm 2,54$ МЕ/л. Среди обследованных женщин 3% имели пониженный уровень данного гормона, у 3-х женщин уровень гормона был равен 0,4 МЕ/л и у 1-ой – 0,2 МЕ/л. Средний показатель ЛГ в крови у этих женщин соответствовал $0,35 \pm 0,05$ МЕ/л.

Максимальное значение уровня ЛГ в крови у женщин репродуктивного возраста наблюдается в овуляторный пик и во время овуляции (O'Malleu, 1999: 110-133). У женщин не репродуктивного возраста, то есть у женщин, находя-

щихся в менопаузе, наблюдается повышенное содержание ЛГ в крови (Strauss, 2009: 803-814). Повышенное содержание ЛГ в крови у женщин свидетельствует о нарушении связи между половыми железами и гипоталамусом. Кроме того, патологическое повышение уровня ЛГ в крови может свидетельствовать о наличии опухоли в гипофизе, о гипофункции яичников, а также о наличии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) (Бочкарева, 2003: 57-60).

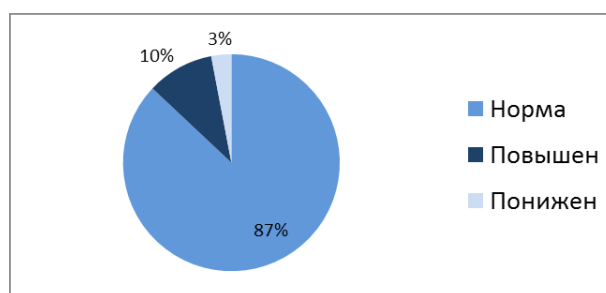


Рисунок 1 – Соотношение нормы и отклонений уровня ЛГ в крови у обследованных женщин

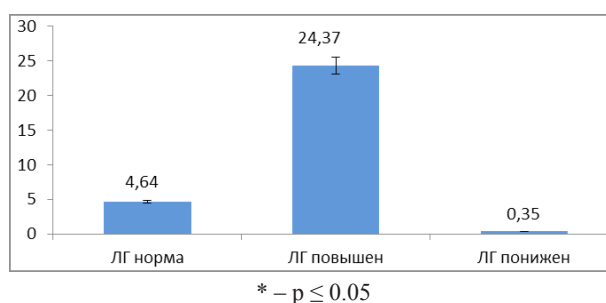


Рисунок 2 – Средние показатели уровня ЛГ (МЕ/л) в крови у женщин норме и при патологии

Низкое содержание ЛГ в крови свидетельствует о недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, что негативно сказывается на репродуктивных функциях женского организма. У женщин с пониженным уровнем ЛГ зарегистрированы случаи невынашивания беременности и бесплодия (Татарчук, 2008: 90-96).

Исследуя содержание ФСГ в крови, было выявлено, что у 68,5 % женщин показатели нормального содержания гормона находились в пределах 2,1 – 12 МЕ/л. Средний показатель ФСГ в норме составил $7,28 \pm 0,27$ МЕ/л. 27,7% имели повышенную концентрацию ФСГ, показатель которого варьировал от 12,1 МЕ/л до 164 МЕ/л. и в среднем соответствовал $31,69 \pm 6,006$ МЕ/л. Около 4 % всех обследуемых женщин имели нехватку гормона ФСГ в крови, у них концентрация в крови ФСГ находилась в пределах 0,9 – 1,8

МЕ/л, в среднем составляя $1,26 \pm 0,27$ МЕ/л (рисунки 3, 4).

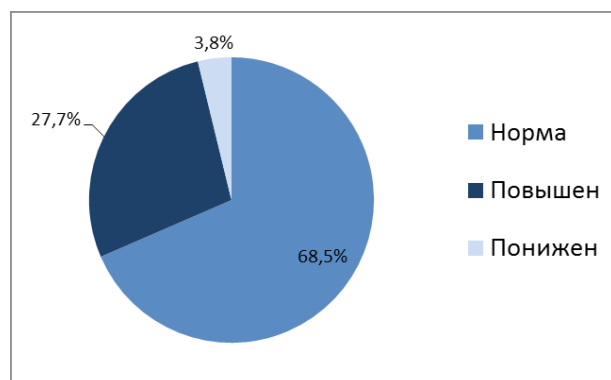
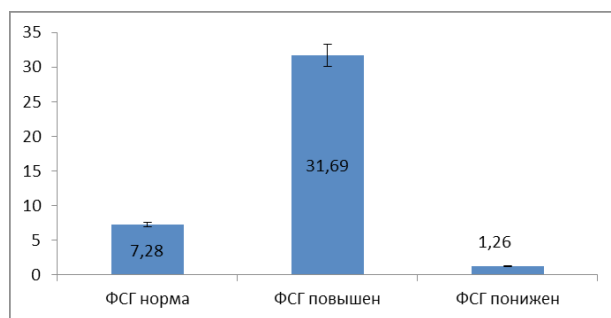


Рисунок 3 – Соотношение нормы и отклонений уровня ФСГ в крови у обследованных женщин



* – $p \leq 0.05$

Рисунок 4 – Средние показатели уровня ФСГ (МЕ/л) в норме и при нарушении

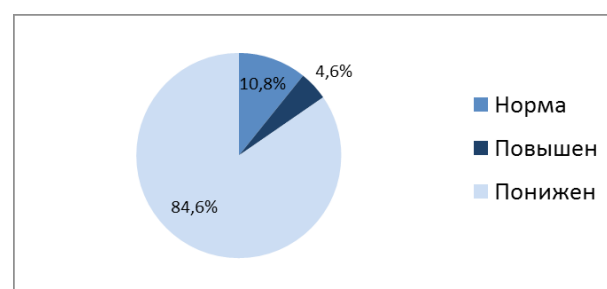
Максимальное значение ФСГ приходится на середину цикла, то есть на овуляторный пик и овуляцию. После овуляции уровень ФСГ в крови снижается и вновь повышается с началом нового менструального цикла.

Патологическое повышение ФСГ у женщин репродуктивного возраста свидетельствует о дисфункции яичников, а так же о яичниковой недостаточности, причиной которой является нарушение работы яичников или же нарушение работы гипоталамуса и гипофиза. Яичниковая недостаточность приводит к аменорее и бесплодию. Кроме того, повышение уровня ФСГ может быть следствием вредных привычек, таких как алкоголизм.

Для правильной работы репродуктивной системы важное значение имеет соотношение ЛГ/ФСГ, которое определяет способность женщины к зачатию. В норме соотношение ЛГ/ФСГ составляет 1 – 1,5. Несмотря на то, что показатели обоих гонадотропных гормонов могут быть

в норме, соотношение ЛГ/ФСГ может быть нарушено.

У 10,8% обследуемых женщин отклонений выявлено не было, показатель соотношения гонадотропных гормонов находился в пределах от 1,00 до 1,23 и в среднем равен $1,12 \pm 0,04$. 4,6% женщин имели повышенное значение соотношения ЛГ/ФСГ, находившееся в диапазоне 1,52 – 2,64 и в среднем показатель составил $2,15 \pm 0,19$. У 84,6% обследуемых были выявлены отклонения от нормы в сторону понижения в пределах 0,05 – 0,92. Средний показатель пониженного соотношения ЛГ/ФСГ составил $0,44 \pm 0,02$ (рисунок 5).



* – $p \leq 0.05$

Рисунок 5 – Соотношение нормы и отклонений уровня ЛГ/ФСГ в крови у обследованных женщин

Соотношение ЛГ/ФСГ является показателем функциональной активности репродуктивной системы женщин, и определяет способность женщины к зачатию ребенка. Высокий показатель ЛГ/ФСГ может свидетельствовать о наличии СПКЯ.

Для выявления зависимости репродуктивных функций от стрессовых факторов, нами был исследован стрессовый гормон кортизол (рисунки 6, 7).

Норма кортизола в крови у 67,7% обследованных не выходила за пределы 150 – 648,6 нмоль/л и в среднем соответствовала $367,32 \pm 15,006$ нмоль/л. У 21,5% женщин было обнаружено повышение концентрации кортизола в крови, данный показатель находился в пределах 670 – 12822 нмоль/л и средний показатель повышенного кортизола соответствовал $1542,99 \pm 531,89$ нмоль/л. Среди обследованных женщин у 10,8% было выявлено понижение концентрации гормона в крови. Концентрация пониженного кортизола в крови у обследованных женщин варьировала в пределах 25,8 – 147,7 нмоль/л. Средний показатель кортизола в крови у этих женщин соответствовал $110,76 \pm 11,07$ нмоль/л.

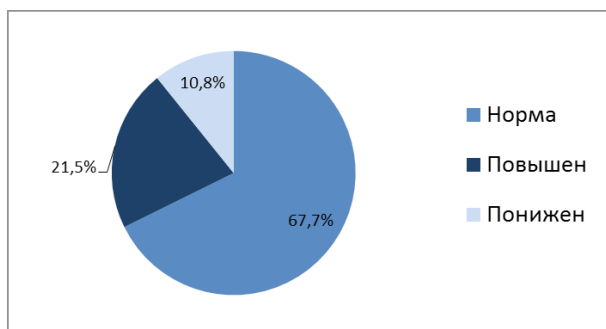


Рисунок 6 – Соотношение нормы и отклонений уровня кортизола в крови у обследованных женщин

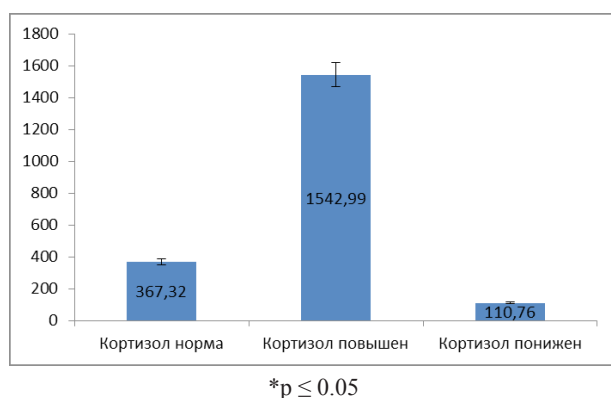


Рисунок 7 – Средние показатели уровня кортизола (нмоль/л) в норме и при нарушении

Нормальный уровень кортизола способствует угнетению аллергических и воспалительных реакций, а также способствует правильному жировому и углеводному обмену. Сниженная концентрация, соответственно, ведет к нарушениям обменных процессов, что негативно влияет на все системы организма, в том числе и на репродуктивную (Christiansen, 2007: 3553–3559; Chrousos, 1998: 229–240). Повышенный уровень данного гормона способен угнетать секрецию женских гормонов, секретируемых гипоталамусом (ГТРГ), гипофизом (ЛГ и ФСГ), яичниками (эстрадиол (E2), прогестерон).

Заключение

Таким образом, главным и самым ранним признаком нарушения репродуктивной функции женского организма является нарушение синте-

за и секреции половых гормонов, а функционирование половых желез находится под прямым контролем гипоталамо-гипофизарной системы. А нарушение центральных механизмов регуляции репродуктивной функции организма могут отягощаться влиянием патогенных факторов окружающей среды, эмоционального и информационного стресса, вредными привычками, такими как курение, злоупотребление алкогольными напитками, пристрастием к веществам, вызывающим наркотическую зависимость, а также методами избавления от нежелательной беременности, то есть абортами.

При исследовании функциональной активности репродуктивной системы женщин города Алматы были выявлены нарушения центральной регуляции функций половых желез. Отклонения в концентрации гонадотропных гормонов, их повышение или снижение, нарушение их соотношения могут приводить к дисфункции репродуктивной системы, а так же нарушения ГГС под влиянием неблагоприятных экологических факторов, вызывают дисбаланс гормонов, отвечающих за репродуктивные функции.

Также было выявлено, что отклонения уровня кортизола приводит к нарушению функциональной активности репродуктивной системы. Снижение или повышение концентрации кортизола в крови приводит к множественным нарушениям, среди которых можно выделить нарушения обменных процессов, функций щитовидной железы, и т.д. В результате все это может вызывать нарушения центральных и периферических механизмов регуляции функций репродуктивной системы. Такие нарушения приводят к увеличению частоты случаев гинекологических и андрологических заболеваний, увеличению случаев невынашивания плода, выкидышей, преждевременных родов и т.д. Изменение гормонального фона женщины, вызванное влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, ведет к увеличению бесплодных супружеских пар. Нарушение гормонального баланса ведет к развитию бесплодия, аменорее, СПКЯ и дисфункции яичников, что является серьезным и необратимым нарушением функциональной активности репродуктивной системы женщин.

Литература

- <https://inforburo.kz/novosti/zapushchen-sayt-so-svedeniyami-o-zagryaznyonnosti-ozduha-almaty-.html>
<https://airkaz.org/graphs.php> 0
<http://mk-kz.kz/articles/2017/11/15/ekologicheskaya-obstanovka-v-almaty-podoshla-k-kriticheskomu-urovnyu.html>
https://almaty.gov.kz/page.php?page_id=3454&lang=1&article_id=16298
 Айламазян Э.К. и др. Окружающая среда и репродуктивная функция женщин // *Мат. VIII Межд. симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации»*. – 1998. – С. 11.
 Онищенко Г.Г. Городская среда и здоровье человека // *Гигиена и санитария*. – 2007. – №5. – С. 3-4.
 Медведев А.С. и др. Организационная модель управления репродуктивным поведением супругов на этапе создания семьи в первом и повторном браке // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 1996. – №1. – С. 14-17.
 Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Общие и частные проблемы экологической репродуктологии // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2003. – Т. 2. – С. 4-10.
 Вдовенко И.А. Экологические проблемы репродуктивного здоровья // *Гигиена и санитария*. – 2013. – №4. – С. 24-28.
 Степанов М.Г., Арутюнян А.В., Айламазян Э.К. Экспериментальное изучение влияния экологически неблагоприятных факторов на репродуктивную функцию женского организма // *Межд. мед. обзоры*. – Т. 3, №2. – С. 81-83.
 Анартаева М.У. Роль социально-гигиенических факторов, влияющих на репродуктивное здоровье женщин Южно-Казахстанской области. // *Мед. Журн. Казахстана*. – 2004. – №1. – С. 7-9
 Аканов А.А. Оценка репродуктивного здоровья женщин в Республике Казахстан // *Денсаулық сақтауды дамыту журналы*. – 2008. – Т. 4, №1. – С. 63-65.
 Karel Pacak, Miklos Palkovits. Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders // *Endocrine Reviews*. – 2001. – Vol. 4, No 22. – P. 502-548.
 Selye H. Stress without distress. – Philadelphia, USA: Lippincott. – 1974. – P. 171.
 Rivest S., Rivier C. The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions // *Endocr. Rev.* – 1995. – Vol. 16. – P. 177-99.
 Wirth M.M., Meier E.A., Fredrickson B.L., Schultheiss O.C. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans // *Biol. Psychol.* – 2006. – P. 97-102.
 Лежнин В.Л., Коньшина Л.Г., Сергеева М.В. Оценка риска для здоровья детского населения, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха выбросами автотранспорта, на примере г.Салехарда // *Гигиена и санитария*. – 2004. – №1. – С. 83-86.
 Поборский А.Н., Юрина М.А., Лопаткая Ж.Н., Дерягина Е.Ю. Уровень тревожности и состояние вегетативной регуляции в зависимости от прогнозируемой экзаменационной оценки у студентов, проживающих в неблагоприятных условиях среды // *Физиология человека*. – 2009. – Т. 35, №4. – С. 28-33.
 Chen M.D., O'Burne K.T., Chiappini S.E., Hotchkiss J., Knobil E. Hypoglycemic «stress» and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey: role of the ovary // *Neuroendocrinology*. – 1992. – Vol. 56. – P. 73-666.
 Ariza-Traslaviña G.A., Franci C.R. The CRH-R1 receptor mediates luteinizing hormone, prolactin, corticosterone and progesterone secretion induced by restraint stress in estrogen-primed rats // *Brain Research*. – 2011. – Vol. 1421. – P. 11-19.
 Cameron J.L. Stress and Reproduction // *Encyclopedia of Hormones*. – USA: Academic Press. – 2003. – P. 433-438.
 Игнатъева Р.К. и др. Охрана репродуктивного здоровья женщин // *Вопросы охраны материнства*. – 2000. – №7. – С. 61-65.
 Ericson GF. Ovarian anatomy and physiology. Menopause. Biology and pathobiology / Ed Lobo RA, Kelsey J, Marcus R. San Diego: Academic Press. – 2000. – P. 13-32.
 Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and immunology of pregnancy // *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 5, No 97. – P. 389-96.
 O'Malley BW, Strott GA. Steroid Hormones: Metabolism and mechanism of action. Reproductive endocrinology / Ed. Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, Philadelphia, USA. – 1999. – P. 110-133.
 Jerome F. Strauss Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathology, Pathophysiology and Clinical Management. – 6th ed. – Saunders Elsevier. – 2009. – P. 803-814.
 Бочкарева Н.В. Вопросы гинекологии и акушерства // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2003. – Т. 2, №1. – С. 57-60.
 Татарчук Т.Ф., Булавенко О.В., Тутченко Т.М. Оптимизация методов лечения недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста на фоне гиперпролактинемии // *Здоров'я жінки*. – 2008. – №2. – С. 90-96.
 Christiansen J.J. et al. Effects of cortisol on carbohydrate, lipid, and protein metabolism: studies of acute cortisol withdrawal in adrenocortical failure // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – Vol. 92, No 9. – P. 3553-3559.
 Chrousos G.P., D.J. Torpy, P.W. Gold interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system // *Annals of Internal Medicine*. – 1998. – Vol. 129, No. 3. – P. 229-240.

References

- Akanov A.A. (2008) Otsenka reproduktivnogo zdorovya zhenschin v Respublike Kazahstan [Assessment of women's reproductive health in the Republic of Kazakhstan], vol. 46, no 1, pp. 63-65.
 Anartaeva M.U. (2004) Rol sotsialno-gigienicheskikh faktorov, vliyayuschih na reproduktivnoe zdorove zhenschin Yuzhno-Kazahstanskoy oblasti [The role of socio-hygienic factors affecting the reproductive health of women in the South Kazakhstan region]. *Med. Zhurn. Kazahstana*, vol. 1, pp. 7-9.

- Ariza-Traslaviña G.A., Franci C.R. (2011) The CRH-R1 receptor mediates luteinizing hormone, prolactin, corticosterone and progesterone secretion induced by restraint stress in estrogen-primed rats. *Brain Research*, vol. 1421, pp. 11–19.
- Aylamazyan E.K., Belyaeva T.V. (2003) *Obschie i chastnyie problemyi ekologicheskoy reproduktologii* [General and particular problems of ecological reproductology]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*, vol.2, pp.4-10.
- Bochkareva N.V. (2003) *Voprosyi ginekologii i akusherstva* [Questions of gynecology and obstetrics]. *Voprosyi ginekologii, akusherstva i perinatologii*, vol. 2, no 1, pp. 57-60.
- Cameron J.L. (2003) Stress and Reproduction. *Encyclopedia of Hormones*, pp. 433–438.
- Chen M.D., O’Burne K.T., Chiappini S.E., Hotchkiss J., Knobil E. (1992) Hypoglycemic «stress» and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey: role of the ovary. *Neuroendocrinology*, vol. 56, pp. 77-666.
- Christiansen J.J. et al. (2007) Effects of cortisol on carbohydrate, lipid, and protein metabolism: studies of acute cortisol withdrawal in adrenocortical failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 92, no 9, pp. 3553–3559.
- Chrousos G.P., D.J. Torpy, P.W. (1998) Gold interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. *Annals of Internal Medicine*, vol. 129, no. 3, pp. 229–240.
- Druckmann R., Druckmann M.A. (2005) Progesterone and immunology of pregnancy. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.*, vol. 5, no 97, pp. 389-96.
- Eilamazyan E.K (1998) *Okruzhayushchaya sreda i reproduktivnaya funktsiya zhenshin* [Environment and reproductive function of women]. *Mezhd. simpoziuma «Ekologo-fiziologicheskie problemyi adaptatsii»*, pp. 11.
- Ericson G.F. (2000) Ovarian anatomy and physiology. *Menopause. Biology and pathobiology*. Academic Press, pp. 13-32.
<http://mk-kz.kz/articles/2017/11/15/ekologicheskaya-obstanovka-v-almaty-podoshla-k-kriticheskomu-urovnyu.html>
<https://airkaz.org/graphs.php>
https://almaty.gov.kz/page.php?page_id=3454&lang=1&article_id=16298
<https://informburo.kz/novosti/zapushchen-sayt-so-svedeniyami-o-zagryaznyonnosti-vozduha-almaty-.html>
- Ignateva R.K. (2000) *Ohrana reproduktivnogo zdorovya zhenshin* [Reproductive health of women]. *Voprosyi ohranyi materinstva*, vol. 7, pp. 61-65.
- Jerome F. Strauss (2009) *Yen and Jaffe’s Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathology, Pathophysiology and Clinical Management*. Saunders Elsevier, vol. 6, pp. 803-814.
- Karel Pacak, Miklos Palkovits. *Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders*. *Endocrine Reviews*, vol.4, no 22, pp. 502-548.
- Lezhnin V.L., Konshina L.G., Sergeeva M.V. (2004) *Otsenka riska dlya zdorovya detskogo naseleniya, obuslovlennogo zagryazneniem atmosfernogo vozduha vyibrosami avtotransporta, na primere g.Saleharda* [Assessment of the risk to the health of the child population caused by air pollution by vehicle emissions, using the example of Salekhard]. *Gigiena i sanitariya*, no 1, pp. 83-86.
- Medvedev A.S. (1996) *Organizatsionnaya model upravleniya reproduktivnyim povedeniem suprugov na etape sozdaniya semi v pervom i povtornom brake* [The Organizational model of management of reproductive behavior of spouses at a stage of creation of a family in the first and repeated marriage]. *Vestnik Ivanovskii Med. Akademii*, no 1, pp. 14-17.
- O’Malleu BW, Strott GA. (1999) *Steroid Hormones: Metabolism and mechanism of action*. *Reproductive endocrinology*. Ed Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, Philadelphia, USA, pp. 110-133.
- Onischenko G.G. (2007) *Gorodskaya sreda i zdorove cheloveka* [Urban environment and human health]. *Gigiena i sanitariya*, vol. 5, pp. 3-4.
- Poborskiy A. N., Yurina M. A., Lopatskaya Zh. N., Deryagina E. Yu. (2009) *Uroven trevozhnosti i sostoyanie vegetativnoy regulyatsii v zavisimosti ot prognoziruemoy ekzamenatsionnoy otsenki u studentov, prozhivayuschih v neblagopriyatnyih usloviyah sredy* [Level of anxiety and the state of autonomic regulation depending on the predicted examination score in students living in unfavorable environmental conditions]. *Fiziologiya cheloveka*, vol. 35, no 4, pp. 28-33.
- Rivest S., Rivier C. (1995) The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions. *Endocr. Rev.*, no 16, pp. 99-177.
- Selye H. (1974) *Stress without distress*. Philadelphia, USA: Lippincott, pp. 171.
- Stepanov M.G., Arutyunyan A.V., Aylamazyan E.K. (1995) *Eksperimentalnoe izuchenie vliyaniya ekologicheskoi neblagopriyatnykh faktorov na reproduktivnuyu funktsiyu zhenskogo organizma* [Experimental study of the influence of environmentally unfavorable factors on the reproductive function of the female body]. *Mezhd. med. obzoryi*, vol. 3, no 2, pp.81-83.
- Tatarchuk T.F., Bulavenko O.V., Tutchenko T.M. (2008) *Optimizatsiya metodov lecheniya nedostatochnosti lyuteinovoy fazyi u zhenshin reproduktivnogo vozrasta na fone giperprolaktinemii* [Optimization of treatment methods for luteal phase failure in women of reproductive age against hyperprolactinemia]. *Zdorov’ya zhinki*, no. 2, pp. 90-96.
- Vdovenko I.A. (2013) *Ekologicheskie problemyi reproduktivnogo zdorovya* [Ecological problems of reproductive health]. *Gigiena i sanitariya*, no 4, pp. 24-28.
- Wirth M.M., Meier E.A., Fredrickson B.L., Schultheiss O.C. (2006) Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans. *Biol. Psychol.*, pp. 97-102.

**Ablaikhanova N.T.¹, Matayeva K.S.², Turyskeldi Sh.S.³,
Koyzhigitova M.⁴, Ablaikhanova N.T.⁵, Tusupbekova G.A.⁶,
Yesimsiitova Z.B.⁷, Gumarova L.Zh.⁸**

¹candidate of biological sciences, acting as associate professor, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

²⁻⁴master-student, e-mail: kary.95@mail.ru, e-mail: smankizi@mail.ru, e-mail: kojigitovamakpal@gmail.com

⁵master of medical sciences, teacher, e-mail: nurzat7632@gmail.com

⁶candidate of medical sciences, acting as associate professor, e-mail: Gulmira.Tussipbekova@kaznu.kz

⁷candidate of biological sciences, associate professor, e-mail: Zura.Esemciitova@kaznu.kz

⁸candidate of biological sciences, acting professor, e-mail: Lyazzat.Gumarova@kaznu.kz

Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

**CIRCADIAN AND SEASONAL DYNAMICS
OF HEMATOLOGICAL INDEXES OF BLOOD
OF ANIMALS IN NORM AND AT INFLUENCE OF HEAVY METALS**

In this paper, the circadian and seasonal dynamics of hematological blood indices of animals in norm and under the influence of heavy metals are considered. One of the basic principles of the ordering of living organisms is their temporal structure, manifested in the form of rhythmically changing physiological and biochemical processes. Blood as one of the most important systems of an organism, plays an important role in its activity. Therefore any impacts on body tissues affect structure and properties of blood. Considering the explained provisions, need from positions of daily and seasonal dynamics to find out the range of hematological indexes of adaptations of animals in various conditions of dwelling and cultivation at the accruing anthropogenic impact on natural ecosystems, and to investigate reaction of system of blood of animals to influence of ions of heavy metals, that is to reveal features of reaction of system of blood of animals to influence of ions of cadmium, lead, copper and hydrargyrum, and to set the most sensing parameters of blood which can serve as indicators of pollution of the environment heavy metals ripened.

Key words: circadian dynamics, seasonal dynamics, blood, hematological indexes, heavy metals.

**Аблаиханова Н.Т.¹, Матаева К.С.², Тұрыскелді Ш.С.³,
Қойжигитова М.⁴, Аблайханова Н.Т.⁵, Тусупбекова Г.А.⁶,
Есимсиитова З.Б.⁷, Гумарова Л.Ж.⁸**

¹биология ғылымдарының кандидаты, доцент міндетін атқарушы, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

²⁻⁴магистратура студенті, e-mail: kary.95@mail.ru, e-mail: smankizi@mail.ru, e-mail: kojigitovamakpal@gmail.com

⁵медицина ғылымдарының магистрі, оқытушы, e-mail: nurzat7632@gmail.com

⁶медицина ғылымдарының кандидаты, доцент міндетін атқарушы, e-mail: Gulmira.Tussipbekova@kaznu.kz

⁷биология ғылымдарының кандидаты, доцент, e-mail: Zura.Esemciitova@kaznu.kz

⁸биология ғылымдарының кандидаты, профессор міндетін атқарушы, e-mail: Lyazzat.Gumarova@kaznu.kz

әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы

**Қалыпты жағдайдағы және ауыр металдардың әсерінен кейінгі жануарлар қанының
гематологиялық көрсеткіштерінің циркадиандық және айлық ырғақтары**

Осы мақалада жануарлардың гематологиялық қан көрсеткіштерінің циркадиандық және маусымдық ырғақтары қалыпты жағдайда және ауыр металдардың әсерінен кейін қарастырылады. Тірі организмдердің жүйелеудің негізгі ұстанымдарының бірі олардың түрлі физиологиялық және биохимиялық процестердің ырғақты өзгеруінде көрінетін уақытша құрылымы болып табылады. Қан дененің ең маңызды жүйелерінің бірі болып табылғандықтан, оның өмірінде маңызды рөл атқарады. Сондықтан, тіндерге әр түрлі әсерлер қан құрамы мен қасиеттерінде көрсетіледі. Мәлімделген ұстанымдарды ескере отырып, әр түрлі жағдайларда тіршілік ету және табиғи

экожүйелерге өскелең антропогендік әсер ету жағдайында өсіру тәуліктік және маусымдық ырғақтар жағынан жануарлардың гематологиялық бейімделу ауқымын анықтау және жануарлар қан жүйесінің ауыр металл иондарының әсеріне жауабын тергеу қажеттілігі туындады, яғни жануарлар қан жүйесінің кадмий, қорғасын, мыс иондарының әсеріне жауап ерекшеліктерін және қоршаған ортаны ауыр металдармен ластауының көрсеткіштері бола алатын ең сезімтал қан параметрлерін айқындау қажеттілігі туындады.

Түйін сөздер: циркадиандық ырғақтар, маусымдық ырғақтар, қан, гематологиялық көрсеткіштер, ауыр металдар.

Аблайханова Н.Т.¹, Матаева К.С.², Турыскелды Ш.С.³,
Койжигитова М.⁴, Аблайханова Н.Т.⁵, Тусупбекова Г.А.⁶,
Есимсиитова З.Б.⁷, Гумарова Л.Ж.⁸

¹кандидат биологических наук, исполняющая обязанности доцента, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

²⁻⁴студент магистратуры, e-mail: kary.95@mail.ru, e-mail: smankizi@mail.ru, e-mail: kojigitovamakpal@gmail.com

⁵магистр медицинских наук, преподаватель, e-mail: nurzat7632@gmail.com

⁶кандидат медицинских наук, исполняющая обязанности доцента, e-mail: Gulmira.Tussipbekova@kaznu.kz

⁷кандидат биологических наук, доцент, e-mail: Zura.Esemciitova@kaznu.kz

⁸кандидат биологических наук, исполняющая обязанности профессора, e-mail: Lyazzat.Gumarova@kaznu.kz

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

Циркадианная и сезонная динамика гематологических показателей крови животных в норме и при воздействии тяжелых металлов

В данной работе рассмотрена циркадианная и сезонная динамика гематологических показателей крови животных в норме и при воздействии тяжелых металлов. Одним из основных принципов упорядоченности живых организмов служит их временная структура, проявляющаяся в виде ритмически изменяющихся физиологических и биохимических процессов. Кровь как одна из важнейших систем организма играет важную роль в его жизнедеятельности. Поэтому всякого рода воздействия на ткани организма отражаются на составе и свойствах крови. Учитывая изложенные положения, назрела необходимость с позиций суточной и сезонной динамики выяснить диапазон гематологических показателей адаптаций животных в различных условиях обитания и выращивания при нарастающем антропогенном воздействии на природные экосистемы, и исследовать реакцию системы крови животных на воздействие ионов тяжелых металлов, то есть выявить особенности реакции системы крови животных на воздействие ионов кадмия, свинца, меди и ртути, и установить наиболее чувствительные параметры крови, которые могут служить индикаторами загрязнения среды тяжелыми металлами.

Ключевые слова: циркадианная динамика, сезонная динамика, кровь, гематологические показатели, тяжелые металлы.

The rhythm is one of living conditions of alive organisms and reflects the adaptive nature of self-regulating biosystems. Biorythmological and related high-quality changes with various methods are revealed at all levels: molecular, subcellular, cell-like, organ, systemic. In particular, the hemopoiesis alternation at different types of animals for days, a row of days and seasons of year is established. At the same time there are no data on rhythm of formulated elements in peripheral blood, enzymes, the common protein and proteinaceous fractions in blood serum serving as criterion for evaluation of the functional condition of an organism of animals (Tagirov, 2011: 114-116).

Being in close contact with fabrics, blood has all jet properties of fabrics, but its sensitivity to pathological irritations is higher and thinner, and the reactivity – is more expressive and more boldly. Therefore, one of the major tests at the characteristic of a look are the blood given on features – the most available to a research of the fluid fabric which

is influenced influence of both external, and internal factors, fabric which substantially characterizes wellbeing of an organism as whole. Therefore the hematological analysis as one of methods of clinical diagnostics, found broad application in biology and medicine (Krylov, 2009: 121-125).

Increase in production of livestock products cannot be reached without knowledge of biology of development of animals, widespread introduction of new scientifically based technologies of contents and feeding, without the exact organization of events on fight against diseases. Biological (fundamental) knowledge of development is the cornerstone of medical, veterinary and agricultural sciences.

The effectiveness of agricultural production in many respects depends on integration of various sciences and practical livestock production. Experts, cattle breeders need from scientists legible evidence-based recommendations: on increase in efficiency; efficient organization of works on a breeding of economic breeding herd; on maintenance, feeding,

safety and adaptation of young growth (Kosilov, 2009: 150-158).

One of the reasons of decrease in quantity of livestock production is poor knowledge of the physiological mechanisms of adaptation of an organism providing development of animals, especially at young age. All functions of an organism are carried out rhythmically and depend on the composite system of biorhythms as on organ and fabric, cell-like, and on a molecular scale. Influence of biological rhythms on life and development of each organism is recognized and is used in the practical purposes. However in literature there are no complete data on hour, daily biorhythms of body height and development of farm animals. It constrains use of a biorythmology in practical livestock production and veterinary medicine (Irgashev, 2014: 89-91).

Profound studying of composition of peripheral blood gives an idea of the physiological mechanism of adaptation of an organism is base or "norm" for drawing up haemograms at various diseases. Morphological and biochemical indicators are tests of adaptation of an organism to the changing conditions of the internal and external environment.

Among a wide range of rhythms of life the main, basic rhythm, a core of the temporary organization of alive systems is the daily rhythm differing in generality, universality, stability, high stability and regularity (Zakharov, 2002: 4-9).

The absolute quantity of erythrocytes, hemoglobin, lymphocytes and neutrophils in peripheral blood at mice is subject to daily fluctuations. The quantity of eosinocytes at mice increased in the afternoon and decreased at night. Marrow is most active early in the morning when in a blood-groove the greatest number of young erythrocytes with the maximal hemoglobin content comes to the 11-13th: minimum – in the 16-18th (Zinchuk, 2001: 66-78).

By data A.V. Vasilyeva (1948) quantity of leukocytes in blood of animals is less in the morning, than in the evening. By I.F. Lukmanov's researches (1998) it is shown that dynamics of quantity of erythrocytes, leukocytes, the level of a hemoglobin, protein, glucose, activity the AlAT, AsAT, catalases, a lactatedehydrogenase and an alkaline phosphatase of blood serum, peroxidase and phagocytic activity of leukocytes at hens within a day has wavy character.

The total of leukocytes of peripheral blood of monkeys is subject to the considerable, quite particular daily fluctuations. Both at macaques a Rhesus factor, and at baboons of hamadryads in morning and day time of days the quantity of leukocytes decreases; in evening and night hours the quantity

them sharply increases in blood. The quantity of segmented neutrophils is considerably increased days in the morning. By the night and morning their number decreases in peripheral blood (Lipunova, 2003: 25-30).

Y. Kondo, U. Gahyaningsihi (1992) was revealed by a daily rhythm of level of monocytes, lymphocytes, phagocytic and bacteriemic activity at chickens. The under levels of monocytes and bacteriemic activity have on morning, and phagocytic activity evening clocks.

In the experiment on rats made by E.V. Kalinicheva and B.B. Varnitsina (1985) studied the maintenance of erythrocytes, reticulocytes, hemoglobin level, daily production and life expectancy and also activity of enzymes of antioxidatic system. On all listed components they revealed statistically significant circadian rhythms.

According to V.P. Latenkov, (1985), at healthy people legibly expressed daily, frequency is peculiar to hemoglobin level. According to it the highest concentration of this index is noted in the afternoon, a hemoglobin oxygenation most intensively proceeds in the morning.

Yu.A, Temple and A.I. Yerokhin (1999) is established that biochemical indexes of blood serum and factors of humoral nonspecific protection (the common protein, albumins, α -, β -, γ -globulins, the R-lysine) submit to all-physiological regularities of alternation of the functional activity of various systems of an organism, the daily rhythm is inherent in them.

Existence of a particular daily rhythm of adrenocorticotrophic function of the hypophysis and bark of adrenal glands caused by photofrequency influence is revealed. This rhythm is expressed in daily fluctuations of maintenance of ACTH in a hypophysis, Acidum ascorbinicum in adrenal glands, leukocytes, eosinocytes and lymphocytes in peripheral blood (Lipunova, 2004: 216).

The available works cover fragmentary daily dynamics only on one research in days. Hour dynamics of morphological indexes in peripheral blood at animals (a hemoglobin content, erythrocytes, a hematocrit, a leukogram) and biochemical indexes (sugar in blood, inorganic phosphorus in plasma, calcium in serum, albumins, alpha, beta, gamma-globulins, the common protein and proteinaceous coefficient) is not studied.

So, the reference changes are undergone within a day by the system of blood: a hemopoiesis in red marrow is most intensive in the morning, the spleen and lymph nodes are most active in 17 – 20 h. The maximal concentration of a hemoglobin in blood

is observed from 11 to 13 o'clock, minimum – at night. Circadianism is characteristic of number of erythrocytes and leukocytes in blood (Zelentsova, 2004: 94-95).

The minimum ESR is noted early in the morning. Since evening in blood the content of serumal proteins begins to decrease. Content of electrolytes of blood serum, fibrillation speed have the reference circadian dynamics. Therefore, practically the circadian rhythm is characteristic of all indexes of blood.

Thus, the daily rhythm is peculiar to many physiological functions of an organism. At the same time there are extremely not enough data on daily dynamics of composition of blood at animals during different seasons of year.

Among numerous biological rhythms biological rhythms, the bound to change of season, are designated as seasonal, or circus rythms, and refer to adaptive. The oscillating character of biological rhythms, the bound to permanent natural factors in the course onto-and phylogenetic development took a form of the endogenic rhythms which are evolutionarily (genetically) fixed.

As for seasonal changes, many rhythms are traced at animals in the form of seasonal changes of functions (hibernation, seasonal changes endocrine, including sexual function etc) (Syroyeshkin, 2002: 35-40).

Seasons exert the expressed impact and are well shown in rhythm of change of functions at many animals.

Various researches of system of blood conducted during all annual cycle demonstrate that the composition of peripheral blood undergoes the considerable seasonal changes.

During the spring and summer period inverse is often observed natural dynamics of a hemopoiesis, and indexes of blood are characterized by the larger range of variation. For example, fluctuations of level of leukocytes are not essential and do not overstep the bounds of physiological norm. Only small increase in frequency of occurrence of pseudoeosinophils and eosinocytes during the spring and autumn periods is usually observed. In the autumn the most high level of erythrocytes in blood of animals is established. Minimum concentration of a hemoglobin and erythrocytes are noted during the summer period. By autumn and winter indicators of red blood increase, concentration of leukocytes – decreases. The CSP (concentrate of serumal protein) level, an ESR (blood sedimentation rate), percent of neutrophils, eosinocytes from summer by winter decrease, and the share of monocytes significantly increases. To spring warming there is on the way of reliable

weakening of a hemoglobin, increase in an ESR, the relation Er:l, activation eritro-and a granulopoiesis (Taraktiy, 2007: 14-25).

Important constituent of blood are the proteins performing various functions in an animal organism. The smoothly varying change of content of the common protein in each group on seasons of year was noted. The received results were in limits of physiological norm. It is known that the fullest information is given by a research of proteinaceous fractions as changes in their ratio can happen regardless of the content of the common protein. The maintenance of albumins, as well as the common protein, did not exceed limit of physiological norm. It is established that change of concentration of globulins in blood serum had wavy character on seasons of year. At the same time the least maintenance of α -globulins in blood serum was noted at animals during the autumn period.

Indexes of β -globulins also change within a year. It should be noted that concentration of β -globulins during all seasons of year was in blood serum at a high level.

As for γ -globulins, it should be noted their essential fluctuations depending on a season of year. At the same time their maximum level in blood serum of animals was noted in the autumn, minimum contents was noted during the summer period.

In an animal organism an important role is played by re-amination enzymes: an alanine aminotranspherase (ALT), an aspartate aminotranspherase (nuclear heating plant) which trial function is transfer of an amino group from amino acids to ketonic acids. Increase in activity of ALT happens at animals during the spring period. A similar picture and on activity of nuclear heating plant.

Level of macrocells (calcium and phosphorus) in blood serum is characterized by the relative stability on the periods of a research (Tembotov, 2005: 169-174).

Among the numerous systems of an organism supporting its normal activity, the erythrocyte system has prime value. Concentration of erythrocytes – the important hematological index reflecting a physiological condition of an organism and also opening mechanisms of an adaptive self-regulation of biosystem.

For example, results of multi-day blood analyses of ducks of breed the Bashkir color showed that the level of maintenance of erythrocytes is subject to natural seasonal fluctuations.

Average annual concentration of erythrocytes in peripheral blood at adult ducks of breed the Bashkir color made $2,66 \pm 0,063 \cdot 10^{12}$ a g/l, a hemoglobin

– 130,2±1,82 g/l, leukocytes–28,15±0,44*10⁹ g/l. The activity of an alanine aminotransferase (ALAT) and aspartate aminotransferase (ASAT) of blood serum corresponded to 0,333±0,011 and 0,320±0,015 mmole/(h*1). Level of the common protein was 47,8±1,7 g/l, at the same time 51,52±0,88 and 48,48±0,77% respectively fell to the share of albuminous and globulinous fractions.

The seasonal rhythm of hematological indexes of ducks of the Bashkir color breed is revealed. The greatest number of erythrocytes – 3,19±0,16*10¹² g/l, leukocytes – 32,7±0,44*10⁹ g/l was observed during the summer period; the common protein – 64,0±4,0 g/l, albumins – 63,03±0,17% – in spring, and a hemoglobin – 142,4±1,91 g/l and γ -globulins – 23,84±0,44% – in autumn. Minimum values of amount of hemoglobin – 118,8±4,27 g/l, γ -globulins – 13,13±0,08% are established during a spring season; erythrocytes – 2,26±0,08* 10¹² g/l, a squirrel – 35,3±1,2g/l, albumins – 37,04±0,45% – in autumn, and leukocytes–24,6±0,63*10⁹ g/l – in winter seasons (p<0,001). The temporary structure of the monthly rhythms of hematological indexes includes fluctuations with the periods about 14 days.

Features of very tectonics of the circadian rhythms of hematological indexes of ducks during different seasons of year are established. During the spring period the least basic level, a vibration swing of the circadian rhythms of the quantitative indices of a hemoglobin, γ -globulins and activity of ASAT enzyme of blood serum, and at the same time maximum basic level of fluctuations of erythrocytes, the common protein and albumins is shown. The least basic level of maintenance of leukocytes, the common protein, albumins is the share of autumn.

High reliable correlative communication is noted between a protein of muscular tissue and leukocytes (r=-0,80), a hemoglobin of peripheral blood (r=0,76), aspartate aminotransferase (r=-0,70), the common protein (r=-0,67), β -globulins of blood serum (r=0,60); between fat of pectoral muscles and erythrocytes (r=-0,82), a hemoglobin (r=0,77), leukocytes of peripheral blood (r=-0,97).

High reliable correlative communication is revealed between the air temperature and leukocytes of peripheral blood (r=0,71); between the relative humidity of air and albumins (r=-0,91), globulins (r=0,89) of blood serum of ducks.

The maintenance of erythrocytes on seasons of year was the following: in the spring – 2,47±0,121* 10¹² g/l; in the summer–3,19±0,157* 10¹² g/l; in autumn – 2,26±0,076* 10¹² g/l; in the winter – 2,69±0,066* 10¹² g/l. Level of erythrocytes during a summer season of year was authentically above

than in spring (p <0,001), in winter above, than in autumn (p<0,001), and in autumn below, than in summer (p <0,001).

Notes: p <0,05; p <0,01; p <0,001-interseasonal distinctions.

The reliability of interseasonal distinctions was defined when comparing values of indexes of two interfacing seasons of year.

During the spring and autumn periods the value of an index was reliable below average annual on 7,1 (p <0,05) and 15% (p <0,001) respectively, and in summer and winter, on the contrary, is 19,9% higher (p <0,01) and 1,1% (p <0,05).

The minimum content of erythrocytes in peripheral blood is observed in the autumn, and maximal – in the summer (p <0,001). Apparently, seasonal changes of heliogeophysical factors by means of modulation of activity of sympatricoadrenal system define natural reaction of an erythrocytogenesis. The highest rates of blood are observed in the period of an optimum combination of factors of the external environment.

The special attention is deserved by studying of character, size and structure of variability, various physiological and biochemical properties of an organism as data such are necessary for physiology as on their basis the normative values reflecting a condition of animals in the changing environment conditions can be defined.

The greatest vibration swing of concentration of erythrocytes and also variation factor of the studied index falls on the spring and summer periods that can demonstrate the greatest lability of system and speak features of the endocrine status at this time. So, in the spring the level of erythrocytes fluctuates from 1,21 to 3,80, at average monthly value 2,47±0,121*10¹² g/l and CV=26,8%, and in the summer from 1,62 to 4,62* 10¹² g/l, at CV=26,9%.

The least vibration swing and variability of an index is observed during a winter season and makes 1,36*10¹²g/l and 13,5%, with an average 2,69±0,066*10¹² g/l. In the autumn the variability of level of erythrocytes is intermediate between spring and summer and winter levels.

Analysis of the dynamics of erythrograms revealed characteristic changes confirming the existence of a circus rhythm.

One statistically significant maximum (p<0,001) is clearly discernible, manifested in the summer season and two minimums corresponding to the spring and autumn periods (p <0,001).

Despite sufficient informational content of statistics, they do not reflect the nature of changes of level of erythrocytes of peripheral blood in time.

Change of level of erythrocytes has wavy character.

The vector of the direction of the monthly rhythms has a positive value in the spring; autumn; winter periods and negative in the summer. The maximum basal level (acrophase) is observed in summer, and the minimum (batiphase) is in autumn. The size of a vibration swing of average values of the studied index is maximum during spring and summer seasons and is percentage of minimum value 67 and 84 of % respectively. In the fall and in the winter the difference between minimum and maximal value expressed percentage of minimum is equal to 37 and 31% respectively.

During the spring and summer period of the experiment, there is a pronounced tendency to increase the concentration of red blood cells in black white-chested ducks in comparison with the khaki color by 7,4 and 2,8%. In the autumn and winter seasons, the prevalence of this indicator in ducks of khaki was 6,4 and 9,7%, while the difference in winter was significant ($p < 0,05$). The magnitude of the amplitude of the oscillations is maximal for black white-chested ducks and khaki in the summer season and is, as a percentage of the minimum value, 133 and 170%, respectively. In spring, autumn and winter, the difference between the minimum and maximum values expressed as a percentage of the minimum in black white-chested ducks is 214; 54 and 68%, and khaki ducks – 148; 116 and 36% respectively.

Daily rhythm of concentration of erythrocytes, hemoglobin and leukocytes in peripheral blood of ducks during different seasons of year: as adaptation to seasonal environmental changes serve not only the seasonal rhythms, but also adaptive changes of activity of daily rhythms which are shown at animals by appropriate time of year.

The daily recurrence of concentration of erythrocytes in peripheral blood of the Bashkir color ducks is revealed.

The size of a vibration swing of all studied indexes in particular time of day was determined as the difference of the maximal and minimum individual value this hour. The average daily vibration swing of all studied indexes made the difference of the maximal and minimum individual value registered within a day.

The average daily maintenance of erythrocytes in peripheral blood of ducks of breed Bashkir color on seasons of year was the following: in the spring $-3,02 \pm 0,09 \cdot 10^{12}$ g/l; in the summer $-2,25 \pm 0,13 \cdot 10^{12}$ g/l; in the autumn $-2,28 \pm 0,09 \cdot 10^{12}$ g/l.

The greatest variability of sign is observed during the summer period of $-27,8\%$, and the least – in spring – $16,0\%$.

Comparative analysis of statistical indicators of ducks of different types showed that the highest average level was observed in the spring season and is $3,33 \pm 0,09 \cdot 10^7$ g/l for black white-chested ducks and $2,72 \pm 0,12 \cdot 10^{12}$ g/l for khaki ducks. In the summer and autumn periods, the average values around which fluctuations occur are approximately at the same level of $2,20-2,32 \cdot 10^{12}$ g/l.

Thus, the level of erythrocytes has distinct daily frequency. The appearance of concentration curves of erythrocytes at ducks of different types coincides. The highest content of erythrocytes is noted at 15 o'clock in the spring, then gradually decreases, reaching a minimum to 03 h. In the summer the size of this index is maximum at 15 o'clock, and is minimum in 21 h. Concentration of erythrocytes in autumn time goes down in night-time.

The greatest range of diurnal fluctuations was found in the summer period and is 57,1; 76,5% of the minimum value for ducks are black-chested and khaki, respectively. This circumstance is associated with the unfavorable exogenous effect of weather conditions, namely, the unstable course of temperature and humidity, observed during the July-August months.

The high degree of manifestation of adaptation of the organism in this period is also evidenced by the splitting of the monophasic circadian rhythm of erythrocytes into a bimodal one. In the spring and autumn periods, the smallest range of diurnal fluctuations is noted, expressed as a percentage of the average minimum value of 15,8; 21,8% in black-chested and 30,7; 62,5% for khaki ducks.

Results of experience allow to characterize also time-dependent years of fluctuation of a hemoglobin content within a day at the Bashkir color ducks. The average daily hemoglobin content at ducks of breed Bashkir color on seasons of year was the following: in the spring $-117,5 \pm 3,26$ g/l; in the summer of $118,7 \pm 4,09$ g/l; in the autumn $-123,5 \pm 3,34$ g/l.

The greatest variability of sign was observed during the summer period. During the spring and autumn periods the variation factor had no essential differences and made 13,6 and 13,3% respectively.

The highest average hemoglobin level was observed in the autumn-spring season and is $123,8 \pm 4,78$ g/l for black white-chested ducks and $123,3 \pm 4,89$ g/l for khaki ducks. The lowest average level was found in the spring and made for black, white-chested ducks and ducks khaki $-115,4 \pm 3,48$ g/l and $119,5 \pm 5,63$ g/l, respectively. The average value of

the indicator under discussion in the summer period occupied an intermediate position between spring and autumn.

Communication of fluctuations of morphological and biochemical indexes of blood with recurrence of geophysical factors one of the functional regularities of the Universe – existence of natural cycles (rhythms) caused by astronomical phenomena. Thanks to rotation of Earth round its pivot-center (terrestrial days, or 24 hours) and also to the address around the Sun on an elliptic orbit (about 365 days or terrestrial year) happen become critical for people of Earth change of day and night with the contrasts of illuminating intensity accompanying them, change of seasons of year (winter, spring, summer, autumn) to changes of weather conditions. Therefore, natural rhythms cannot but affect a state alive on Earth.

It is well-known that in the course of evolution at animals the mechanisms providing thin adaptation of an organism to constantly changing environmental conditions were created. Despite extensive knowledge in this question, remains the external environment which is poorly studied connection of rhythms of physiological functions of an organism with periodic vibrations of parameters so far – air humidities, atmospheric pressure, temperature. The solution of these problems has not only theoretical value (provides disclosure of mechanisms of formation of biorhythms), but also practical value because prerequisites for prognostic activity of functions of an organism on the nature of fluctuations of indexes of external factors are created.

When forming seasonal biorhythms of an organism of animals one of key roles is played by a complex of geophysical factors (air temperature, atmospheric pressure, the relative humidity of air).

There are initial coefficients of correlation characterizing communication of morpho-biochemical indexes of blood among themselves and with geophysical factors. Between rhythmic fluctuations of morpho-biochemical indexes of blood the functional interrelation is shown.

Noticeable communication, according to Cheddok's scale, between a hemoglobin and gamma-globulins ($r=0,69$), the ALAT ($r=0,61$) is revealed; between leukocytes and a hemoglobin ($r=-0,55$), albumins ($r=0,59$), to alpha globulins and ($r=-0,55$), beta globulins ($r=-0,63$), gamma-globulins ($r=-0,55$); between the common protein and beta globulins ($r=-0,69$); between the ALAT and albumins ($r=-0,56$); beta globulins ($r=0,61$), gamma-globulins ($r=0,55$).

The high size of communication is noted between a hemoglobin and albumins ($r=-0,75$), alpha globulins ($r=0,73$), beta globulins ($r=0,78$); between leukocytes and the ALAT ($r=-0,81$); between the common protein and albumins ($r=0,71$), gamma-globulins ($r=-0,71$).

Very high extent of communication is traced between albumins and alpha globulins ($r=-0,96$), beta globulins ($r=-0,99$), gamma-globulins ($r=-0,99$); between alpha globulins and beta globulins ($r=0,94$), gamma-globulins ($r=0,92$); between beta and gamma-globulins ($r=0,96$).

At the same time, there is a natural communication between variation ranks of hematological indexes and geophysical factors.

Noticeable communication, according to Cheddok's scale, is noted between temperature and erythrocytes ($r=0,63$), the ALAT ($r=-0,61$); between the relative humidity of air and hemoglobin ($r=0,67$), the common protein ($r=-0,63$).

High communication is revealed between temperature and leukocytes ($r=0,71$); between the relative humidity of air and alpha ($r=0,89$), beta ($r=0,89$), gamma-globulins ($r=0,89$).

Very highly the relative humidity of air and albumins of blood serum of ducks ($r=-0,91$) correlate among themselves.

Numerous researches established interrelation of hematological indexes and productive qualities of animals. The correlation between signs can, arise on various genetic basis. Distinguish genomic, morphogenetic and physiological correlations and evolving from genetic-automatic processes of a drift of genes. Also the factors of the external environment causing adequate changes in different signs can be the cause of correlations.

In this regard accounting of correlative communication of hematological and productive indexes of animals significantly increases informational content of the conducted researches as it can be used for prediction of their productive qualities.

In researches communication of seasonal dynamics of hematological indexes and productive qualities of animals is shown initial correlative. Noticeable communication, according to Cheddok's scale, between fat of pectoral muscles and albumins ($r=0,64$), β -globulins ($r=0,70$) is revealed; γ -globulins ($r=0,61$); alanine aminotransferases of blood serum ($r=0,66$); between a protein of muscular tissue and the common protein ($r=-0,67$), albumins ($r=-0,53$), β – globulins ($r=0,60$), γ -globulins of blood serum ($r=0,58$).

The high size of communication is noted between fat of pectoral muscles and erythrocytes

($r=-0,82$), a hemoglobin ($r=0,77$) of blood serum; between a protein of muscles of ducks and leukocytes ($r=-0,80$), a hemoglobin ($r=0,76$), an aspartate aminotransferase of blood serum ($r=-0,70$); between ashes in muscles and α -globulins ($r=-0,61$) in blood serum; between nonvolatile solid of muscles and leukocytes ($r=-0,84$), a hemoglobin ($r=0,78$) of blood serum.

Thus, existence of communication between hematological indexes and geophysical factors, apparently, indicates their possible participation in formation of the periodical press of a hemopoiesis (Tembotova, 2007: 315-323).

The present stage of development of a civilization is characterized by scales of anthropogenic impact on land and water systems unprecedented still, including on the sphere of agro-industrial production. Intensive impact on natural and agricultural ecosystems worsened the habitat and began to go beyond biological adaptability of organisms.

Special danger of accumulation in the external environment from the point of view of biological activity and toxic properties represent such heavy metals as lead, hydrargyrum, cadmium, zincum, bismuth, cobalt, nickel, copper, tin, antimony, vanadium, manganese, chrome, molybdenum, etc.

It is known that anthropogenic influences can lead an organism of farm animals to an extreme condition and essential change of indexes of a morphofunctional homeostasis. However, data on influence of heavy metals on an organism of animals are very limited. It significantly complicates introduction of pathogenetically reasonable, available and economic measures of complex prophylaxis and treatment of pathology of bodies of reproduction, upgrading of livestock production and safety of young growth in zones of ecological trouble. Therefore, assessment of a morphofunctional condition of an organism of animals taking into account migration of heavy metals in «the soil-vegetable forages – water – an animal-livestock production» system, and also research of paths of a decontamination of the internal environment of an organism from the considered xenobiotics is very current problem of the modern livestock production and demands comprehensive study (Tembotov, 2009: 370-378).

Having stepped over the dawn of the third millennium, the mankind entered a new age of progress, the modern technologies and outstanding achievements, having saved up billions of tons of the industrial wastes polluting and poisoning the biosphere for the last years.

Annually millions of tons of pollutants come to the atmosphere of the cities and settlements from

various sources of emissions. As show researches of scientists, anthropogenic loads of natural systems exceeded admissible level, the state of environment is close to loss of equilibrium stability and the biota from the regulator of global ecogeochemical balances turns into the destructive factor. Survival of mankind requires urgent decrease in technogenic loadings.

The greatest contribution to pollution of free air and other objects of a surrounding medium is brought by the enterprises of a power engineering, mining and processing industry, metallurgical, oil and gas processing and petrochemical productions. In a complex of the substances which are thrown out in a surrounding medium, the essential role belongs to heavy metals that is confirmed by results of analyses of the soil, water and air. High concentrations of toxiferous metals, change of microelement structure of a surrounding medium can lead to emergence of so-called technogenic biogeochemical provinces, violation of protective and adaptive reactions of an organism and emergence of new pathological states (Salakhov, 2014: 206-207).

At present, the important role of trace elements as catalysts for many biological reactions has been established, the essentiality of most of them has been discovered, and the pathogenic effect of many heavy metals on the organism has been revealed.

The researches devoted to features of accumulation of chemical elements in biological substrata from positions of ecological division into districts of the habitat of the person are conducted by a number of authors in recent years, however they are, as a rule, devoted to separate chemical contaminants at rather small set of the analyzed biological environments.

One of the most dangerous chemical toxicants are heavy metals (HM), cumulating in all parts of the trophic chain soil-plants – animals – animal products – people. The pollutant elements for the entire region are lead (Pb), copper (Cu), zinc (Zn), cadmium (Cd), nickel (Ni), cobalt (Co), manganese (Mn) and chromium (Cr) (Gumerov, 2010a: 132-133).

Continuous air pollution by emissions leads to ever-increasing dissimilation of HM and other harmful substances in objects of a surrounding medium, to change of natural structure of soils, reservoirs, vegetable and animal organisms, formation of biogeochemical provinces of anthropogenic origin and increase in daily loading of toxicant at an organism of animals and the person (Gumerov, 2010b: 133-135).

Pollution of potable water and forages leads to accumulation of HM in an organism of animals that

involves serious deviations in a condition of their health: the change of hemato-biochemical indexes, a metabolic disorder, structural violations of bodies and fabrics reaching to necrotic decrease in the common resistance, developing of chronic toxicoses and also makes essential impact on the level of efficiency of animals, a reproductive function and the biological value of the received production (Gertman, 2001: 34-36).

In this regard, the special relevance is acquired by researches on research and use of the modern methods of detoxicating of components of a diet of animals.

The wide experience on application in a delivery of animals various mineral подкормок which show getter properties in relation to HM and other toxins is accumulated, improve a metabolism, remove a condition of toxicosis and increase efficiency (zeolites, casting boxes, vermiculite, diatomites, bentonites and others).

Comparative morphological, biochemical and hematological assessment of the changes happening in an organism of animals in zones to an ecological situation, various on weight, and at introduction to their diet of top dressing sorbent yields reliable distinctive results (Novozhilov, 2006: 239-240).

In a zone with an intense ecological situation according to content in a surrounding environment Pb, Ni, Cu, Zn and Cd compounds in blood of animals of the final stage of sagination increase in quantity of erythrocytes, speeds of their sedimentation, decrease in a fraction of neutrophils, eosinocytes and monocytes is registered, and the relative level of lymphocytes during all experience was on an upper bound of physiological norm.

Biochemical blood analyses of animals on sagination in a zone with an intense ecological situation revealed sharp fluctuations of level of the common protein with decrease in separate months below normative values, low abundance of albumins with the raised fraction of β -globulins, the increased concentration VFA (volatile fatty acids), low level of ketone bodies and sharp fluctuations in the content of the common cholesterol, glucose, NEFA (not esterified fatty acids) and p-lipoproteins.

Morphological studies of the organs of animals in the zone with a strained ecological situation revealed dystrophic in combination with hemodynamic disturbances and small-focal necrotic processes in the liver and rumen, inflammatory catarrhal nature in the small intestine Novozhilov, 2008: 115-116).

In the zone with a catastrophic environmental situation, an increased amount of erythrocytes, leukocytes and lymphocytes, an increase in ESR and a

sharp decrease in hemoglobin level were recorded in the blood of animals of the initial stage of fattening in the environment of the Cu, Pb, Cd, As and Cr (VI) compounds in the environment; a decrease in the concentration of ketone bodies, total protein and albumins with an increase in the γ -globulin fraction, an increase in the level of VFA, P-lipoproteins, and total cholesterol. After the animals were transferred to the conditionally clean zone, a change in the hemato-biochemical parameters toward their normalization was observed (Novozhilov, Katyukhin, 2008: 613-621).

For hematological researches selection of blood at animals is usually made in the morning before distribution of forages from a bulbar vein in sterile test tubes. For the purpose of prevention of fibrillation bring anticoagulant in test tubes – a heparin. For receiving serum of a test tube with blood leave for one hour at a temperature of 37-38 °C, then lead round and leave for settling. Then serum is selected in sterile test tubes and placed in the refrigerator (+4-5 °C).

Quantity of erythrocytes and leukocytes define in a cytometer of Goryaev. Erythrocytes count in five larger squares located on diagonals, leukocytes – in 100 larger squares across Kondrakhin (1985). Level of a hemoglobin is determined by a hemoglobin cyanide method with use of a photoelectrocolorimeter of CPC-2-UHL4.2 (the green light filter). The leukocytic formula is removed on dabs painted according to Romanovsky-Gimz under an immersion at a lens 90 *, an eyepiece of the 15th on the Biolam brand microscope.

In blood serum determine activity of the organospecific markers of cytolysis of hepatocytes – alanine aminotransferase (ALAT) and aspartate aminotransferase (ASAT) by a colorimetry method by Raymandu-Frenkel; the alkaline phosphatase (AP) – a colorimetry method; content of the common protein – a refractometry method; proteinaceous fractions – a turbidimetric method; glucose level – a glucose oxidative method; the common lipids – a colorimetry method by Ilka-Dadichu; beta lipoproteins – a colorimetric method by Burshteyn; a cholesterolin – by Liberman-Burkharda's reaction in modification of Ilka-Dadicha; determination of calcium – complexometry with Arsenazo III indicator; inorganic phosphorus – by Bell-Doysz colorimetry with Yudenovich's modifications in Ivanovsky's version (Tuleukhanov, 2013: 327-331).

As an example we will consider researches on the level of content of heavy metals in blood of stylish cows.

As feeding of stylish cows in the considered farms is carried out at the expense of forages of characteristic production, high concentrations of lead, cadmium, nickel and zinc in vegetable stems and water are a source of heavy metals in an organism of stylish cows.

The conducted researches of whole blood of the stylish cows who are contained in different ecological conditions showed that in blood of cows of one economy the level of lead exceeded maximum allowable concentration by 2,7 time, nickel – by 2,1 time, cadmium – for 36%. At a blood analysis of cows of other economy, there was excess with a maximum allowable concentration of lead at 14,0%.

Thus, the increased concentration of lead, nickel and cadmium in blood of stylish cows it will be agreed with their high content in the vegetable stems entering a diet of animals of this economy.

Morphological and biochemical indexes of blood of stylish cows: the high concentrations of heavy metals found in blood of stylish cows were coordinated with changes of morphobiochemical composition of blood at these animals. So, at cows in various terms of stylishness the quantity of erythrocytes and level of a hemoglobin was reduced. The most expressed symptoms of anemia were noted on the sixth month of stylishness when the quantity of erythrocytes was below physiological norm for 47,0%, and hemoglobin level – for 21, 8%.

At cows the quantity of erythrocytes and level of a hemoglobin was in limits of physiological norm, at decrease in level of erythrocytes of blood on the sixth month of stylishness for 27,5% and a hemoglobin – for 4,9%.

The revealed anemia symptoms at stylish cows against the background of high concentration in blood of heavy metals demonstrate their toxic influence on an organism of stylish cows.

It was higher than leukocytes in blood of cows in one economy during the entire periods of researches, than at cows in other economy and exceeded physiological norm for 45,9%. The leukocytosis at the studied stylish cows, can be caused by a special physiological state (a leukocytosis of pregnant women) and also a reactivity of an organism against the background of toxic influence of heavy metals.

The leukocytic profile of blood of stylish cows was characterized by increase in quantity of eosinocytes. The most expressed eosinophilia was registered at animals at whom the maintenance of eosinocytes exceeded norm by 2,8 times.

At the same time, de Ritis's coefficient testifies about the morphofunctional damages of a liver of

cows and a release of the organospecific markers of cytolysis of hepatocytes.

When determining level of the common protein and proteinaceous fractions at stylish cows the hypoproteinemia, generally due to decrease in level of γ -globulin fraction of protein is revealed that is explained by violation of synthetic function of a liver.

Developing on this hum noise of a hypoglycemia it will be agreed with change of level of an alkaline phosphatase which values are lower than reference sizes more than by 4 times, and cholesterol level in blood serum of stylish cows twice exceeds an upper bound of norm and reaches $8,02 \pm 0,04$ mmol/l.

In blood serum of cows of the first economy the content of the common calcium was below norm for 11,1%, and is higher than inorganic phosphorus – for 32,5%. In blood serum of cows of the second economy the content of the common calcium was in limits of norm, inorganic phosphorus was insignificant below norm, and the content of magnesium is 40,6% higher.

Thus, the morphobiochemical composition of blood of stylish cows demonstrates development of symptoms of intoxication in them – anemia, a leukocytosis and an eosinophilia, and also signs of damage of a liver, violation of mineral metabolism against the background of toxic influence of heavy metals.

Level of pollution of the soil, vegetable forages and water in the farms located in various ecological zones is non-uniform. The first economy the main pollutants is – lead, cadmium, zinc and nickel, their high content in the soil and water, good mobility promote intensive accumulation of these heavy metals in vegetable stems: new-mown grass, silo and hay. In the second economy the main pollutant is lead which increased content was found both in the soil and water, and in vegetable stems.

The increased level of heavy metals in the vegetable stems entering a diet of animals will be coordinated with their high content in blood of stylish cows. Level of content of heavy metals in blood serum of stylish cows in the first economy is exceeded by the maximum allowable concentration (threshold limit value): on lead by 2,7 times, on nickel by 2,1 times, on cadmium by 1,36 times; in the second economy on lead – for 14,0%.

In a colostrum of cows from the first economy the content of lead exceeds maximum allowable concentration in 17,8, nickel – by 15,8 time, a cobalt – for 11,5%, and in a colostrum of cows from the second economy the content of lead – for 60%. The high level of pollution of a colostrum will be coordinated by heavy metals with low indexes of nutrition

value of a colostrum: it contains less nonvolatile solid, fat, the common protein, but it is more than lactose and the acidity is increased.

Heavy metals migrate on a chain «the soil – a stern, water – blood of stylish cows – a colostrum» and cause the essential morphofunctional changes which are characterized by change of morphological and biochemical composition of blood of stylish cows, deterioration of a colostrum and lag in body height and development of calves in an organism of stylish cows (Ablaikhanova, 2013: 168-171).

Morphobiochemical composition of blood of the animals who are under the influence of technogenic pollution by heavy metals demonstrates development of symptoms of intoxication in them – anemia, a leukocytosis and an eosinophilia; signs of damage of a liver – increase in activity of aminotransferases, disproteinemias, hypoglycemias, hypercholesterinemias, and also violation of mineral metabolism.

The biomarkers demonstrating toxic impact on an organism of animals and essential deterioration in an ecological condition of the environment are concentration of a hemoglobin, erythrocytes, leukocytes, CHE (the average content of a hemoglobin in one erythrocyte), CIB (color index of blood), ISL (index of shift of leukocytes), percent of neutrophilic myelocytes, neutrophilic metamyelocytes, stabnoid and segmented neutrophils, monocytes; major axis of erythrocytes, perimeter, area, erythrocyte ellipse shape factor; agglutination of erythrocytes, hemolysis, microcytic anemia, hypochromia, poikilocytosis, vacuolization of erythrocyte cytoplasm, leaching of erythrocyte nuclei, displacement of erythrocyte nuclei to the periphery of the cell (Atanbayeva, 2014: 53-58).

The reaction of the animal's blood system to the effects of copper, lead, cadmium and mercury ions is manifested primarily in the increase in the perimeter, area, small and large axes of erythrocytes, a decrease in the percentage of small and increasing the percentage of large lymphocytes, as well as changes in the leukocyte formula, morphology of red blood cells and depends from the type of metal, its concentration in water, the duration of exposure to the animals. High sensitivity to the influence of heavy metal ions of such animal blood parameters as the ratio of Er: L, the percentage of young erythrocytes, amitoses of erythrocytes, neutrophilic myelocytes, stabnuclear and segment neutrophils, lymphocytes, and small lymphocytes. The less sensitive parameters for the action of heavy metal ions are the concentration of Hb, Er, and especially the CHE. The degree of induced abnormalities in red and white

blood is cadmium, followed by lead, copper and mercury: Cd> Pb> Cu> Hg% (Ablaikhanova, 2015: 182-187).

In most cases, regardless of type of chronic pollution, animals have similar changes in a blood picture: strengthening of a leukopoiesis with the shift of a leukocytic profile towards producing agranulocytes and increase of strength of an erythrocytogenesis against the background of an erythrohemolysis.

The direct dependence between intensity of toxic load of an organism of animals and quantity of leukocytes and also intensity of an erythrohemolysis is found.

Increase in frequency of occurrence of violations of morphology of formulated elements among which the vacuolation and nonuniform coloring of cytoplasm of erythrocytes, violation of a form of red cells are most widespread is noted. Much less often the anisocytosis and nuclear anomalies of erythrocytes meet (Ablaikhanova, Tusupbekova, 2016: 30-38).

Reaction of system of blood of animals to influence of ions of heavy metals has similarities, distinctions and is shown, first of all, in increase in perimeter, the area, small and big axes of an erythrocyte, decrease of percent small and increase in percent of larger lymphocytes and also emergence of amitotic division of erythrocytes, an anisocytosis, poikilocytosis, shadows of kernels, the destroyed erythrocytes, foamy cells. These parameters of blood can serve as pollution indicators heavy metals of natural ecosystems.

These are those hematological indicators of animals which at early stages fix negative changes in an organism and can serve as adequate model for assessment of adaptive opportunities of an organism at action of environmental factors, determination of quality of conditions of cultivation of animals. The common criteria of deterioration in a physiological condition of animals are reliable increase in percent of shadows of kernels, the index of elongation of erythrocytes, the relations Er:tr and decrease of a small axis of erythrocytes, surface areas of an erythrocyte, percent of thrombocytes and the relation Er:l. The percent of monocytes always is in standard conditions at a low level and significantly increases at the considerable deterioration in environmental conditions (deficiency of oxygen, strengthening of ammonia and ions of an ammonium, influence of ions of cadmium, anthropogenic pollution of a reservoir) (Ablaikhanova, Ablaikhanova, 2016: 30-39).

The possibility of application of the hematological method including a research of concentration and morphological indexes of red and white blood,

including cytometric parameters of erythrocytes as an element of biological monitoring is evidence-based. For a snap analysis of a physiological condition of animal and ecological conditions biomarkers which first of all reflect adaptive reactions of an organism of animals to change of ecological conditions, namely ISL, the relation Er:l, percent of foamy cells, the neutrophilic metamyelocytes, total number of neutrophils, small lymphocytes and also cytometric parameters of erythrocytes which can be determined automatically (Tusupbekova, Ablaihanov, 2016: 132-139).

Thus, blood, being the internal environment of an organism, quickly and precisely reacts to changes of a surrounding medium, always and unmistakably reflects a physiological condition of an organism, demonstrating character and weight of an aberration. Fluctuations of indexes are bound to seasonal changes and physiological adaptation of an organism and also to toxic influence (Ablaikhanova, 2012).

Adaptation to the environment is noted at all levels of biological organization – behavioral, anatomical, physiological and biochemical. Ways of exercise of vital signs reflect external conditions which the look faces in physiological level. Changes in physiological mechanisms of various systems of an organism, including the system of blood, the quantitative relations of formulated elements of white and

red blood, their morphology are the cornerstone of physiological adaptation.

Hematological researches have both theoretical, and practical value that is caused by the functional multivalence of system of blood and its high jet mobility. They find broad application in livestock production during the determining of a physiological condition of animals, evaluation test of forages, cultivation conditions, assessment of pathogenic influence of parasites and toxicants on animals (S. Sharypova, 2013a: 121)

Nevertheless, the works devoted to studying of indexes of blood of animals still cannot be considered numerous. This results from the fact that connection between the habitat of animals and their organism, indexes of their blood and a physiological condition, a sex, age, the course of pathological processes is not fully established. Hematological indexes in the diagnostic purposes when studying pollution of environments of dwelling of animals are extremely poorly used.

So far hematological indexes of animals are studied without sufficient accounting of a complex of the factors of the external environment considerably causing functioning of system of blood. At the same time the researches devoted to action of various technogenic factors on alive organisms are priority around the world now (Sharypova, 2013b: 125)

References

- Tagirov H.H., Makulova A.B., Belousov A.M. Hematological parameters of the youngest of the Bestuzhev breed and its hybrids with salures//Proceedings of the Orenburg State Agrarian University.-2011.- №1 (33).-P. 114-116.
- Krylov V.N., Kosilov V.I. Indexes of blood of young growth of the Kazakh white-headed breed and its hybrids with light Aquitania// Proceedings of the Orenburg State Agrarian University. – 2009. – № 2 (22). – P. 121-125.
- Kosilov V.I., Mironenko S.I., Zhukova O.A. Hematological indexes of heifers of various genotypes in South Ural// Bulletin of beef cattle breeding.-2009.- vol. 1, № 62.- P. 150-158.
- Irgashev T.A., Kosilov V.I. Hematological indexes of bull-calves of different genotypes in mountain conditions of Tajikistan // Proceedings of the Orenburg State Agrarian University.-2014.-№ 1 (45).- P. 89-91.
- Захаров Ю.М. Молекулярные и клеточные механизмы регуляции эритропоэза// Вестник РАМН. – 2002. – № 2. – С. 4-9.
- Зинчук, В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты / В.В. Зинчук //Успехи физиологических наук. – 2001. – Т.32, № 3.– С. 66-78.
- Липунова, Е.А. Регенерация системы красной крови у птиц при стрессировании /Е.А. Липунова, М.Ю. Скоркина // Актуальные проблемы медицины и биологии. Вып. 2 / Под ред. Н.И. Ильинских. – Томск: Изд-во СГМУ, 2003. – С. 25-30.
- Липунова, Е.А. Система красной крови. Сравнительная физиология: Моногр. / Е.А. Липунова, М.Ю. Скоркина. – Белгород: Изд-во БелГУ, 2004. – С. 216.
- Зеленцова А.С. // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 1. – С. 94-95.
- Сыроешкин А.В., Гребенникова Т.В., Байкова В.Н. и др. Новый подход к исследованию патофизиологии клетки: изучение распределения клеток по размерам и форме как метод диагностики и мониторинга заболеваний // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 5. – С. 35-40.
- Taraktiy E.A., Davydova Yu.A. Seasonal variability of indicators of a blood system of the red-backed mouse (*Clethrionomus glareolus*) of a different reproductive condition//News of the RAS. Ser. Biology.-2007.- №1.- P. 14-25.

Tembotov A.K., Tembotova E.Zh., Bersekova Z.A., Emkuzheva M.M. Influence of a height gradient of the district on hematologic indicators of one of widespread species of rodents, a small common field mouse (MURIDAE, RODENTIA) in the Central Caucasus// Mammals of mountain territories: materials of international conf. M.: KMK.-2005.- P. 169-174.

Tembotova E.Zh., Emkuzheva M.M., Tembotova F.A. Ecologic and physiologic analysis of an eritron of a house mouse (*Mus musculus* L.) in the conditions of the altitudinal zonality of the Central Caucasus//Mammals of mountain territories: materials of international conf. M.: KMK.-2007.- P. 315-323.

Tembotov A.K., Tembotova E.Zh., Tembotova F.A., Emkuzheva M.M. Variability of hematologic parameters of a house mouse (*Mus musculus* L.) in the foothills of the Central Caucasus//Achievements of Modern Biology.-2009.-vol. 129, № 4.- P. 370-378.

Салахов Ф.Д. Сезонная динамика гематологических показателей коров разных пород// БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ.-2014.- С. 206-207.

Gumerov U.R., Islamova S. G., Kaznabayev R.F., etc. Biochemical indexes of blood of cows of different genotypes//EU-Russia: 7th Framework Program for Biotechnology, Agriculture, Forestry, Fisheries and Food materials of an international conference with elements of a scientific school for young people. Ufa: Bashkir State Agrarian University.-2010a.- P. 132-133.

Gumerov U.R., Islamova S. G., Bayzigitov R.R., etc. Morphological composition of blood of cows of different genotypes// EU-Russia: 7th Framework Program for Biotechnology, Agriculture, Forestry, Fisheries and Food materials of an international conference with elements of a scientific school for young people. Ufa: Bashkir State Agrarian University.-2010b.- P. 133-135.

Gertman A.M., Chernysheva L.V. Vermiculite an efficient enterosorbent on deduction of HM from an organism of cows// Materials of the International Conference of Veterinarians, Pharmacologists and Toxicologists, dedicated to the 125th anniversary of N.A. Soshestvensky. Kazan': KSAVM.-2001.-P. 34-36.

Новожилов А.В. Влияние острого иммобилизационного стресса на некоторые гематологические показатели // Тезисы докладов Девятой Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей "Человек и его здоровье".-СПб, 2006.- С. 239-240.

Новожилов А.В. Динамика гематологических показателей крыс линии Вистар и морских свинок в постнатальном онтогенезе // Сборник материалов Всероссийской конференции «Научное наследие академика Л.А. Орбели. Структурные и функциональные основы эволюции функций, физиология экстремальных состояний».-СПб, 2008.- С. 115-116.

Новожилов А.В., Катюхин Л.Н. Динамика гематологических показателей крови белых крыс в постнатальном онтогенезе // Журнал эволюционной биохимии и физиологии.- 2008.-Т.44, №6.- С.613-621.

Тулеуханов С. Аблайханова Н.Т., Кулбаева М.С. Циркадианная динамика сердечно-сосудистой системы человека при сахарном диабете 2-го типа в зимний сезон года // Поиск. Серия естественных и технических наук.- 2013.- Т. 1, №1.- С. 327 – 331.

Аблайханова Н.Т. Изучение гематологических показателей крови отравленных нефтью крыс и их коррекция наноэнтросорбентом Инго-2 // Вестник КазНУ (серия экологическая).-2013.- №3.- С. 168 – 171.

Atanbayeva G.K. Effects of lead on the immune cell white rat//International conference "Global Science and Innovation" USA. Chicago May 21-22nd Appearance.-2014.-№ 2.-P. 53-58.

Аблайханова Н.Т. Ауыр металдар әсерінде кан клеткаларының функционалдық ерекшелігі// Вестник КазНУ (серия биологическая).- 2015.- Т. 1, №2.- С. 182 – 187.

Ablaikhanova N.T, Tusupbekova G.A, Yesimitsiytova Z.B, Matayeva K.S. Physiological and morphological changes in internal organs in rats of their poisoning by lead on the background of use the nanoenterosorbent "Ingo-2"// KazNU Bulletin. Ecology series.-2016.- №4 (49).-P. 30-38.

Аблайханова Н. Т. Аблайханова Н.Т., Есимсиитова З.Б., Мурзахметова М., Жаманбаева Г.Т., Тусупбекова Г.А. Влияние экзогенных факторов на резистентность эритроцитов // Вестник КазНУ (серия экологическая).- 2016.- Т. 48, №3.- С. 30 – 39.

Тусупбекова Г. А. Аблайханова Н.Т., Аблайханова Н.Т. Исследование экзогенных факторов на биохимические показатели крови животных // Вестник КазНУ (серия экологическая).- 2016.- Т. 48, №3.- С.132 – 139.

Аблайханова Н.Т., Тулеуханов С.Т. и др. Хронофизиологические механизмы устойчивости организма к стрессорным воздействиям // Вестник КазНУ (серия экологическая).- 2012. – №4.- С. 4-5

Sharypova S., Ablayhanova N., Dinistanova B., Tuleuhanov S., Mansurov Z.A. Development and use of nano-structured sorbent for sorption correction in intoxication with heavy metals// 44th world chemistry congress, Turkey, Istanbul.- 2013a.- P. 121.

Sharypova S., Ablayhanova N., Dinistanova B., Tuleuhanov S., Mansurov Z.A. Prospects of applying nanostructured carbon sorbent «Ingo-2» for enterosorption in the process of intoxication with heavy metals//2nd QNano Integrating Conference "Quality in nanosafety assessment – driving best practice and innovation» 27th February – 1st March 2013, IMG Conference Centre, Prague, Czech Republic.- 2013b.-P. 125.

References

Ablaikhanova N.T. (2013) Izucheniye gematologicheskikh pokazateley krovi otravlenikh nef'tyu kris i ikh korrekciya nanoenterosorbentom Ingo-2 [Studying of hematological indexes of blood of the rats poisoned with naphtha and their correction by a nanoenterosorbent of Ingo-2]. KazNU Bulletin. Ecology series, no 3, pp. 168 – 171.

Ablaikhanova N.T. (2015) Auir metaldar aserinde kan kletkalarinin funkcionaldik yereksheligi [Functional features of blood cells under the influence of heavy metals]. KazNU Bulletin. Ecology series, vol. 1, no 2, pp. 182 – 187.

Ablaikhanova N.T., Ablaikhanov N.T., Yesimsiitova Z.B., Murzakmetova M., Zhamanbayeva G.T., Tusupbekova G.A. (2016) Vliyaniye ekzogennikh faktorov na rezistentnost' eritrocitov [Influence of exogenetic factors on resistance of erythrocytes]. KazNU Bulletin. Ecology series, vol. 48, no 3, pp. 30 – 39.

Ablaikhanova N.T., Tuleukhanov S.T., etc. (2012) Khronofiziologicheskiye mekhanizmi ustoychivosti organizma k stressornim vozdeystviyam [Chronophysiological mechanisms of the organism's resistance to stressful effects]. KazNU Bulletin. Ecology series, no 4.

Ablaikhanova N.T., Tusupbekova G.A., Yesimitsiytova Z.B., Matayeva K.S. (2016) Physiological and morphological changes in internal organs in rats of their poisoning by lead on the background of use the nanoenterosorbent "Ingo-2". KazNU Bulletin. Ecology series, no 4 (49), pp. 30-38.- ISSN 1563-034X

Atanbayeva G.K. (2014) Effects of lead on the immune cell white rat. International conference "Global Science and Innovation" USA. Chicago May 21-22nd Appearance. 19.07.2014, no 2, pp. 53-58, 5-p.

Gertman A.M., Chernysheva L.V. (2001) Vermiculite an efficient enterosorbent on deduction of HM from an organism of cows. Materials of the International Conference of Veterinarians, Pharmacologists and Toxicologists, dedicated to the 125th anniversary of N.A. Soshestvensky. Kazan': KSAVM, pp. 34-36.

Gumerov U.R., Islamova S. G., Kaznabayev R.F., etc. (2010a) Biochemical indexes of blood of cows of different genotypes. EU-Russia: 7th Framework Program for Biotechnology, Agriculture, Forestry, Fisheries and Food materials of an international conference with elements of a scientific school for young people. Ufa: Bashkir State Agrarian University, pp. 132-133.

Gumerov U.R., Islamova S. G., Bayzigitov R.R., etc. (2010b) Morphological composition of blood of cows of different genotypes. EU-Russia: 7th Framework Program for Biotechnology, Agriculture, Forestry, Fisheries and Food materials of an international conference with elements of a scientific school for young people. Ufa: Bashkir State Agrarian University, pp. 133-135.

Zakharov Yu.M. (2002) Molekulyarniye i kletochniye mekhanizmi regulyatsii eritropoeza [Molecular and cell-like and cell-like mechanisms of a regulation of an erythrocytogenesis]. Vestnik RAMN, no 2, pp. 4-9.

Zelentsova A.S. (2004) Sovremenniye naukoemkiye tekhnologii [The modern high technologies]. no 1, pp. 94-95.

Zinchuk V.V. (2001) Deformiruyemost' eritrocitov: fiziologicheskiye aspekty [Deformability of erythrocytes: physiological aspects]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk, vol. 32, no 3, pp. 66-78.

Irgashev T.A., Kosilov V.I. (2014) Hematological indexes of bull-calves of different genotypes in mountain conditions of Tajikistan. Proceedings of the Orenburg State Agrarian University, no 1 (45), pp. 89-91.

Kosilov V.I., Mironenko S.I., Zhukova O.A. (2009) Hematological indexes of heifers of various genotypes in South Ural. Bulletin of beef cattle breeding, vol. 1, no 62, pp. 150-158.

Krylov V.N., Kosilov V.I. (2009) Indexes of blood of young growth of the Kazakh white-headed breed and its hybrids with light Aquitania. Proceedings of the Orenburg State Agrarian University, no 2 (22), pp. 121-125.

Lipunova, E.A. (2003) Regeneratsiya sistemi krasnoy krovi u ptic pri stressirovani [Regeneration of the red blood system in birds when straining]. Aktual'niye problemi mediciny i biologii. Vipusk 2 / Pod redaktsiyey N.I. Il'inskikh. Tomsk: Izdatel'stvo SGMU, pp. 25-30.

Lipunova, E.A. (2004) Sistema krasnoy krovi [System of red blood]. Sravnitel'naya fiziologiya: Monogr. E.A. Lipunova, M.Yu. Skorkina. Belgorod: Izdatel'stvo BelGU, p. 216.

Novozhilov A.V. (2006) Vliyaniye ostrogo immobilizatsionnogo stressa na nekotoryye gematologicheskiye pokazately [Influence of acute immobilized stress on some hematological indicators]. Tezisy dokladov Devyatoy Vserossiyskoy mediko-biologicheskoy konferentsii molodikh issledovateley "Chelovek i ego zdorov'ye", pp. 239-240.

Novozhilov A.V. (2008) Dinamika gematologicheskikh pokazateley kris linii Vistar i morskikh svinok v postnatal'nom ontogeneze [Dynamics of hematological indexes of rats of the line Vistar and guinea pigs in a post-natal ontogenesis]. Sbornik materialov Vserossiyskoy konferentsii «Nauchnoye nasledie akademika L.A. Orbeli. Strukturniye i funktsional'niye osnovy evolyutsii funktsiy, fiziologiya ekstremal'nykh sostoyaniy», pp. 115-116.

Novozhilov A.V., Katyukhin L.N. (2008) Dinamika gematologicheskikh pokazateley krovi belikh kris v postnatal'nom ontogeneze [Dynamics of hematological indexes of blood of white rats in a post-natal ontogenesis]. Zhurnal evolyutsionnoy biokhimi i fiziologii, vol. 44, no 6, pp. 613-621.

Salakhov F.D. (2014) Sezonnaya dinamika gematologicheskikh pokazateley korov raznykh porod [Seasonal dynamics of hematological indexes of cows of different breeds]. BIOLOGICHESKIYE NAUKI, pp. 206-207.

Syroyeshkin A.V., Grebennikova T.V., Baykova V.N., etc. (2002) Noviy podkhod k issledovaniyu patofiziologii kletki: izucheniye raspredeleniya kletok po razmeram i forme kak metod diagnostiki i monitoringa zabolevaniy [New approach to a cell pathophysiology research: studying of distribution of cells by the sizes and a form as a method of diagnostics and monitoring of diseases]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika, no 5, pp. 35-40.

S. Sharypova, N. Ablayhanova, B. Dinistanova, S. Tuleuhanov, Z.A. Mansurov (2013a) Development and use of nano-structured sorbent for sorption correction in intoxication with heavy metals. 44th world chemistry congress, Turkey, Istanbul, p. 121.

S. Sharypova, N. Ablayhanova, B. Dinistanova, S. Tuleuhanov, Z.A. Mansurov (2013b) Prospects of applying nanostructured carbon sorbent «Ingo-2» for enterosorption in the process of intoxication with heavy metals. 2nd QNano Integrating Conference "Quality in nanosafety assessment – driving best practice and innovation" 27th February – 1st March 2013, IMG Conference Centre, Prague, Czech Republic, p. 125.

Tagirov H.H., Makulova A.B., Belousov A.M. (2011) Hematological parameters of the youngest of the Bestuzhev breed and its hybrids with salures. Proceedings of the Orenburg State Agrarian University, no 1 (33), pp. 114-116.

Tuleukhanov S., Ablaikhanova N.T., Kulbayeva M.S. (2013) Cirkadiannaya dinamika serdechno-sosudistoy sistemi cheloveka pri sakharnom diabete 2-go tipa v zimniy sezon goda [Circadian dynamics of cardiovascular system of the person at a diabetes mellitus of 2-nd type during a winter season of year]. Poisk. Seriya yestestvennikh i tekhnicheskikh nauk, vol. , no 1, pp. 327 – 331.

Tusupbekova G.A., Ablaikhanov N.T., Ablaikhanova N.T. (2016) Issledovaniye ekzogennikh faktorov na biokhimicheskiye pokazateli krovi zivotnikh [Investigation of exogenous factors on biochemical indicators of blood of animals]. KazNU Bulletin. Ecology series, vol-48, no 3, pp. 132 – 139.

Taraktiy E.A., Davydova Yu.A. (2007) Seasonal variability of indicators of a blood system of the red-backed mouse (*Clethrionomus glareolus*) of a different reproductive condition. News of the RAS. Ser. Biology, no 1, pp. 14-25.

Tembotov A.K., Tembotova E.Zh., Bersekova Z.A., Emkuzheva M.M. (2005) Influence of a height gradient of the district on hematologic indicators of one of widespread species of rodents, a small common field mouse (MURIDAE, RODENTIA) in the Central Caucasus. Mammals of mountain territories: materials of international conf. M.: KMK, pp. 169-174.

Tembotova E.Zh., Emkuzheva M.M., Tembotova F.A. (2007) Ecologic and physiologic analysis of an eritron of a house mouse (*Mus musculus* L.) in the conditions of the altitudinal zonality of the Central Caucasus. Mammals of mountain territories: materials of international conf. M.: KMK, pp. 315-323.

Tembotov A.K., Tembotova E.Zh., Tembotova F.A., Emkuzheva M.M. (2009) Variability of hematologic parameters of a house mouse (*Mus musculus* L.) in the foothills of the Central Caucasus. Achievements of Modern Biology, vol. 129, no 4, pp. 370-378.

**Tuleuhanov S.T.¹, Tussupbekova G.A.², Ablaihanova N.³,
Sadanov A.K.⁴, Atanbaeva G.K.⁵, Mautenbaev A.A.⁶**

¹doctor of biological sciences, professor, e-mail: Sultan.Tuleuhanov@kaznu.kz

²candidate of medical sciences, associate professor, e-mail: Gulmira.Tussupbekova@kaznu.kz

³candidate of biological sciences, associate professor, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

⁴doctor of biological sciences, professor, Director General of Institute of microbiology and virology, Kazakhstan, Almaty, e-mail: a.sadanova@inbox.ru

⁵candidate of biological sciences, senior teacher, e-mail: Gulshat.Atanbaeva@kaznu.kz

⁶candidate of biological sciences, associate professor, e-mail: Askar.Mautenbaev@kaznu.kz

^{1,2,3,5,6}biophysics and biomedicine department, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

**STUDY OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS
OF RATS AT THE ACTION
OF THE IMMUNOSTIMULATING DRUG «FLAVOVIR»**

In the conducted research are studied hematologic indicators of blood of rats at effect of "Flavovir" immunoperformance-enhancing drug. It is established that medicine "Flavovir" in a dose of 35 mg/kg at single application causes statistically reliable ($P \leq 0,001$) increase of level of leukocytes, erythrocytes, hemoglobin and hematocrit. Against the background of statistically reliable ($P \leq 0,001$) decrease in level the polymorphonuclear neutrophils, a rise in lymphocytes. Oral introduction of the medicine "Flavovir" stimulates growth of leukocytes 6 days for 60% in a dose of 35 mg/kg, erythrocytes for 33%, hemoglobin to $159,12 \pm 0,89 \text{ g/l}$, the hematocrit to $52,25 \pm 1,76\%$, lymphocytes on 2,3 times. Level of platelets increases to $838,00 \pm 7,56 \times 10^9/\text{l}$ ($P \leq 0,001$) and increase in percentage of eosinophils for 50% ($P \leq 0,001$) compared with control animals. Throughout an experiment change of body weight of rats of rather background values in one of the compared groups was not revealed. Change of water consumption in groups of the animals receiving the studied medicines concerning monitoring was not noted. Comparison of data of measurement of rectal temperature did not reveal reliable differences between experienced and control group of animals. Results of the pilot studies showed that existence of the accruing lymphocytosis can demonstrate activation of a cell-like link of immune system, that is the immunostimulating property of medicine.

Key words: immunostimulating drug, «Flavovir», hematological blood counts, rat, experiment.

Тұлеуханов С.Т.¹, Тусупбекова Г.А.², Абылайханова Н.Т.³,
Саданов А.К.⁴, Атанбаева Г.К.⁵, Маутенбаев А.А.⁶

¹биология ғылымдарының докторы, профессор, e-mail: Sultan.Tuleuhanov@kaznu.kz

²медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, e-mail: Gulmira.Tussupbekova@kaznu.kz

³биология ғылымдарының кандидаты, доцент, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

⁴биология ғылымдарының докторы, профессор, ҚР БҒМ ҒК Микробиология және вирусология институтының бас директоры, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: a.sadanova@inbox.ru

⁵биология ғылымдарының кандидаты, аға оқытушы, e-mail: Gulshat.Atanbaeva@kaznu.kz

⁶биология ғылымдарының кандидаты, доцент, e-mail: Askar.Mautenbaev@kaznu.kz

^{1,2,3,5,6}биофизика және биомедицина кафедрасы,
әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

**Иммунды ынталандырғыш «Флавомир» препаратының
егеуқұйрықтардың гематологиялық көрсеткіштеріне әсерін зерттеу**

Жүргізілген зерттеу жұмысы бойынша егеуқұйрықтардың гематологиялық көрсеткіштеріне иммунды ынталандырушы «Флавомир» препаратының 35 мг/кг дозасындағы әсері зерттелді. «Флавомир» препараттың 35 мг/кг дозасының бір реттік әсерінде жалпы лейкоциттер саны және

гематокриттің артуы байқалды. «Флавовир» 35 мг/кг концентрациясында 6 күн бойы әсерінде лейкоциттердің 60% өсуін ынталандырады, сондай-ақ эритроциттердің 33%, гемоглобиннің $159,12 \pm 0,89$ г/л, гематокриттің $52,25 \pm 1,76\%$ салыстырмалы түрде артулары байқалды. Полиморфноядролық нейтрофильдердің статистикалық тұрғыдан ($P \leq 0,001$) төмендеуінің фондында лимфоциттер саны 2,3 есеге артты. Тромбоциттер деңгейі $838,00 \pm 7,56 \times 10^9/\text{л}$ ($P \leq 0,001$) артты және бақылау тобының жануарларымен салыстырғанда эозинофилдердің пайыздық көрсеткіштері 50% ($P < 0,001$) артып, шамалы эозинофилия байқалды. Эксперимент кезінде егеуқұйрықтардың тамақтану рационына препаратты қосып беру кезінде, препарат жануарлардың дене салмақтарына оң әсерінде өсу қарқындылығының арттыруына мүмкіндік беріп артуы байқалды. Жануарлардың ректалды температураларын өлшеу кезінде бақылау тобымен және эксперименттік топтарын салыстырғанда сенімділік бойынша өзгерістері байқалған жоқ. Эксперименттік зерттеулердің нәтижелері бойынша гематологиялық көрсеткіштерде үдемелі лимфоцитоздың байқалуы иммундық жүйеде клеткалар буынының белсендірілуінің айғағы болып табылады, яғни препараттың иммунды ынталандырғыш қасиетке ие екендігін байқатты.

Түйін сөздер: иммунды ынталандырғыш препарат, «Флавовир», қанның гематологиялық анализі, егеуқұйрық, эксперимент.

Тұлеуханов С.Т.¹, Тусупбекова Г.А.², Абылайханова Н.Т.³,
Саданов А.К.⁴, Атанбаева Г.К.⁴, Маутенбаев А.А.⁶

¹доктор биологических наук, профессор, e-mail: Sultan.Tuleuhanov@kaznu.kz

²кандидат медицинских наук, доцент, e-mail: Gulmira.Tussupbekova@kaznu.kz

³кандидат биологических наук, доцент, e-mail: Nurzhanat.Ablaihanova@kaznu.kz

⁴доктор биологических наук, профессор, генеральный директор института микробиологии и вирусологии КН МОН РК, Казахстан, г. Алматы, e-mail: a.sadanova@inbox.ru

⁵кандидат биологических наук, старший преподаватель, e-mail: Gulshat.Atanbaeva@kaznu.kz

⁶кандидат биологических наук, доцент, e-mail: Askar.Mautenbaev@kaznu.kz

^{1,2,3,5,6}кафедра биофизики и биомедицины,

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

Исследование гематологических показателей крыс при действии иммуностимулирующего препарата «Флавовир»

В проведенном исследовании изучены гематологические показатели крови крыс при действии иммуностимулирующего препарата «Флавовир». Установлено, что препарат «Флавовир» в дозе 35 мг/кг при разовом применении вызывает статистически достоверное ($P \leq 0,001$) возрастание уровня лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. На фоне статистически достоверного ($P \leq 0,001$) снижения уровня полиморфноядерных нейтрофилов отмечено нарастание лимфоцитов. Пероральное введение препарата «Флавовир» в дозе 35 мг/кг стимулирует рост лейкоцитов к 6 суткам на 60%, эритроцитов на 33%, гемоглобина до $159,12 \pm 0,89$ г/л, гематокрита до $52,25 \pm 1,76\%$, лимфоцитов в 2,3 раза. Уровень тромбоцитов возрастает до $838,00 \pm 7,56 \times 10^9/\text{л}$ ($P \leq 0,001$) и отмечено повышение процентного содержания эозинофилов на 50% ($P \leq 0,001$) по сравнению с контрольными животными. На протяжении эксперимента не было обнаружено изменения массы тела крыс относительно фоновых значений ни в одной из сравниваемых групп. Не отмечалось изменения потребления воды в группах животных, получавших исследуемые препараты, относительно контроля. Сравнение данных измерения ректальной температуры не выявило достоверных различий между опытной и контрольной группами животных. Результаты экспериментальных исследований показали, что наличие нарастающего лимфоцитоза может свидетельствовать об активации клеточного звена иммунной системы, то есть иммуностимулирующем свойстве препарата.

Ключевые слова: иммуностимулирующий препарат, «Флавовир», гематологический анализ крови, крыса, эксперимент.

Introduction

At present, certain changes in the environment are observed in Kazakhstan. Adverse factors accrue (both ecological, and social), living conditions of separate groups of the population (especially in regions and rural areas), quality of atmospheric air,

food, drinking water worsen. All these factors have negative effect on the immune status of the person and lead to developing of diseases (Bajdaulet, 2013: 64; Klimov, 2006:122).

Therefore, restoration of immunological violations – a relevant task as the majority of chronic, somatic, infectious diseases is followed by secondary

immunological insufficiency. Algorithmization of immunocorrection (immunomodulation) assumes use of pharmacological means which are capable to increase (immunostimulation) or to reduce (immunosuppression) the level of the immune answer (Abramov, 1991:45; Pastushenkov, 1995: 68; Haitov, 2003:196).

Therapy by medicines of natural origin is widely used in world medical practice. Phytomedicines find application for treatment and prevention and also in complex therapy of various diseases (Avdeeva, 2007:26; Tuzankina, 2010:485). Often they are used without appointment of the doctor, at the same time patients risk to exceed the established therapeutic doses up to emergence of side effects. Therefore studying of toxicity of medicine of a phytogenesis is necessary at a stage of preclinical assessment.

The immune system performs the important function on maintaining constancy of the internal environment of an organism which is carried out by recognition and elimination from an organism of alien substances of the anti-gene nature (Jieldanjwski, 1983:349; Hoffman, 1989:1371; Nores, 1997:99). Now a big problem of applied medicine is increase in number of diseases which cornerstone immunopathological processes are (Sanz, 2009:1909; Shivaprasad, 2006:32). Opportunity and consequences of infection of a human body with causative agents of infectious diseases depend on a condition of immune system, in particular. Violations in the immune answer usually promote synchronization of infectious process and development of complications (Esimova, 2012:93; Sablin, 2012:18). Besides, the number of strains of microorganisms, resistant to antimicrobial therapy, increases every year (Chereshnev, 2014:120).

The problem of immunocorrection of the broken homeostasis is a current problem in clinical practice. It includes as search, creation of effective immunocorrective remedies and also development of effective methods of immunodiagnostics and treatment. The relevance of a pharmakokorrektion of immunological insufficiency, first of all, is caused by wide circulation of immunodeficiency at the people who are the reason of various diseases which success of treatment in many respects depends on the choice of adequate means and methods of immunocorrection. It is known that many factors and influences have immunosuppressive property: stresses, bacteria and viruses, toxic substances, the ionizing radiation (Jiang, 2012:40). The strategy of modern scientific research in this course first of all is directed to detailed studying of mechanisms of an immunosuppression and the search of

effective remedies of correction broken immune a homeostasis. All these aspects dictate need of use the immunotropic of medicines that allows to constrain distribution of multiple medicinal stability of microorganisms and to try to obtain treatment of patients with insufficiency of the immune answer (Hobrakova, 2008:324; Haring, 2005:3855).

Now the pharmaceutical market offers various medicines. Most of them are synthetic and quite often cause complications, including aggravation the immunosuppressive of states, pollute raw materials and food, the environment. This circumstance causes need of further development and deployment in clinical practice of medicines of natural origin which are deprived of the specified shortcomings and they can be applied as separately, and in a complex with other means. Most of these drugs have a number of advantages over synthetic drugs: multifaceted effects on the body, immunomodulatory effect, low toxicity, activation of the functions of the neuroendocrine system, stimulation of regeneration processes, weakening of stress factors, increase of immune response during vaccination, reduction of the use of chemotherapeutic agents and increase their therapeutic effect (White, 2008:1789; Geha, 2007:776).

One of the most promising sources of phytopreparations are medicinal plants containing flavonoids, which, due to their wide distribution in plants and large structural diversity, are currently the focus of researchers in the fields of pharmacognosy, pharmacy and medicine. Flavonoids – the most numerous class of natural phenolic connections of which the structural variety, high and versatile activity and small toxicity is characteristic (Spalatin, 1970:542). Wide amplitude of biological activity of flavonoids is connected with variety of their chemical structures and various physical and chemical properties following from them. This interest is connected with that circumstance that flavonoids, being evolutionarily adequate to a human body, cause antioxidant, antiviral, angioprotective, hepatoprotective, bile-expelling, diuretic, neurotropic and other major pharmacological properties. And above-mentioned pharmacological effects most involve scientists in the field of creation of new vegetable medicines (Duran, 2002:338). Despite some study of a problem of use of medicines of natural origin with the immunostimulating activity, many aspects of their clinical use demand further development, justification and introduction in clinical practice. For the correction of immunodeficiency states, complex plant preparations with certain directionality of action

should be used. Therefore development of effective complexes on the basis of biologically active agents of the plants possessing immunomodulatory and other properties for prevention and treatment of immunodeficiency is a relevant problem of modern science.

The purpose of researches was: evaluation of the effect of the drug "Flavour" on hematological parameters and the dynamics of weight changes of albino rats in the preclinical studies in experimental conditions.

Materials and Methods

Experiments were made on 15 not purebred white rats males weighing 220-230 g. Animals of the first group served as control and did not apply any medicines (intact animals). Animals of the second and third group – skilled also received in addition with a forage nutritional supplement of plant origin of Flavovir in a dose of 35 mg/kg, the second group – 1 day, and the third group the same doses (35 mg/kg) within 6 days. The basic rules of maintenance and care were in accordance with the data standards (Bettstetter, 2003:68). Throughout an experiment noted dynamics of body weight. The general condition was estimated at daily survey of animals. For the 7th days of rats hammered and carried out an intake of peripheral blood.

The blood of experimental animals was collected in a vacuum blood with anticoagulants, it is tenfold mixed for an exception of formation of microclots and brought to laboratory. To assess hematological parameters, a general blood test was performed on the automatic hematological analyzer Siemens ADVIA 2120 (Germany).

Used the following indicators: WBC – Leukocytes (absolute quantity), RBC – Erythrocytes (absolute quantity), HGB – Hemoglobin (concentration), HCT – Hematocrit (percent), MCV – the Average volume of erythrocytes, MCH – the Average content of hemoglobin in a separate erythrocyte, MCHC – Average concentration of hemoglobin in the eritrotsitarny weight, RDW – Width of distribution of erythrocytes, PLT – Platelets (absolute), MPV – the Average volume of platelets, % NEUTRO – Neutrophils (relative a stake.), NEUTRO abs – Neutrophils (absolute a stake.), % LYMPHO – Lymphocytes (relative a stake.), LYMPHO abs – Lymphocytes (absolute a stake.), MONO of % – Monocytes (relative a stake.), MONO abs – Monocytes (absolute a stake.), BASO of % – Basophiles (relative a stake.),

BASO abs – Basophiles (absolute quantity), EOS of % – Eosinophils (relative a stake.), EOS abs – Eosinophils (absolute quantity).

Statistical data processing was carried out with determination of average value, a mean square and standard deviation, statistical error of average and percent of distinctions. In determining the reliability of the difference between the indices of the compared groups, the reliability t-criterion was calculated, the value of P was determined from the Student's table, the changes were considered reliable at $p \leq 0,001$. All data have been calculated in the software package of MS Office Excel.

Results and Discussion

For studying nutritional supplement of plant origin of Flavovir in a dose of 35 mg/kg have been analysed hemocytogram of experimental animals (table 1).

According to table 1, at a dosage of the medicine «Flavovir» the total number of leukocytes in the second group statistically authentically increased in concentration of 35 mg/kg with $7,33 \pm 0,08 \times 10^9/l$ to $8,34 \pm 0,15 \times 10^9/l$, the total number of erythrocytes significantly didn't change, and concentration of hemoglobin remained within norm, reliable increase of level of the hematocrit to $46,65 \pm 1,27\%$ is noted statisticheski.

The average volume of an erythrocyte, average content of hemoglobin in a separate erythrocyte, average concentration of hemoglobin in erythrocyte weight, the settlement width of distribution of erythrocytes on volume, the total number and average volume of platelets remained within physiological norm. The percentage of neutrophils also statistically authentically decreased from $21,74 \pm 0,46\%$ to $17,10 \pm 0,21\%$. At the same time the percentage of lymphocytes has statistically authentically increased to $79,03 \pm 0,07\%$. Level of basophiles and quantity of eosinophils practically didn't change. Thus, analyzing hematologic indicators of experimental animals against the background of single reception nutritional supplement of a phyto-genesis "Flavovir" it is revealed what in a dosage of 35 mg/kg causes statistically reliable increase of total number of leukocytes for 15% and the hematocrit for 11%. It should be noted what against the background of statistically reliable decrease in level the polymorphonuclear of neutrophils, in turn the level of lymphocytes statistically increased for 94% that can demonstrate activation of a cellular link of immune system.

Table 1 – Hematologic indicators of rats against the background of a dosage Flavovir of 35 mg/kg

Indicators	International name	Control	1 day	6 days
Total number of leukocytes, $\times 10^9/l$	WBC	7,33 \pm 0,08	8,34 \pm 0,15*	11,69 \pm 0,28*
Total number of erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	RBC	6,99 \pm 0,24	7,02 \pm 0,32	9,27 \pm 0,27*
Concentration of hemoglobin, g/l	HGB	139,92 \pm 1,67	143,52 \pm 1,68	159,12 \pm 0,89*
Hematocrit indicator, %	HCT	41,95 \pm 1,76	46,65 \pm 1,27*	52,25 \pm 1,76*
Average volume of an erythrocyte, fl	MCV	68,25 \pm 0,34	69,07 \pm 0,37	68,97 \pm 0,68
The average content of hemoglobin in a separate erythrocyte, fl	MCH	18,48 \pm 0,17	18,85 \pm 0,20	19,29 \pm 0,18*
Average concentration of hemoglobin in erythrocytes weight, g/l	MCHC	298,91 \pm 3,38	299,21 \pm 2,91	299,71 \pm 1,23
Settlement width of distribution of erythrocytes on volume, %	RDW	13,39 \pm 0,24	13,69 \pm 0,18	13,93 \pm 0,17
Total number of platelets, $\times 10^9/l$	PLT	751,80 \pm 9,35	755,80 \pm 6,14	838,00 \pm 7,56*
Average volume of platelets, fl	MPV	6,64 \pm 0,18	6,69 \pm 0,12	7,16 \pm 0,12*
Percentage of neutrophils, %	NEUTRO %	21,74 \pm 0,46	17,10 \pm 0,21*	14,96 \pm 0,10*
Absolute quantity of neutrophils, $\times 10^9/l$	NEUTRO abs	0,55 \pm 0,01	0,43 \pm 0,01*	0,37 \pm 0,02*
Percentage of lymphocytes, %	LYMPHO %	40,70 \pm 0,46	79,03 \pm 0,07*	92,00 \pm 0,06*
Absolute quantity of lymphocytes, $\times 10^9/l$	LYMPHO abs	2,50 \pm 0,06	3,27 \pm 0,08*	4,48 \pm 0,06*
Percentage of monocytes, %	MONO%	28,05 \pm 0,34	29,79 \pm 0,55*	30,38 \pm 0,35*
Absolute quantity of monocytes, $\times 10^9/l$	MONO abs	3,56 \pm 0,27	4,16 \pm 0,33	4,04 \pm 0,26
Percentage of basophiles, %	BASO %	0,21 \pm 0,10	0,28 \pm 0,02	0,23 \pm 0,12
Absolute quantity of basophiles, $\times 10^9/l$	BASO abs	0,12 \pm 0,07	0,15 \pm 0,08	0,13 \pm 0,04
Percentage of eosinophils, %	EOS %	0,93 \pm 0,12	0,94 \pm 0,04	1,40 \pm 0,03*
Absolute quantity of eosinophils, $\times 10^9/l$	EOS abs	0,10 \pm 0,05	0,11 \pm 0,04	0,22 \pm 0,04

Note: * statistically authentically in relation to control ($P \leq 0,001$)

The analysis of the results presented in table 1 “Flavovir” of 35 mg/kg within 6 days reflects indicators of a hemotogram of experimental rats against the background of a dosage. Statistically reliable increase in total number of leukocytes with $7,33 \pm 0,08 \times 10^9/l$ to $11,69 \pm 0,28 \times 10^9/l$ was observed, the total number of erythrocytes increased to $9,27 \pm 0,27 \times 10^{12}/l$, hemoglobin up to $159,12 \pm 0,89$ g/l, hematocrit up to $52,25 \pm 1,76\%$. Erythrocyte coefficients significantly didn't change during all experiment, including the average volume of an erythrocyte, average content of hemoglobin in a separate erythrocyte, average concentration of hemoglobin in erythrocyte weight, the settlement width of distribution of erythrocytes on volume. Total number of platelets statistically authentically changed towards increase, but nevertheless remained within physiological norm.

On indicators of white blood it should be noted that the percentage of neutrophils statistically authentically decreased with $21,74 \pm 0,46 \times 10^9/l$ to $14,96 \pm 0,10 \times 10^9/l$. The maximum increase of lymphocytes to $92,00 \pm 0,06\%$ respectively is

noted. The percentage of basophiles significantly didn't change, but the level of eosinophils has statistically authentically increased from $0,93 \pm 0,12$ up to $1,59 \pm 0,25\%$, and in absolute values with $0,10 \pm 0,05 \times 10^9/l$ to $0,22 \pm 0,04 \times 10^9/l$ ($P \leq 0,001$).

Thus, in the third test group with drug application “Flavovir” at a concentration of 35 mg / kg of total leukocytes significantly increased by 60%, the percentage of neutrophils statistically reduced by 45%. There was increase in the percentage of eosinophils by 50%, a slight eosinophilia. Also, use of the drug leads to a relative increase of 33% red blood cells, hemoglobin up to $159,12 \pm 0,89$ g/l, hematocrit up to $52,25 \pm 1,76\%$ red blood counts in this case indicate better Pereni drug concentration in 35 mg/kg, as well as possibly the inclusion and the absence of compensatory mechanisms dehydration experimental animals.

The total number of platelets was growing, that may be due not only to the Primus product, but also with the physiological biological cycles in experimental animals. The maximum increase in

lymphocytes was observed 2.3 times. The presence of lymphocytes, may indicate the activation of the cellular system of the immune system, that is, the

immunostimulating property of the drug (Haitov, 2005:30; Petenkova, 2011:66; Ablajhanova, 2016:104).

Table 2 – Dynamics of live mass of animals at inclusion in a diet Flavovir nutritional supplement in a dose of 35 mg/kg, n=5 (M±m)

Indicators	Control	II experimental group (1 day)	III experimental group (6 days)
Before the experiment	223,40±4,32	225,60±4,32	224,40±4,32
After the experiment	228,80±4,79	231,40±4,22	233,20±4,87
Difference in weight in comparison with an initial state, %	+ 2%	+ 2,6%	+ 3,9%

One of the most important indicators of efficiency of nutritional supplement is her influence on intensity of growth. The data of Table 2 show that at the beginning of the experiment the rats had approximately the same mass, the difference between them was insignificant. The study found that the experimental rats looked healthy, had a good appetite, there were no deviations in clinical status and behavior.

In the third skilled Flavovir group has exerted positive impact on an organism of animals. So, use of medicine promoted her increase, at the end of the experimental period the mass of animals exceeded initial values for 3,9%.

Thus, addition in a diet of rats Flavovir nutritional supplement in a dose of 35 mg/kg doesn't make negative impact on the general state and health, positively affects intensity of their growth.

Conclusion

As a result of the conducted scientific researches the following conclusions have been drawn:

1. At single use (1 day) of medicine "Flavovir" in a dose of 35 mg/kg causes statistically reliable increase of total number of leukocytes to $8,34 \pm 0,15 \times 10^9/l$ and the hematocrit to $46,65 \pm 1,27\%$. Also use of medicine leads to statistically reduction contents the polymorphonuclear of neutrophils to $17,10 \pm 0,21\%$

and to hobby the maintenance of lymphocytes up to $79,03 \pm 0,07\%$.

2. At use of the medicine, "Flavovir" within 6 days stimulates growth of leukocytes by 60% ($P \leq 0,001$) in concentration of 35 mg/kg. Also use of medicine leads to relative increase of erythrocytes for 33%, hemoglobin up to $159,12 \pm 0,89$ g/l, hematocrit up to $52,25 \pm 1,76\%$. Against the background of statistically reliable ($P \leq 0,001$) decrease in level the polymorphonuclear of neutrophils, increase of lymphocytes on 2,3 times is noted. Level of platelets increases to $838,00 \pm 7,56 \times 10^9/l$ ($P \leq 0,001$) and is noted increase in percentage of eosinophils for 50% ($P \leq 0,001$) in comparison with control animals, an insignificant eosinophilia.

3. By results of experiences, inclusion in a diet of rats Flavovir nutritional supplement in a dose of 35 mg/kg of live weight doesn't make negative impact on the general state and health of rats, positively affects intensity of their growth, promotes increase in additional weights for 3,9 %.

Thus, as a result of the conducted researches, normative (reference) values for evaluation of extended hematological parameters of blood of outbred laboratory rats on the hematological analyzer Siemens ADVIA 2120 were obtained. And also according to experimental data, the presence of increasing lymphocytosis may indicate the activation of the cellular link of the immune system, that is, the immunostimulating property of drugs.

References

- Байдаулет И. О. Фактор риска для здоровья населения в напряженных экологических условиях //Гигиена и санитария, – 2013. – №6. – С. 64-69.
- Климов В.В., Кологривова Е.Н., Черевенко Н.А. Иммунная система и основные формы иммунопатологии. – Ростов-на-Дону: Феникс. – 2006. – 230 с.
- Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем. – Новосибирск: Наука. – 1991. – 450 с.
- Пастушенков Л.В., Лесиевская Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии. – СПб, – 1995. – 340 с.

- Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения //Иммунология. – 2003. – Том. 24. – № 4. – С. 196-203.
- Авдеева Е. В., Куркин В. А. Иммуномодулирующие фитопрепараты: стимулы и предложения //Ремедиум. – 2007. – № 3. – С. 26-28.
- Тузанкина И.А. К вопросу о диагностике иммунопатологии //Медицинская иммунология. – 2010. – Том. 12. – № 6. – С. 485-496.
- Jieldanjwski I. Immunostimulatory drugs ana endogenous spleen colonies (CFCS) //Arch. Immunol. – 1983. – № 5. – P. 349-352.
- Hoffman M.K., Watson J. Helper T cell replacing factors, secreted by thymus-derived cells and macrophages: cellular requirements for B cell activation and syngenic properties //J. Immunol. – 1989. – Vol. 122. – № 4. – P. 1371-1375.
- Nores M. M., Nores M. M., Courreges M. C. Immunomodulatory activities of Cedrela lilloi and Trichilia elegans aqueous leaf extracts //J.Ethnopharmacol. – 1997. – Vol. 55. – № 2. – P. 99-106.
- Sanz J. M., Escribano J.S., Martin E.R., Martin A.P. Primary and secondary immunodeficiencies //Medicine. – 2009. – Vol. 10. – № 28. – P. 1909-1920.
- Shivaprasad H. N. Preliminary immunomodulatory activities of the aqueous extract of Terminaba chebula //Pharm. Biol. – 2006. – Vol. 44. – № 1. – P. 32-34.
- Есимова И. Е., Новицкий В. В., Уразова О. И. Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких: роль наружного исчисления иммунологической реактивности организма //Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 4. – С. 93-98.
- Саблин О. А., Михайлов Н. В., Юрин М. В. и др. Первичная резистентность Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 8. – С. 18-23.
- Черешнев К. В. Иммунология: учебник для вузов, – Москва: Центр стратегического партнерства. – 2014. – 360 с.
- Jiang W., Liu Y., Zheng H., [et al.] Immune regulation of avian influenza vaccine in hens using Hypericum perforatum L. methanol extraction //Plant Omics Journal. – 2012. – Vol. 5 (1). – P. 40-45.
- Хобракова В. Б. Растительные иммуномодуляторы в коррекции иммунодефицитов //Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 324-325.
- Haring M., Vestergaard G., Brugger K., Rachel R., Garrett R.A., Prangishvili D. Structure and genome organization of AFV2, a novel archaeal lipothrixvirus with unusual terminal and core structures // J. Bacteriol. – 2005. -Vol. 187. – P. 3855-3858.
- White B.T. Effects of temperature stress son grow the performance and bacon quality in grow-finish pigs house dattwo densities //Journal of Animal Science. – 2008. -Vol.86. – №.8. – P. 1789-1798.
- Geha R. S., Notarangelo L. D., Casanova J. L. [et all.] Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee //J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120. – № 7. – P. 776 – 794.
- Spalatin J., Hanson R.P., Beard P.D. The haemagglutination-elution pattern as a marker in characterizing Newcastle disease virus //Avian Dis. – 1970. – Vol. 14. – №.5. – P. 542-549.
- Duran A.E., Muniesa M., Mendez X., Valero F., Lucena F., Jofre J. Removal and inactivation of indicator bacteriophages in fresh waters //Journal of Applied Microbiology. – 2002. – Vol. 92. – P. 338-347.
- Bettstetter M., Peng X., Garrett R.A., Prangishvili D. AFV1, a novel virus infecting hyperthermophilic archaea of the genus Acidianus //Virology. – 2003. – Vol. 315. – P. 68-79.
- Хайтов Р. М. Современные иммуномодуляторы: классификация, механизм действия //Российский аллергологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 30-35.
- Petenkova A.A., Kovalenko R.I., Tsoy E.M. Influence of nitrogen-containing xenobiotics on migratory activity of leukocytes induced by catecholamines //International Journal on Immunohabilitation. -2011. – Vol. 13(1). – № 9. – P. 66-69.
- Аблаханова Н.Т., Тусупбекова Г.А., Аблаханова Нурзат. Гематологические показатели крови у животных при действии иммуностимулирующего препарата “СAPANOKC-ИММУНО+”//Евразийский союз ученых. – 2016. – Том 23. – № 3. – С. 104-106.

References

- Abramov V.V. (1991) Integraciya immunoj i nervnoj sistemy [Integration of immune and nervous system]. Novosibirsk: Nauka, 450 p.
- Ablajhanova N.T., Tusupbekova G.A., Ablajhanova Nurzat (2016) Gematologicheskie pokazateli krovi u zhivotnyh pri dejstvii immunostimuliruyushchego preparata «Sapanoks-immuno+» [Hematologic indicators of blood at animals at effect of Sapanoks-immuno + immunoperformance-enhancing drug]. Evrazijskij soyuz uchenyh, vol. 23, no 3, pp. 104-106.
- Avdeeva E. V., Kurkin V. A. (2007) Immunomoduliruyushchie fitopreparaty: spros i predlozheniya [Immunomodulatory phyto-medicines: demand and offers]. Remedium, no 3, pp. 26-28.
- Bajdaulet I. O. (2013) Faktory riska dlya zdorov'ya naseleniya v napryazhennyh ehkologicheskikh usloviyah zagryazneniya [Risk factors for health of the population in intense ecological conditions of pollution]. Gigiena i sanitariya, no 6, pp.64-69.
- Bettstetter M., Peng X., Garrett R.A., Prangishvili D. (2003) AFV1, a novel virus infecting hyperthermophilic archaea of the genus Acidianus. Virology, vol. 315, pp. 68-79.
- Chereshnev K. V. (2014) Immunologiya: uchebnik dlya vuzov [Immunology: the textbook for higher education institutions], Moskva: Centr strategicheskogo partnerstva, 360 p.

- Duran A.E., Muniesa M., Mendez X., Valero F., Lucena F., Jofre J. (2002) Removal and inactivation of indicator bacteriophages in fresh waters. *Journal of Applied Microbiology*, vol. 92, pp. 338-347.
- Esimova I. E., Novickij V. V., Urazova O. I. (2012) Prichiny disregulyacii immunnogo otveta pri tuberkuleze legkih: rol' narushenij iskhodnogo sostoyaniya immunologicheskoy reaktivnosti organizma [The reasons of a dysregulation of the immune answer at tuberculosis of lungs: role of violations of an initial condition of immunological reactivity of an organism]. *Byulleten' sibirskoj mediciny*, no 4, pp. 93-98.
- Geha R. S., Notarangelo L. D., Casanova J. L. [et al.] (2007) Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 120, no 7, pp. 776 – 794.
- Haitov R.M., Pinegin B.V. (2003) Sovremennye immunomodulyatory: osnovnye principy ih primeneniya [Modern immunomodulators: basic principles of their application]. *Immunologiya*, vol. 24, no 4, pp. 196-203.
- Haitov R. M. (2005) Sovremennye immunomodulyatory: klassifikaciya, mekhanizm dejstviya [Modern immunomodulators: classification, action mechanism]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*, no 4, pp. 30-35.
- Haring M., Vestergaard G., Brugger K., Rachel R., Garrett R.A., Prangishvili D. (2005) Structure and genome organization of AFV2, a novel archaeal lipothrixvirus with unusual terminal and core structures. *J. Bacteriol.*, vol. 187, pp. 3855-3858.
- Hobrakova V. B. (2008) Rastitel'nye immunomodulyatory v korrekcii immunodeficitov [Vegetable immunomodulators in correction of immunodeficiencies]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*, no 1, pp. 324-325.
- Hoffman M.K., Watson J. (1989) Helper T cell replacing factors, secreted by thymus-derived cells and macrophages: cellular requirements for B cell activation and syngenic properties. *J. Immunol.*, vol. 122, no 4, pp. 1371-1375.
- Jiang W., Liu Y., Zheng H., [et al] (2012) Immune regulation of avian influenza vaccine in hens using *Hypericum perforatum* L. methanol extraction. *Plant Omics Journal*. vol. 5 (1), pp. 40-45.
- Jieldanjski I. (1983) Immunostimulatory drugs ana endogenous spleen colonies (CFCS). *Arch. Immunol.*, no 5, pp. 349-352.
- Klimov V.V., Kologrivova E.N., Cherevenko N.A. (2006), Immunnaya sistema i osnovnye formy immunopatologii [Immune system and main forms of an immunopathology]. Rostov-na-Donu: Feniks, 230 p.
- Nores M.M., Nores M.M., Courreges M.C. (1997) Immunomodulatory activities of *Cedrela lilloi* and *Trichilia elegans* aqueous leaf extracts. *J.Ethnopharmacol.*, vol. 55, no 2. pp. 99-106.
- Pastushenkov L.V., Lesiovskaya E.E. (1995) Farmakoterapiya s osnovami fitoterapii [Pharmacotherapy with phytotherapy bases]. SPB, 340 p.
- Petenkova A.A., Kovalenko R.I., Tsoy E.M. (2011) Influence of nitrogen-containing xenobiotics on migratory activity of leukocytes induced by catecholamines. *International Journal on Immunohabilitation*, vol. 13(1), no 9, pp. 66-69.
- Sablin O. A., Mihajlov N. V., Yurin M. V. et al. (2012) Pervichnaya rezistentnost' *Helicobacter pylori* k antibiotikam [Primary resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, no 8, pp.18-23.
- Sanz J.M., Escibano J.S., Martin E.R., Martin A.P. (2009) Primary and secondary immunodeficiencies. *Medicine*, – vol. 10, no 28. pp. 1909-1920.
- Spalatin J., Hanson R.P., Beard P.D. (1970) The haemagglutination-elution pattern as a marker in characterizing Newcastle disease virus. *Avian Dis.*, vol. 14, no 5, pp. 542-549.
- Shivaprasad H. N. (2006) Preliminary immunomodulatory activities of the aqueous extract of *Terminaba chebula*. *Pharm. Biol.*, vol. 44, no 1. pp. 32-34.
- Tuzankina I. A. (2010) K voprosu diagnostiki immunopatologii [To a question of diagnostics of an immunopathology]. *Medicinskaya immunologiya*, vol. 12, no 6, pp. 485-496.
- White B.T. (2008) Effects of temperature stress son grow the performance and bacon quality in grow-finish pigs house dattwo densities. *Journal of Animal Science*, vol.86, no.8. pp. 1789-1798.

**Абекова А.О.¹, Кенжебекова Р.Т.², Абрамова Ж.С.²,
Исламов Р.А.³, Нерсесян А.К.⁴, Ильин А.И.⁵**

¹PhD-докторант Казахского национального университета имени аль-Фараби,
Казахстан, г. Алматы, e-mail: asima_ashma@mail.ru

²младший научный сотрудник,

³кандидат биологических наук, начальник отдела, e-mail: renat-biochem@mail.ru

⁴доктор биологических наук, PhD, профессор, Институт исследований рака
Медицинского университета Вены, Австрия, г. Вена, e-mail: anersesyan@yahoo.com

⁵доктор химических наук, председатель правления

^{2,3,5}АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», Казахстан, г. Алматы

**РАЗРАБОТКА АЛЬТЕРНАТИВНОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ
МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ИОДА *IN VITRO***

Развитие альтернативных методов в токсикологическом тестировании является актуальным по нескольким причинам: а) возможность протестировать большое количество веществ за сравнительно небольшой отрезок времени и в одинаковых условиях; б) наличие разнообразных моделей *in vitro*; в) снижение стоимости исследований за счёт замены лабораторных животных моделями *in vitro*. Одним из результатов этой работы становится гуманизация токсикологических исследований через уменьшение количества лабораторных животных, используемых в эксперименте. В связи с этим разработка метода оценки местнораздражающего действия некоторых веществ, обладающих заведомо коррозионным действием на слизистые оболочки, будет полезной, особенно для таких веществ, как иод и его комплексы с биоорганическими лигандами.

Целью данной работы являлась оценка возможности использования клеточной линии MDCK в качестве *in vitro* модели для изучения раздражающего действия новых координационных соединений иода (КС-143, КС-144, КС-145) с использованием МТТ-теста. Референсным веществом было лекарственное средство иод повидон (ПВП-иод), натриевая соль лаурилсерной кислоты (ЛСН) использовалась как хорошо изученное и рекомендованное для токсикологических исследований *in vitro* контрольное вещество.

В данной работе было показано, что ПВП-иод, ЛСН, КС-143, КС-144 и КС-145 показывают классическую дозозависимую цитотоксичность в отношении клеток MDCK. Цитотоксическая концентрация (ЦТК₅₀) для ПВП-иода достоверно ниже по сравнению с ЦТК₅₀ для КС. При этом цитотоксическое действие КС на MDCK не зависит от времени инкубации, от 3 до 72 часов.

Практическое значение работы заключается в том, что клеточную линию MDCK можно предложить в качестве альтернативной модели в скрининговых исследованиях местнораздражающего действия новых КС соединений иода.

Ключевые слова: альтернативный метод, MDCK, модель эпителиальных клеток *in vitro*, координационное соединение иода.

Abekova A.O.¹, Kenzhebekova R.T.², Abramova Zh.S.²,
Islamov R.A.³, Nersesyan A.K.⁴, Ilin A.I.⁵

¹PhD-student, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: asima_ashma@mail.ru

²junior scientific researcher, Kazakhstan, Almaty

³candidate of biological sciences, head of preclinical department, e-mail: renat-biochem@mail.ru

⁴doctor of biological sciences, PhD, professor, Institute of cancer research,
Medical University of Vienna, Austria, Vienna, e-mail: anersesyan@yahoo.com

⁵doctor of chemical sciences, chairman of the board

^{2,3,5}JSC «Scientific Center for Anti-Infectious Drugs», Kazakhstan, Almaty

Development of alternative method for studying the local irritant effect of coordinated compounds of iodine *in vitro*

The development of alternative methods in toxicological testing is relevant for several reasons: a) the ability to test a large number of substances in a relatively short time and under the same conditions; b) the presence of a variety of models *in vitro*; c) cost-effective for the research by replacing laboratory animals with *in vitro* models. One of the results of this work is the humanization of toxicological studies by reducing the number of laboratory animals used in the experiment. According to this, the development of a method for assessing the local irritant effect of certain substances that has well-known corrosive effect on the mucous membranes will be useful, especially for substances such as iodine and its complexes with bioorganic ligands.

The purpose of this work was to evaluate the possibility of using the MDCK cell line as an *in vitro* model for studying the irritant effect of new iodine coordinated compounds (CC-143, CC-144, CC-145) using the MTT test. The reference substance was povidone iodine (PVP-iodine), the sodium lauryl sulfate (SLS) was used as a well-studied control substance and recommended for toxicological studies *in vitro*.

It has been shown that PVP-iodine, SLS, CC-143, CC-144 and CC-145 demonstrate classical dose-dependent cytotoxicity against MDCK cell line. The cytotoxic concentration (CC₅₀) for PVP-iodine is significantly lower in comparison with the CC₅₀ for coordinated compounds. Moreover, the cytotoxic effect of CC on MDCK does not depend on the incubation time, from 3 to 72 hours.

The practical significance of the work lies in the fact that the MDCK cell line can be offered as an alternative model in screening studies of the local irritant effect of new CC iodine compounds.

Key words: alternative method, MDCK, model of epithelial cells *in vitro*, coordinated compound of iodine.

Абекова А.О.¹, Кенжебекова Р.Т.², Абрамова Ж.С.²,
Исламов Р.А.³, Нерсесян А.К.⁴, Ильин А.И.⁵

¹PhD-докторант, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,
Қазақстан, Алматы қ., e-mail: asima_ashma@mail.ru

²кіші ғылыми қызметкері,

³биология ғылымдарының кандидаты, бөлім басшысы, e-mail: renat-biochem@mail.ru

⁴биология ғылымдарының докторы, PhD, профессор, Медициналық университетінің
онкологиялық зерттеулер институты, Австрия, Вена қ., e-mail: anersesyan@yahoo.com

⁵химия ғылымдарының докторы, басқарма төрағасы

^{2,3,5}АҚ «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы», Қазақстан, Алматы қ.

Йодтың координациялық қосылыстарын *in vitro* жергілікті тітіркендіргіш әсерін зерттеудің балама әдістерін дамыту

Токсикологиялық тестілеуге баламалы әдістерін әзірлеу бірнеше себептер бойынша өзекті болып табылады: а) уақыт және бірдей жағдайында салыстырмалы түрде қысқа мерзім ішінде заттардың үлкен санын тексеру қабілеті; ә) *in vitro* түрлі моделдерінің болуы; в) *in vitro* моделдерімен зертханалық жануарларды ауыстыру арқылы зерттеулердің құнын төмендету. Осы жұмыстың нәтижелерінің бірі экспериментте пайдаланылатын зертханалық жануарлардың санын азайту арқылы токсикологиялық зерттеулерді гуманизациялау болып табылады. Осыған орай, шырышты қабаттарға белгілі коррозиялық әсерін бағалау әдісін әзірлеу пайдалы болады, әсіресе йод және оның комплекстерінің биоорганикалық лигандтары бар заттарына.

Бұл жұмыстың мақсаты МТТ-тестін пайдалана отырып, жаңа йодтың координациялық қосылыстардың (КҚ-143, КҚ-144, КҚ-145) тітіркендіргіш әсерін зерттеу үшін *in vitro* моделі ретінде MDCK жасушалық сызығын пайдалану мүмкіндігін бағалау болды. Референтті зат ретінде йод повидон (ПВП-йод) дәрілік заты болды, ал лаурилсульфат қышқылының натрий тұзы (ЛСК) *in vitro* бақылау затының токсикологиялық зерттеулер үшін жақсы зерттелген және ұсынылған зат ретінде пайдаланылды.

Осы мақалада ПВП-йод, ЛСК, КҚ-143, КҚ-144 және КҚ-145 MDCK клеткаларына классикалық дозаға тәуелді цитотоксикалық әсерін көрсетті. ПВП-йод цитотоксикалық концентрациясы

(ЦТК₅₀) КК ЦТК₅₀ салыстырғанда айтарлықтай төмен. Сонымен қатар КК цитотоксикалық әсері инкубация уақытына байланысты емес, 3-тен 72 сағатқа дейін.

Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы – MDCK жасушаларын баламалы модель ретінде жаңа йод КК-ның жергілікті тітіркендіргіш әсерін скринингтік зерттеулерде балама үлгі ретінде ұсынуға болады.

Түйін сөздер: баламалы әдіс, MDCK, *in vitro* эпителий жасушаларының моделі, йод координациялық қосылысы.

Введение

Перед современной наукой все более остро встают проблемы этического, рационального и экономного использования лабораторных животных, особенно в области доклинических исследований лекарственных препаратов, чем, в частности, объясняется стремительное развитие альтернативных методов исследований за последние 20 лет (Cinelli, 1991: 52). Классические методы доклинических исследований подразумевают применение большого числа лабораторных животных для оценки токсического действия химических соединений (Majda, 1973: 322). Однако исследования *in vivo* являются дорогостоящими и трудоемкими, что является одной из проблем при поиске путей интенсификации исследований и снижения их себестоимости. Поэтому логическим решением сложившейся проблемы служит применение доклинических тестов на простых биологических моделях *in vitro*.

Другим стимулирующим фактором развития и применения альтернативных методов послужил запрет на проведение испытаний на лабораторных животных в Европе. Седьмая поправка к директиве Евросоюза ЕЭС 76/768/ЕЕС (Cosmetics Directive) ввела положение по гуманному отношению к испытаниям на теплокровных животных.

Всемирная организация здравоохранения, международное медико-биологическое общество не только рекомендуют, но и поддерживают разработку и использование альтернативных моделей и методов в токсикологии (Завьялов, 1998: 279).

По правилам нового Европейского законодательства, которое вступило в силу в 2007 году, тестирование в условиях *in vitro* включены в перечень обязательных методов оценки потенциальной опасности химических веществ для здоровья человека и окружающей среды (Cinelli, 1991: 52).

Альтернативные токсикологические методы дают возможность:

- уменьшить (*reduce*) количество животных необходимых для тестов,

- усовершенствовать (*refine*) токсикологические процедуры, делая их менее болезненными или стрессовыми для лабораторных животных, или

- полностью заменить (*replace*) эксперименты на животных методами *in vitro*, *ex vivo* или *in silico*.

Эти принципы «трех R» были сформулированы в 1959 году в труде «The Principles of Humane Experimental Techniques» (Russell, 1959: 238).

Если сравнивать токсикологические методы, проводимые на животных, с исследованиями на культурах клеток, можно выделить ряд преимуществ клеточных культур: возможность проводить эксперименты с малым количеством вещества в скрининговых испытаниях; тесты на культуре клеток позволяют более точно воздействовать на мишень и четко проследить зависимости «доза-эффект» и «структура-активность»; высокая технологичность процесса исследований, что позволяет проводить скрининг одновременно нескольких исследуемых веществ (Ekwall, 1999: 340).

Поэтому на сегодняшний день разработано множество *in vitro* моделей, заменяющих испытания *in vivo*: срезы тканей (Трахтенберг I.M., 2008: 272), изолированные органы (глаз цыпленка), культуры клеток, имитирующие ткани (эмбриональные фибробласты, кератиноциты человека, кролика и крысы), и даже специализированные коммерческие модели (EpiSkin, SkinEthic, EpiDerm), являющиеся трехмерными моделями кожи человека (Wilson, 2015: 33; Hoffmann, 2006: 179).

Однако большинство *in vitro* моделей предназначено для оценки кожного раздражающего действия исследуемых веществ, хотя при оральном их приеме под воздействием оказываются, в первую очередь, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, представленные однослойным эпителием, которые могут быть подвергнуты весьма болезненному коррозионному разрушению (Contini, 2013: 3920). Большинство *in vitro* моделей, имитирующих слизистую ткань ЖКТ, представлены иммортализованными

ми опухолевыми клеточными линиями, которые, вследствие своего происхождения, имеют собственные анатомические и биохимические особенности и ограничены в использовании. В свою очередь культура первичных клеток ЖКТ, вследствие ограниченной жизнеспособности, так же не подходит для подобных исследований. (Gordon, 2015: 341).

Вопрос касательно повреждающего действия на слизистые оболочки и эпителий ЖКТ остро стоит при использовании лекарственных препаратов на основе комплексов иода, которые обладают цитотоксическим свойством, однако применяются в диагностических целях, в лечении мукозитов, сопровождающих противоопухолевую терапию и т.д. (Tsurumaru, 2010: 2; Kanagalingam, 2017: 341).

Комплексные соединения иода (КС) вызывают растущий интерес, благодаря расширению диапазона применения и наличию особой пространственной конфигурации молекул. В работах Юлдашевой Г.А. и др. установлено, что КС (патент РК №20129000 (Ilin, 2014)) внутри декстриновой спирали содержат три активных центра: молекулярный иод, координированный полипептидом и галогенидом лития; трийодид и галогениды лития. Показано, что КС способны образовывать комплексы с азотистыми основаниями и фосфатной группой ДНК клеток. Эти комплексы ингибируют активный центр топоизомеразы I через воздействие на аминокислотные остатки аргинина и тирозина (Yuldasheva, 2016: 76).

Поэтому исследование повреждающего действия иодсодержащих веществ на клетки слизистых оболочек и поиск альтернативных методов для этих целей остаются актуальными.

В данной работе в качестве альтернативной модели использовалась нормальная клеточная линия MDCK, имеющая эпителиальные маркеры и способность образовывать монослой с плотными соединениями, подобный клеткам эпителия желудочно-кишечного тракта. Клеточная линия MDCK была получена от взрослой собаки породы кокер-спаниель (Madin, 1958: 575). MDCK использовалась с начала 1960-х годов преимущественно для вирусологических исследований, и к 1966 году была полностью охарактеризована (Gaush, 1966: 933). Она остается одной из самых изученных поляризованных клеточных линий, по-прежнему очень напоминающих эпителии с точки зрения морфологии и регуляции роста после почти 20 лет культивирования *in vitro* (Taub, 1979: 554; Taub, 1981: 65).

Целью данной работы являлась оценка возможности использования клеточной линии MDCK для изучения раздражающего действия новых координационных соединений иода с использованием МТТ-теста.

Материалы и методы исследования

1 Клетки и реагенты

В качестве объекта исследования в работе использовалась культура эпителиальных клеток почки собаки MDCK (Лаборатория Клеточной биотехнологии, Россия). Клеточную культуру поддерживали в среде RPMI-1640 с L-глутамином (Sigma, США) и раствором антимикробных и антигрибковых препаратов (10000 Ед пенициллина и 10 мг стрептомицина, на 1 мл) (Sigma, США), дополненной 10% инактивированной фетальной бычьей сывороткой (Sigma, США). Клетки инкубировали при 37°C и 5%-ном содержании CO₂ в атмосфере. Для пересева клеточной линии использовали однократный сбалансированный солевой раствор Хэнкса (Sigma, США) и стерильный 0,25% раствор Trypsin-EDTA (Sigma, США). Жизнеспособность клеток оценивали при помощи включения трипанового синего (Sigma, США). В эксперименте использовали клеточную культуру с процентом жизнеспособных клеток больше 90 %.

2 Исследуемые вещества

Исследуемые вещества – координационные соединения (КС) или аддукты молекулярного иода с полипептидами, α-декстрином и галогенидами калия и лития. В данной работе изучались три координационных соединения различного состава (КС-143, КС-144, КС-145), синтезированные по методу описанного в патенте РК №20129000 (Ilin, 2014).

В качестве положительного контроля использовали натриевую соль лаурилсерной кислоты (ЛСН) (AppliChem, Германия) и референсного вещества – иод повидон (ПВП-иод) (DOSFARM, Казахстан). ЛСН является анионным поверхностно-активным веществом. По рекомендациям OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) ЛСН рекомендован в качестве контрольного цитотоксического вещества для оценки токсического действия веществ и валидации методов (OECD, 2013). ПВП-иод использовался в качестве иодсодержащего референсного вещества (Fukuda, 2003: 66).

3 Анализ пролиферации клеток

Клетки рассевали на 96-луночные плашки (BRAND plates, Германия) в концентрации 3x10⁴

клеток на 1 ячейку. Плашки культивировали в термостате при 37,0 °С, 5 % CO₂. Из лунок планшета через 24 часа инкубации удаляли ростовую среду, и вносили по 200 мкл среды, содержащей различные концентрации исследуемых веществ (диапазон концентрации для КС – от 13 мкг/мл до 7,8 мг/мл, для ПВП-иода – от 6,4 мкг/мл до 5 мг/мл, и для ЛСН – от 2,0 нг/мл до 12,5 мг/мл). В лунки с отрицательным контролем вносили по 200 мкл питательной среды без добавления веществ.

Влияние комплексов LiCl(I)- α -I₂-декстрин КС на жизнеспособность клеток определяли с помощью анализа поглощения клетками 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) (Sigma, США). Определение жизнеспособности клеток методом МТТ основано на измерении активности клеточной митохондриальной дегидрогеназы (Mosmann T., 1983: 55-60). Метод обнаруживает живые клетки, и генерируемый сигнал зависит от степени их активации. Поэтому этот метод использовался для оценки раздражающего действия веществ.

Местно-раздражающее действие веществ оценивали по истечению определенного времени воздействия (через 3, 6, 12, 24, 48 и 72 ч). После 3 – 72 часового воздействия исследуемыми препаратами в каждую лунку вносили по 20 мкл МТТ-реагента (Sigma, США) (5 мг/мл) и инкубировали еще 4 часа при 37° С. Для растворения формазана в каждую лунку добавляли по 100 мкл диметисульфоксида (DMSO) (Sigma, США).

Фотометрическое измерение оптической плотности растворенного формазана производили на микропланшетном ридере Sunrise RC.4 (Tecan, Австрия) при длине волны основного фильтра – 540 нм и референтной волне – 620 нм. Концентрацию препарата, уменьшающую значение оптической плотности на 50% по сравнению с контролем клеток, принимали за 50 % цитотоксическую концентрацию (ЦТК₅₀).

4 Математические и статистические методы.

Для проверки зависимости ЦТК₅₀ от времени инкубации использовали регрессионный анализ. Все исследования проводили в трех повторностях. Достоверность различий между экспериментальными данными оценивали при помощи критерия Стьюдента при уровне достоверности $p < 0,05$. Статистические расчеты были проведены в программе GraphPad Prism v6 (GraphPad software, La Jolla, California).

Результаты исследования и их обсуждения

В таблице 1 представлены концентрации КС-143, КС-144, КС-145, ПВП-иод и ЛСН приводящие к 50% гибели клеток MDCK, среднее значение ЦТК₅₀ для всех интервалов инкубации и коэффициент детерминации r^2 или квадрат коэффициента корреляции, позволяющий оценить качество уравнения регрессии (ЦТК₅₀ на время). Графики линейной регрессии для КС-143, КС-144, КС-145, ЛСН и ПВП-иода показаны на рисунке 1.

Таблица 1 – ЦТК₅₀ (мг/мл) для исследуемых веществ и коэффициенты детерминации r^2 линейной регрессии (концентрация на время) на клеточной линии MDCK

Вещество	Время воздействия исследуемых веществ, ч						Ср. Знач. ЦТК ₅₀	r^2
	3	6	12	24	48	72		
КС-143	0,50 ± 0,13	0,39 ± 0,10	0,49 ± 0,10	0,51 ± 0,16	0,42 ± 0,05	0,41 ± 0,13	0,45 ± 0,11	0,196
КС-144	0,52 ± 0,20	0,45 ± 0,10	0,53 ± 0,16	0,56 ± 0,06	0,50 ± 0,15	0,37 ± 0,07	0,49 ± 0,12	0,396
КС-145	0,41 ± 0,09	0,45 ± 0,13	0,45 ± 0,10	0,40 ± 0,10	0,44 ± 0,12	0,38 ± 0,15	0,42 ± 0,12	0,295
ПВП-иод	0,20 ± 0,05	0,25 ± 0,04	0,21 ± 0,05	0,22 ± 0,04	0,16 ± 0,11	0,17 ± 0,09	0,20 ± 0,06*	0,603
ЛСН	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,02	0,01 ± 0,02	0,01 ± 0,02	0,02 ± 0,02	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,01*	0,142

Примечание: * $p < 0,05$ против КС-143-145

Новые КС иода (КС-143, КС-144 и КС-145) характеризуются более низкой цитотоксической активностью в отношении клеток MDCK, чем ПВП-иод. Эти результаты доказывают зависимость токсичности соединений иода от природы

координирующих лигандов (Wutzler P., 2002: 92; Noda Y., 2009: 88).

Кроме того, клетки MDCK оказались более чувствительными к ПВП-иоду, чем, например, фибробласты мышей (Müller, 2008: 1283)

или клетки нейробластомы человека SH-SY5Y (Doan, 2012: 135), для которых значения ЦТК₅₀ составили, 4,75 и 1,1 мг/мл, соответственно.

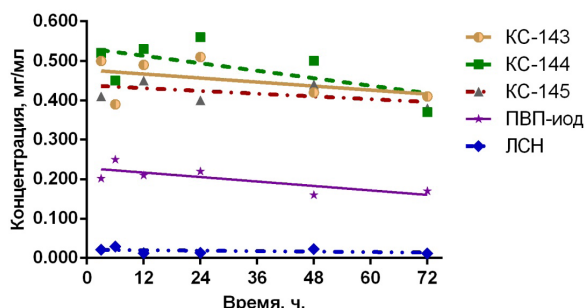


Рисунок 1 – Линейная регрессия ЦТК₅₀ на время для KC-143, KC-144, KC-145, ПВП-иод и ЛСН

Контрольное вещество ЛСН характеризуется достаточно постоянной высокой цитотоксичностью в интервале 3 – 72 часа (Rusanov, 2017: 134).

Рассчитанные коэффициенты детерминации показывают отсутствие корреляции между временем воздействия и ЦТК₅₀ для КС и ЛСН ($r^2 < 0,5$) и слабую зависимость для ПВП-иода ($r^2 = 0,603$) (Kataoka, 2006: 635), что указывает на возможность использования любого временного интервала для оценки раздражающего действия КС иода.

Исходя из полученных результатов, в дальнейшем цитотоксичность КС изучали после 24 ч инкубирования. На рисунке 2 представлены кривые зависимости «доза-эффект» для КС-143,

КС-144, КС-145 и ПВП-иод в логарифмическом масштабе после 24 ч воздействия на клетки MDCK.

Log-кривые «доза – эффект» для КС-143, КС-144, КС-145 и ПВП-иод характеризуются классической сигмоидальной формой.

После определения ЦТК₅₀ для КС был проведен морфологический анализ клеточной культуры после 24-х часового воздействия веществами, негативным контролем служили клетки без воздействия (рисунок 3).

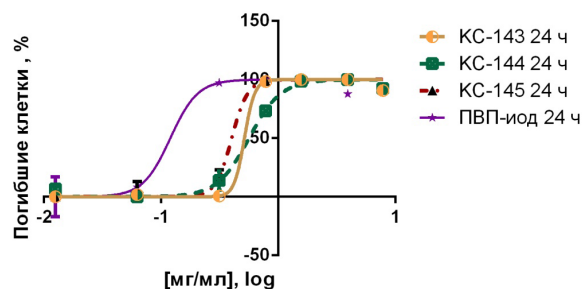


Рисунок 2 – Log кривая «доза – эффект» для КС-143, КС-144, КС-145 и ПВП-иод на культуре MDCK

После 24 часов воздействия КС наблюдались: нарушение клеточной мембраны, переход к компактной округлой структуре и потеря адгезивной способности (разрушение монослоя показано стрелками, рисунок 3Б). Встречающиеся некротические клетки свидетельствует о наличии прямого цитотоксического действия КС на клетки MDCK в исследованных концентрациях.

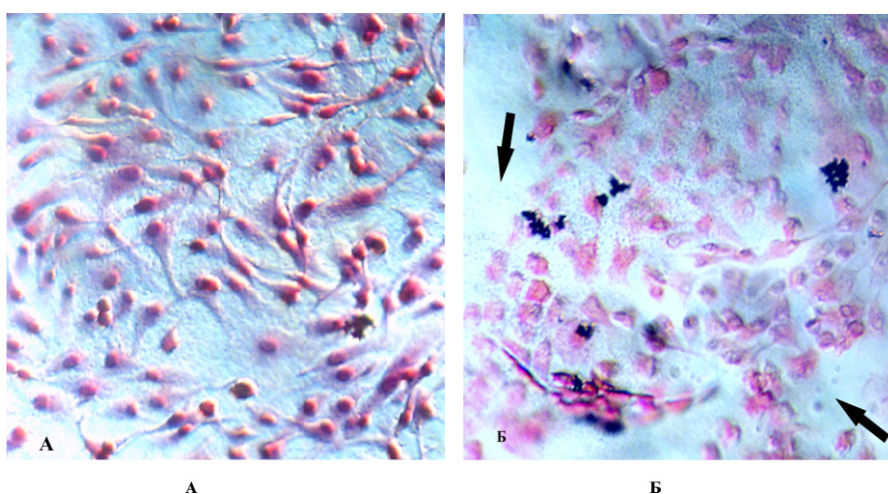


Рисунок 3 – Микрофотографии клеточной культуры MDCK.

А – без воздействия, Б – после 24 ч. воздействия КС 0,2 мг/мл (окраска: по Романовскому – Гимзе), увеличение: 10x10

Заключение

В исследовании было показано, что цитотоксическое действие КС иода на клетки MDCK не зависит от продолжительности воздействия. ПВП-иод вдвое токсичнее, чем КС-143, 144 и 145. Воздействие КС в ЦТК₅₀ на линию MDCK вызывает клеточную гибель, что может трактоваться как коррозионное действие. Учитывая та-

кие свойства культуры клеток MDCK, как: 1) однородность популяции с эпителиальной формой, 2) возможность выращивать в значительных количествах, 3) близкая морфология к эпителию ЖКТ и 4) возможность оценить прямое повреждающее действие КС на клетки; предлагаемая модель может быть альтернативным скрининговым методом для изучения раздражающего (коррозийного) действия новых соединений.

Литература

- Cinelli S., Falezza A., Meli C. [et al.] Alternative methods in toxicology tests: in vitro toxicity // *Cytotechnology*. – 1991. – Vol. 5, No 1. – P. 51-54 (European Commission-Enterprise and Industry-REACH – Overview-FAG. Web page: http://eu.europa.eu/enterprise/reach/fag_en.htm).
- Majda A., Chuscielska K. Estimation of damaging effects of chemicals on the mucous membrane rabbit eyes // *Medicine Pracy*, XXIV, – 1973. – Vol. 3. – P. 321-336.
- ЕЭС 76/768/ЕЕС (Cosmetics Directive) Directive 2003/15/EC of 27 February 2003 is the 7th amendment to the law.
- Завьялов Н.В., Червонская Г.П., Панкратова Г.П. и др. Ускоренное изучение цитотоксического действия в экспресс-тестах in vitro // Сб. тезисов докл. 1-го съезда токсикологов. – 1998. – Москва. – С. 279.
- Russell W.M.S., Burch R.L. The Principles of Humane Experimental Techniques // Methuen and Co., London, UK, – 1950. – P. 238.
- Ekwall B., Clemedson C., Ekwall B. [et al.] EDIT: a new international multicentre programme to develop and evaluate batteries of in vitro tests for acute and chronic systemic toxicity // – 1999. – Vol. 27. – P. 339-349.
- Трахтенберг І.М., Коваленко В.М., Кокшарьова Н.В., Жмінко П.Г. Альтернативні методи і тест-системи. Лікарська токсикологія // АМН України І.М. Трахтенберга. – 2008. – С. 272.
- Wilson S.L., Ahearne, M., Hopkinson, A. An overview of current techniques for ocular toxicity testing. // *Toxicology* 327. – 2015. – P. 32–46.
- Hoffmann S., Hartung T. Designing validation studies more efficiently according to the modular approach: Retrospective analysis of the EPISKIN test for skin corrosion // *Altern Lab Anim* 34. – 2006. – P. 177-191.
- Contini S., Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: A comprehensive review // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19, No 25. – P. 3918-3930.
- Gordon S., Daneshian M., Bouwstra J., [et al.] Non-Animal Models of Epithelial Barriers (Skin, Intestine and Lung) in Research // *Industrial Applications and Regulatory Toxicology*. – 2015. – *Altex* 32(4). – P. 341.
- Tsurumaru D., Utsunomiya T., Matsuura S., Komori M., Kawanami S., Ishibashi T., Honda H. Gastric mucosal changes caused by Lugol's iodine solution spray: endoscopic features of 64 cases on screening esophagogastroduodenoscopy // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1-4.
- Kanagalingam J., Chopra A., Hong M.H., Ibrahim W., Villalon A., Lin J-C. Povidone-iodine for the management of oral mucositis during cancer therapy // *Oncology Reviews*. – 2017. – Vol. 11(2). – P.341.
- Ilin A.I., Kulmanov M.E. Antibacterial agent for treating infectious diseases of bacterial origin // – 2014. – Patent 389 US 2014/0010782 A1
- Yuldasheva G.A., Zhidomirov G.M., Abekova A.O., Ilin A.I. The Mechanism of Anti-Cancer Activity of Complexes of Molecular Iodine with α -Dextrins and Polypeptides and Lithium Halogenides // *Journal of Antivirals and Antiretrovirals*. – 2016. – Vol. 8. – P. 072-078. DOI:10.4172/jaa.1000138.
- Madin S.H., Darby N.B. U.S. Dept. HEW, P.H.S. Registry of Animal Cell Lines // *Proc Soc Exp Biol Med*. – 1965. – Vol. 98. – P. 574-576.
- Gaush C.R., Hard W.L., Smith T.F. Characterization of an established line of canine kidney cells (MDCK), *Proc Soc Exp Biol Med*. – 1966. – Vol. 122. – P. 931-935.
- Taub M., Ue B., Chuman L., Rindler M.J., Saier M.H. Alterations in growth requirements of kidney epithelial cells in defined medium associated with malignant transformation. // *Methods Enzymol*. – 1979. – Vol. 58. – P. 552-560.
- Taub M., Ue B., Chuman L., Rindler M.J., Saier M.H. Supramolecule Structure // – 1981. – Vol. 15. – P. 63-72.
- OECD Guideline for the Testing of Chemicals Section 4: Health Effects. Test No. 431: In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test Method. – 2013. – DOI: 10.1787/9789264203822-en.
- Fukuda M., Murano H., Yamashiro Y., Takahashi N. Journal Investigative Ophthalmology & Visual Science: Effects of Povidone Iodine on Cultured Corneal Epithelial Cells // *ARVO Annual Meeting Abstract*. – 2003. – Vol. 44, Issue 13. – P. 66.
- Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // *Journal of Immunological Methods*. – 1983. – Vol. 65, No 1-2. – P. 55-63.

- Wutzler P., Sauerbrei A., Klöcking R., Brögmann B., Reimer K. Virucidal activity and cytotoxicity of the liposomal formulation of povidone-iodine // *Antiviral Res.* – 2002. – Vol. 54, No 2. – P. 89-97.
- Noda Y., Fujii K., Fujii S. Critical evaluation of cadexomer-iodine ointment and povidone-iodine sugar ointment // *Int J Pharm.* – 2009. – Vol. 8, No. 372(1-2). – P.85-90.
- Müller G., Kramer A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity // *J Antimicrob Chemother.* – 2008. – Vol. 61, No 6. – P. 1281-1287.
- Doan L., Piskoun B., Rosenberg A.D., Blanck T.J., Phillips M.S., Xu F. In vitro antiseptic effects on viability of neuronal and Schwann cells // *Reg Anesth Pain Med.* – 2012. – Vol. 37, No 2. – P. 131-138.
- Rusanov A.L., Luzgina N.G., Lisitsa A.V. Sodium dodecyl sulfate cytotoxicity towards HaCaT keratinocytes: comparative analysis of methods for evaluation of cell viability // *Bull Exp Biol Med.* – 2017. – Vol. 163, No 2. – P. 284-288.
- Kataoka M., Tsumura H., Kaku N., Torisu T. Toxic effects of povidone-iodine on synovial cell and articular cartilage // *Clin Rheumatol.* – 2006. – Vol. 25, No 5. – P.632-638.

References

- Cinelli S., Falezza A., Meli C. [et al.] (1991) Alternative methods in toxicology tests: in vitro toxicity. *Cytotechnology*, vol. 5, no. 1, pp. 51-54 (European Commission-Enterprise and Industry-REACH – Overview-FAG. Web page: http://eu.europa.eu/enterprise/reach/fag_en.htm).
- Contini S., Scarpignato C. (2013) Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: A comprehensive review., *World Journal of Gastroenterology*, vol. 19, no. 25, pp. 3918-3930.
- Doan L., Piskoun B., Rosenberg A.D., Blanck T.J., Phillips M.S., Xu F. (2012) In vitro antiseptic effects on viability of neuronal and Schwann cells. *Reg Anesth Pain Med.*, vol. 37, no. 2, pp. 131-138.
- Ekwall B., Clemenson C., Ekwall B. [et al.] (1999) EDIT: a new international multicentre programme to develop and evaluate batteries of in vitro tests for acute and chronic systemic toxicity., vol. 27, pp. 339-349.
- ЕЭС 76/768/ЕЕС (Cosmetics Directive) Directive 2003/15/EC of 27 February 2003 is the 7th amendment to the law.
- Fukuda M., Murano H., Yamashiro Y., Takahashi N. (2003) Effects of Povidone Iodine on Cultured Corneal Epithelial Cells. *Journal Investigative Ophthalmology & Visual Science*, ARVO Annual Meeting Abstract., vol. 44, Issue 13, pp. 66.
- Gaush C.R., Hard W.L., Smith T.F. (1966) Characterization of an established line of canine kidney cells (MDCK), *Proc Soc Exp. Biol Med.*, vol. 122, pp. 931-935.
- Gordon S., Daneshian M., Bouwstra J., [et al.] (2015) Non-Animal Models of Epithelial Barriers (Skin, Intestine and Lung) in Research. *Industrial Applications and Regulatory Toxicology*, *Altox* 32(4), p. 341.
- Hoffmann S., Hartung T. (2006) Designing validation studies more efficiently according to the modular approach: Retrospective analysis of the EPISKIN test for skin corrosion. *Altern Lab Anim* 34., pp. 177-191.
- Ilin A.I., Kulmanov M.E. (2014) Antibacterial agent for treating infectious diseases of bacterial origin. Patent 389 US 2014/0010782 A1
- Kanagalingam J., Chopra A., Hong M.H., Ibrahim W., Villalon A., Lin J-C. (2017) Povidone-iodine for the management of oral mucositis during cancer therapy., *Oncology Reviews*., vol. 11(2), p.341.
- Kataoka M., Tsumura H., Kaku N., Torisu T. (2006) Toxic effects of povidone-iodine on synovial cell and articular cartilage. *Clin Rheumatol.*, vol. 25, no. 5, pp.632-638.
- Madin S.H., Darby N.B. (1965) U.S. Dept. HEW, P.H.S. Registry of Animal Cell Lines. *Proc Soc Exp Biol Med.*, vol. 98, pp. 574-576.
- Majda A., Chuscielska K. (1973) Estimation of damaging effects of chemicals on the mucous membrane rabbit eyes., *Medicine Pracy*, XXIV, , vol.3, pp. 321-336
- Mosmann T. (1983) Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*., vol. 65, no. 1-2, pp. 55-63.
- Müller G., Kramer A. (2008) Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *J Antimicrob Chemother.*, vol. 61, no. 6, pp. 1281-1287.
- Noda Y., Fujii K., Fujii S. (2009) Critical evaluation of cadexomer-iodine ointment and povidone-iodine sugar ointment. *Int J Pharm.*, vol. 8, no. 372 (1-2), pp.85-90.
- OECD Guideline for the Testing of Chemicals (2013) Section 4: Health Effects. Test No. 431: In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test Method. DOI: 10.1787/9789264203822-en.
- Rusanov A.L., Luzgina N.G., Lisitsa A.V. (2017) Sodium dodecyl sulfate cytotoxicity towards HaCaT keratinocytes: comparative analysis of methods for evaluation of cell viability. *Bull Exp Biol Med.*, vol. 163, no. 2, pp. 284-288.
- Russell W.M.S., Burch R.L. (1950) *The Principles of Humane Experimental Techniques*. Methuen and Co., London, UK, pp. 238.
- Taub M., Ue B., Chuman L., Rindler M.J., Saier M.H. (1981) *Supramolecule Structure*., vol. 15, pp. 63-72.
- Taub M., Ue B., Chuman L., Rindler M.J., Saier M.H. (1979) Alterations in growth requirements of kidney epithelial cells in defined medium associated with malignant transformation. *Methods Enzymol.*, vol. 58, pp. 552-560.

Tsurumaru D., Utsunomiya T., Matsuura S., Komori M., Kawanami S., Ishibashi T., Honda H. (2010) Gastric mucosal changes caused by Lugol's iodine solution spray: endoscopic features of 64 cases on screening esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterology Research and Practice.*, vol. 2010, pp. 1-4.

Wilson S.L., Ahearne, M., Hopkinson, A. (2015) An overview of current techniques for ocular toxicity testing. *Toxicology* 327., pp. 32–46.

Wutzler P., Sauerbrei A., Klöcking R., Brögmann B., Reimer K. (2002) Virucidal activity and cytotoxicity of the liposomal formulation of povidone-iodine. *Antiviral Res.*, vol. 54., no. 2, pp. 89-97.

Yuldasheva G.A., Zhidomirov G.M., Abekova A.O., Ilin A.I. (2016) The Mechanism of Anti-Cancer Activity of Complexes of Molecular Iodine with α -Dextrins and Polypeptides and Lithium Halogenides. *Journal of Antivirals and Antiretrovirals.*, vol. 8, pp. 072-078. DOI:10.4172/jaa.1000138.

Zavyalov N.V., Chernovskaya G.P., Pankratova G.P. i dr. (1998) Uskorennoe izuchenie citotoksicheskogo deistviya v ekspresstestah in vitro. [Accelerated study the cytotoxic effect in rapid tests in vitro]. *Sb. Tezicov dokl. 1-go s'ezda toksikologov.*, Moskva., p. 279.

Trahtenberg I.M., Kovalenko V.M., Kokshar`ova N.V., Zhmin`ko P.G. (2008) Likars`ka toksikologiya: Alternativni metodi i test-sistemi. [Drug technology: Alternative methods and test-systems]. *AMN Ukraini I.M. Trahtenberga.*, p. 272.

5-бөлім
МИКРОБИОЛОГИЯ

Раздел 5
МИКРОБИОЛОГИЯ

Section 5
MICROBIOLOGY

**Мәлік А.М.¹, Жубанова А.А.², Абдиева Г.Ж.³, Уалиева П.С.⁴,
Акимбеков Н.Ш.⁵, Тастамбек Қ.Т.⁶**

¹магистратура студенті, e-mail: azhar_94-03@mail.ru

²биология ғылымдарының докторы, профессор, e-mail: azhar_1941@mail.ru

³биология ғылымдарының кандидаты, доцент, e-mail: a_gulzhamal@mail.ru

⁴биология ғылымдарының кандидаты, доцент, e-mail: ualievaperizat@mail.ru

⁵PhD, доцент, e-mail: nuraly99@mail.ru

⁶оқытушы, e-mail: tastambeku@gmail.com

әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

АШЫТҚЫ ЖӘНЕ СҮТҚЫШҚЫЛДЫ БАКТЕРИЯЛАРДЫҢ САБАН ШИКІЗАТЫНДА ӨСУ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

Қазіргі таңда мал шаруашылығында жемдік ақуыздың жетіспеушілігіне байланысты, ақуыз көзі ретінде микробтық биомасса маңызды рөл атқарады. Мал шаруашылығында жемдік ақуыз тапшылығының алдын алу мақсатында, микроорганизмдердің көмегімен жемдік ақуыздарды және басқа да ақуыз құрамды өнімдерді алуға болады. Арзан субстрат көздеріне негізделген биомасса өндірісі, мал шаруашылығында ақуыз жетіспеушілігінің мәселелерін шешуде тиімді болып саналады. Осыған байланысты, жемдік ақуыз алу мақсатында, субстрат көзі ретінде өсімдіктекті шикізаттар пайдаланылады. Аталған қалдықтар құрамында гидролизденуі күрделі полисахаридтердің болуымен және сіңірілу деңгейі төмен белоктарының аз мөлшерде кездесуімен сипатталады. Олар сәйкесінше өңдеуден кейін сапасы жоғары азықтық қасиеттерге ие бола алады. Ауыл шаруашылығы жануарлары үшін толыққанды азық алу мақсатында микробиологиялық әдістерге аса назар аударылады. Ашытқылар азықтық құндылығы төмен өсімдіктекті субстраттарда биомасса жинау негізінде жемдік белок продуценттері болса, сүтқышқылды бактериялар пробиотикалық әсер етуге қабілетті болып табылады. Жұмыс барысында егін шаруашылығының қалдығы болып табылатын бидай сабаны шикізатында ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарының өсу белсенділігі зерттелді. Табиғи субстрат, яғни бидай сабанын мелассамен оптимизациялау негізінде ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарының биомасса және қышқыл түзу белсенділіктері зерттелді. Белсенді өсу қарқындылығына ие ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарының консорциумы құрастырылды.

Түйін сөздер: жемдік белок, консорциум, ашытқылар, сүтқышқылды бактериялар, биомасса.

Malik A.M.¹, Zhubanova A.A.², Abdyeva G.Zh.³, Ualiev P.S.⁴,
Akimbekov N.Sh.⁵, Tastambek K.T.⁶

¹master-student, e-mail: azhar_94-03@mail.ru

²doctor of biological sciences, professor, e-mail: azhar_1941@mail.ru

³candidate of biological sciences, associate professor, e-mail: a_gulzhamal@mail.ru

⁴candidate of biological sciences, associate professor, e-mail: ualievaperizat@mail.ru

⁵PhD in Biology, associate professor, e-mail: akimbekov.nuraly@kaznu.ru

⁶Assistant, e-mail: tastambeku@gmail.com

Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

Study of the growth activity of yeast and lactic acid bacteria on straw

Currently, due to the lack of feed for livestock, special attention is paid to microbial biomass as a source of protein. With the help of microorganisms, it is possible to obtain fodder protein and other protein-containing products, which contributes to reducing the protein deficit in feed. The production of such biomass on cheap raw materials is considered as one of the means of eliminating the growing protein deficiency in animal nutrition. In this regard, as the source of carbohydrates for the biosynthesis

of fodder yeast, renewable plant raw materials are considered. As a plant raw material, agricultural crops and by-products and waste generated during processing are used. Such production facilities can provide an opportunity to obtain additional microbial protein for animal husbandry and, at the same time, to solve problems of utilization of waste polluting the environment. To increase the nutritional value of feeds, it is necessary to enrich the plant raw materials with a protein of microorganisms. Fortification of plant raw materials with a microbial protein is carried out by symbiosis of yeast and lactobacilli. Yeast, enriching the feed with protein and amino acids, creates the conditions for the development of lactobacilli, producers of biologically active animals beneficial. The activity of growth of yeast and lactic acid bacteria on agricultural wastes – wheat bran – has been studied. The protein accumulation activity and acid formation of yeast and lactic acid bacteria on an optimized medium were studied. As a result of the work, a consortium of yeasts and lactobacilli were designed for co-cultivation on plant substrates.

Key words: fodder protein, consortium, yeast, lactic acid bacteria, biomass.

Малик А.М.¹, Жубанова А.А.², Абдиева Г.Ж.³, Уалиева П.С.⁴,
Акимбеков Н.Ш.⁵, Тастамбек К.Т.⁶

¹студент магистратуры, e-mail: azhar_94-03@mail.ru

²доктор биологических наук, профессор, e-mail: azhar_1941@mail.ru

³кандидат биологических наук, доцент, e-mail: a_gulzhamal@mail.ru

⁴кандидат биологических наук, доцент, e-mail: ualiewa_perizat@mail.ru

⁵PhD, доцент, e-mail: nuraly99@mail.ru

⁶преподаватель, e-mail: tastambeku@gmail.com

Казахский национальный университет имени аль-Фараби,
Казахстан, г. Алматы

Изучение активности роста в соломенном сырье дрожжевых и молочнокислых бактерий

В настоящее время в условиях недостатка кормов для использования при кормлении сельскохозяйственных животных особое внимание как источник белка привлекает микробная биомасса. С помощью микроорганизмов можно получать кормовой белок и другие белоксодержащие продукты, что способствует снижению белкового дефицита в кормах сельскохозяйственных животных. Производство такой биомассы на дешевом сырье рассматривают как одно из средств устранения растущего белкового дефицита в питании животных. В связи с этим, в качестве субстрата источника углеводов для биосинтеза кормовых дрожжей рассматривается возобновляемое растительное сырье. В качестве растительного сырья используются сельскохозяйственные культуры и образующиеся при их переработке побочные продукты и отходы. Такие производства могут дать возможность для получения дополнительного микробного белка для животноводства и одновременно решать проблемы утилизации отходов, загрязняющих окружающую среду. Для повышения питательной ценности кормов следует обогащать белком микроорганизмов растительное сырье. Обогащение растительного сырья микробным белком осуществляется путем симбиоза дрожжей и лактобактерий. Дрожжи, обогащая корма белком и аминокислотами, создают условия для развития лактобактерий, продуцентов биологически активных полезных для животных. В работе изучены активность роста дрожжей и молочнокислых бактерий на сельскохозяйственных отходах – пшеничные отруби. Были изучены белокнакопительная активность и кислотообразование дрожжей и молочнокислых бактерий на оптимизированной среде. В результате был сконструирован консорциум дрожжей и лактобактерий для совместного культивирования на растительных субстратах.

Ключевые слова: кормовой белок, консорциум, дрожжи, молочнокислые бактерии, биомасса.

Кіріспе

Мал шаруашылығында азықтандыру базасын арттыру өзекті мәселелердің біріне айналуда. А.П. Леснов пайымдауынша дәстүрлі емес энергетикалық және белок көздерін қолдану, яғни әртүрлі азықтық шикізаттар мен өсімдік қалдықтарының, соның ішінде егін шаруашылығы қалдығы – сабанның құнарлылығын арттыру маңызды болып табылады (Леснов, 2008: 51). Мал шаруашылығы саласында жемдік азық алу

негізінде бидай сабанын ашытқы дақылдары негізінде белок мөлшерімен байыта отырып, жемазықтың құнарлылық, сіңімділік қасиеттерін, ал сүтқышқылды бактериялар негізінде пробиотикалық қасиетін жоғарлатуға болады.

Әдебиет көздерінде кездесетін мәліметтер ауыл шаруашылығы өндірісі қалдықтарын, соның ішінде өсімдіктекті қалдықтарды қайта өңдеудің орынды екендігін дәлелдейді. Осы сияқты зерттеу жұмыстарымен көптеген ғалымдар айналысқан: Алимова Ф.К., Беловец Л.А.,

Бойко И.И., Bailey M.J., Bisaria V.S. және т.б. Бірақ аталған зерттеушілер өз жұмыстарында астық дақылдарының сабаны, мақта қауызы және кебек сынды ауыл шаруашылығы қалдықтарына және осы дақылдарда ашытқылар мен сүтқышқылды бактериялардың моно- және аралас дақылдарын өсіру мәселелеріне аз көңіл бөлген (Дедков, 2014: 142).

Соның ішінде бидай сабанының құнарлылығын арттыру мақсатында көптеген әдістер бар. Солардың бірі құрамындағы протеин және лигнин, кремний қышқылы байланыстарын ажырата отырып, целлюлоза, гемицеллюлоза, ерігіш көмірсулардың сіңімділігін жақсартуға болады (Попов, 2006: 10). Бидай сабанының қоректік құрамы берік целлюлоза – лигнинді байланысқа негізделген, сол себепті жануарлардың ас – қорыту жолында қорытылуы қиын. Бидай сабанының клетчаткасы 35 – 45 % целлюлозадан, 14 – 20 % лигниннен, 20 – 30 % пентозадан, 3 – 5 % кремний қышқылынан тұрады (Пат, 2010: 7). Бидай сабаны құрамында клетчатка көп болуына байланысты ауыл шаруашылығы маллары үшін олардың қорытылуы да қиын болып табылады. Сондықтан ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарын пайдаланады, олар бидай сабаны құрамындағы клетчатка және басқа да полисахаридтерді ыдыратып, мал азығы үшін қажетті микробтық белок және витаминдермен байытады. Осыған орай, мал азығының биологиялық құндылығын арттыруда микробтық белоктың негізгі көзі болып табылатын ашытқы биомассасымен байыту өзекті болып табылады (Гнеушева, 2010: 45).

Жұмыстың мақсаты – ауыл шаруашылығының қалдығы болып табылатын азықтық құндылығы төмен бидай сабанын ашытқы биомассасы негізіндегі белокпен және пробиотикалық бактериялармен байыту.

Жұмыс барысында ауыл шаруашылығының қалдығы бидай сабаны шикізатында ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарының өсу белсенділігі және ортаны мелассамен оптимизациялау негізінде микроорганизм дақылдарының биомасса және қышқыл түзу белсенділіктері зерттелді. Белсенді өсу қарқындылығына ие ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарының консорциумы құрастылды.

Зерттеу материалдары және әдістері

Жұмыс барысында зерттеу материалы ретінде ауыл шаруашылығының екіншілік шикізаты болып табылатын – бидай сабаны табиғи

субстраты қолданылды. Зерттеу объектісі ретінде әл – Фараби атындағы ҚазҰУ биология және биотехнология факультеті биотехнология кафедрасының «Қолданбалы микробиология» зертханасының коллекциялық ашытқы дақылдарының *Yarrowia lipolytica* А1, *Pichia fermentans* ТД1, *Candida inconspicua* ТД6, түрлері, және сүтқышқылды бактерия дақылдарынан *Lactobacillus pseudoplantarum* 22, *Lactobacillus fermentum* 11 штамдары таңдалынып алынды.

Зерттеу жұмыстарын жүргізу барысында азықтық құндылығы төмен бидай сабаны шикізатын байыту мақсатында, ашытқы және сүтқышқылды бактериялардың монодақылдары тереңдік ферментациялау негізінде дақылданды. Бидай сабаны субстратында монодақылдарды өсіруде глюкоза-аммонийлі қоректік ортасы қолданылды. Дақылдарды өсіруде қолданылған синтетикалық глюкоза-аммонийлі ортасының құрамы:

Глюкоза-аммоний ортасы келесідей қосылыстарды қамтиды (1 л құбыр суына г бойынша): глюкоза – 20 г; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 5 г; K_2HPO_4 – 0,85 г; K_2HPO_4 – 0,15 г; MgSO_4 – 0,50 г; NaCl – 0,10 г; CaCl_2 – 0,10 г; агар – 20 г.

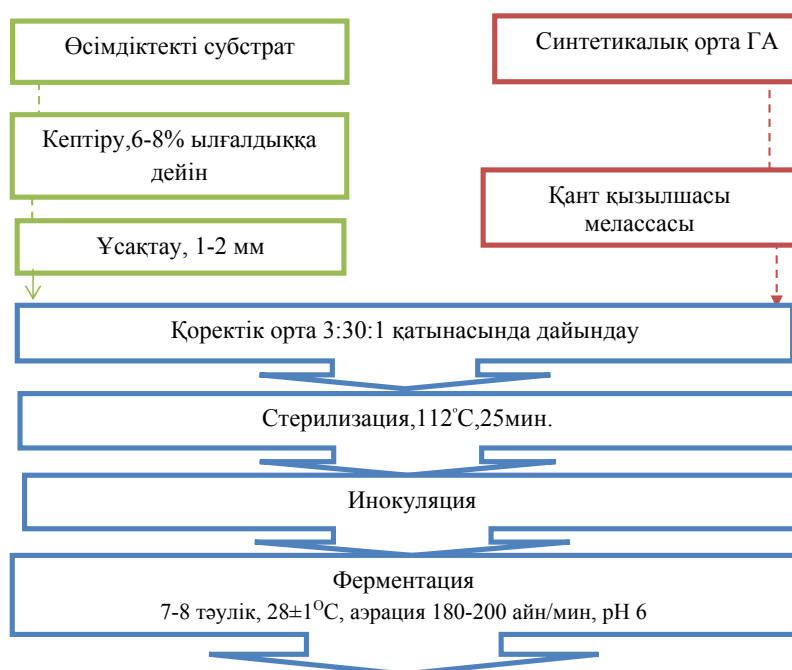
Өсу факторларымен байыту мақсатында бұл ортаға ашытқы (0,2%) мен ет (0,3%) экстракттарын және жүзім шырынын (3%) қосады.

Жұмыс барысында аталған қоректік ортаның құрамындағы глюкоза мелассамен алмастырылды. Меласса – қант өндірісінің қалдығы болып табылатын көмірсуға бай табиғи, әрі қолжетімді өнім (Гусев, 1985: 372). Жұмыс барысында аталған қоректік орта құрамындағы глюкоза мелассамен алмастырылды. Зерттеу жұмысында субстраттарды тереңдік ферментация үшін ортаның негізгі компоненті ретінде дайындау келесідей сатылармен жүзеге асырылды (1-сурет).

1-суретте көрсетілгендей микробтық клетка биомассасы негізінде белокпен байтылған жемдік азық алу үшін шикізат алынып, 6-8% ылғалдылыққа дейін кептіріліп, мөлшері 1-2 мм болатындай ұсақталынды. Табиғи субстрат, ГА ортасы және меласса 3:30:1 пропорциясында қосылып, 112°C 25 мин залалсыздандырылды. Инокулят ретінде сабуро сұйық қоректік ортасында өсірілген 1 тәуліктік ашытқы дақылдары және MRS сұйық қоректік ортасында өсірілген 1 тәуліктік сүтқышқылды бактерия дақылдары алынды. Ферментация $28 \pm 1^\circ\text{C}$ температурада, рН 6 және аэрация 180-200 айн/мин режимінде 7-8 тәулік аралығында жүзеге асырылды. Дақылдарды өсіру барысында биомасса жинау қарқындылығы Горьев-Том санақ камерасында

клетка санын санау және қатты ортаға сұйылтып егу Кох әдісімен, ортада жинақталған белок мөлшерін анықтау Брэдфорд әдісімен, қышқыл тұзу белсенділігін анықтау Тернер әдісі бойынша анықталды (Нетрусов, 2005: 256). Зерттеу жұмыстарының бақылауы ретінде табиғи субстрат қосылмаған орта алынды.

Сонымен бірге зерттеу жұмысында өсімдік шикізатында өсірілген аралас ашытқы дақылдары мен сүтқышқылды бактерия дақылдарының тағамдық (МемСТ 13496,4-93) және энергетикалық құндылығы (МемСТ 13496.14-97) ЖШС «Эксперт Тест» зертханасында (Алматы қ.) зерттелінді.



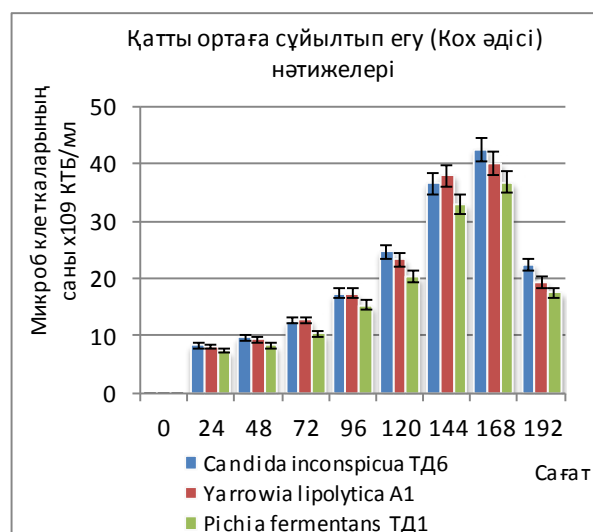
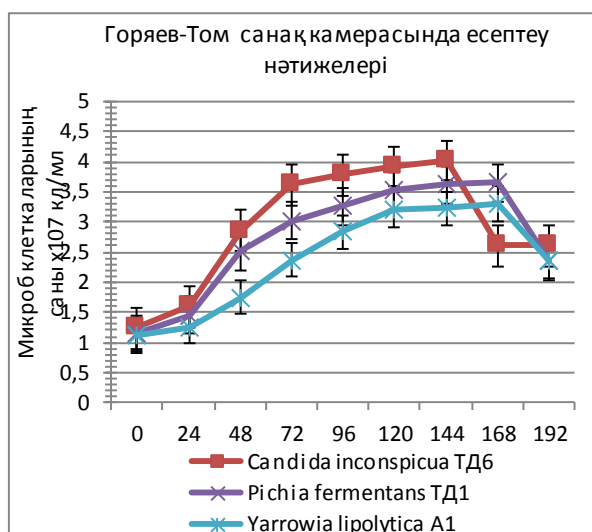
1-сурет – Микробтық клетка биомассасы негізінде белокпен байтылған жемдік азық алу сызбасы

Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау

Өсімдіктекті шикізаттар – бұл негізінен полисахаридтерден тұратын, тағамдық құндылығы төмен целлюлоза құрамды субстрат. Бидай сабанының химиялық құрамы мен құндылығының негізгі ерекшелігі клетчатканың өте көп мөлшерде кездесуі, ал протеин мен майдың аз көлемде, минералды заттарға кедей және витаминдердің мүлдем кездеспеуі болып табылады (Toride, 2004: 161). Мәселен, сабанды таза күйінде ірі қара мал нашар қабылдайды және оның қоректік заттарының қорытылуы төмен болып келеді. Шикізатта неғұрлым клетчатка мөлшері жоғары болған сайын, соғұрлым азықтық құндылығы төмен болып саналады. Сондықтан, мұндай шикізаттарды азықтық белоктар мен витаминдердің көзі болып табылатын ашытқылар және сүт қышқылды бактериялармен байыту маңызды (Тарабукин, 2009: 23).

Оптималды қоректік ортада белсенді өскен *Yarrowia lipolytica* А1, *Pichia fermentans* ТД1, *Candida inconspicua* ТД6 штамдары монодақыл түрінде бидай сабаны шикізатында ферментацияланды. Күнделікті дақылдардың биомасса жинау қарқындылығы зерттеліп статистикалық өңдеуден өткізілді (2-сурет).

2-суретте көрсетілгендей зерттеу нәтижелеріне сәйкес Горяев-Том санақ камерасында *Candida inconspicua* ТД6 штаммы клетка санының максималды мөлшері $0,52 \times 10^6 - 4,02 \times 10^7$ кл/мг; *Pichia fermentans* ТД1 штаммының клетка саны $0,24 \times 10^7 - 3,65 \times 10^7$ кл/мг; *Yarrowia lipolytica* А1 штаммының клетка саны 7 тәулікте $3,3 \times 10^7$ кл/мг құрады. Ал Кох әдісі бойынша *Candida inconspicua* ТД6 штаммы $4,2 \times 10^9$ КТБ/мл; *Pichia fermentans* ТД1 $3,6 \times 10^9$ КТБ/мл; *Yarrowia lipolytica* А1 $4,11 \times 10^9$ КТБ/мл нәтижелерін көрсетті. Ең жоғарғы өсу белсенділігін *Candida inconspicua* дақылы көрсетті.



2-сурет – Мелассамен оптимизацияланған бидай сабаны субстратында ашытқылардың монодақылдарының өсу қарқындылығы

Азықтық жем алу мақсатында өсімдік шикізаттарын тек ашытқы дақылдарымен байытып қана қоймай, сонымен қатар сүтқышқылды бактерияларына да аса көңіл бөлінеді. Азықтық мақсатта пробиотикалық препараттарды жасау микробтық биотехнологияның болашағы зор бағыты болып табылады (Соколенко, 2015: 72).

Сүтқышқылды бактериялар пробиотикалық қасиетке ие, сол себепті де мал азығы үшін тиімді жемдік азықты алуда қолдануға болады (Lijuan, 2008a: 2742). Зерттеу жұмысының келесі кезеңінде сүтқышқылды бактериялардың қышқыл түзу белсенділігіне және пробиотикалық қасиеттеріне байланысты олардың табиғи субстратта биомасса жинау қарқындылығы зерттелді (3-сурет).

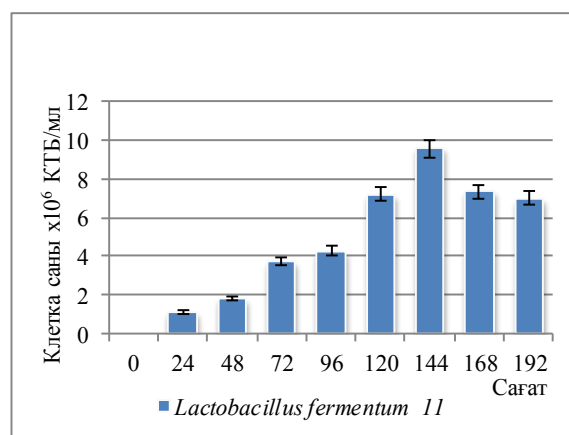
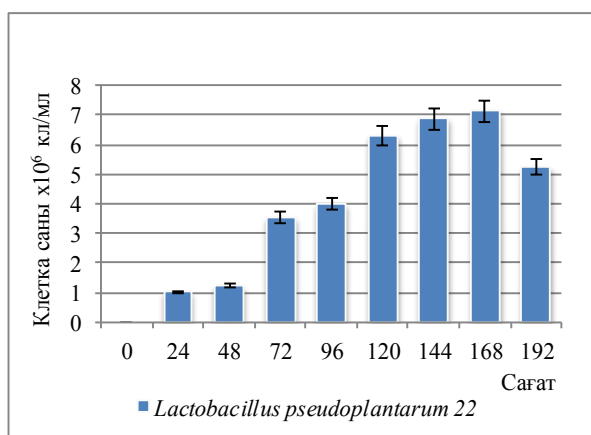
3-суретте көрсетілгендей *Lactobacillus pseudoplantarum* 22 штамы қатты ортаға сұйылтып егу нәтижесінде 6-7 тәулікте $6,86 \times 10^6 - 7,12 \times 10^6$ КТБ/мл жоғары нәтиже көрсетті, *Lactobacillus fermentum* 11 штамы қатты ортаға сұйылтып егу бойынша 5-6 тәулікте $7,21 \times 10^6 - 9,56 \times 10^6$ КТБ/мл аралығында болды. Қатты қоректік ортаның бетінде сүтқышқылды бактериялар мөлдір ұсақ колониялар түзеді және олардың каталаздық белсенділігі тексеріліп “теріс” нәтиже берді. 7 тәулікте сүтқышқылды бактерия дақылдарының микроб клеткасының төмендеуі байқалды. Бұл ортаның қоректік компоненттерінің құрамының азаюымен, метаболизм токсинді өнімдерінің жинақталуымен және клетка биомассасы тығыз-

дығының артуымен түсіндіріледі (Саламатзаде, 2011: 73).

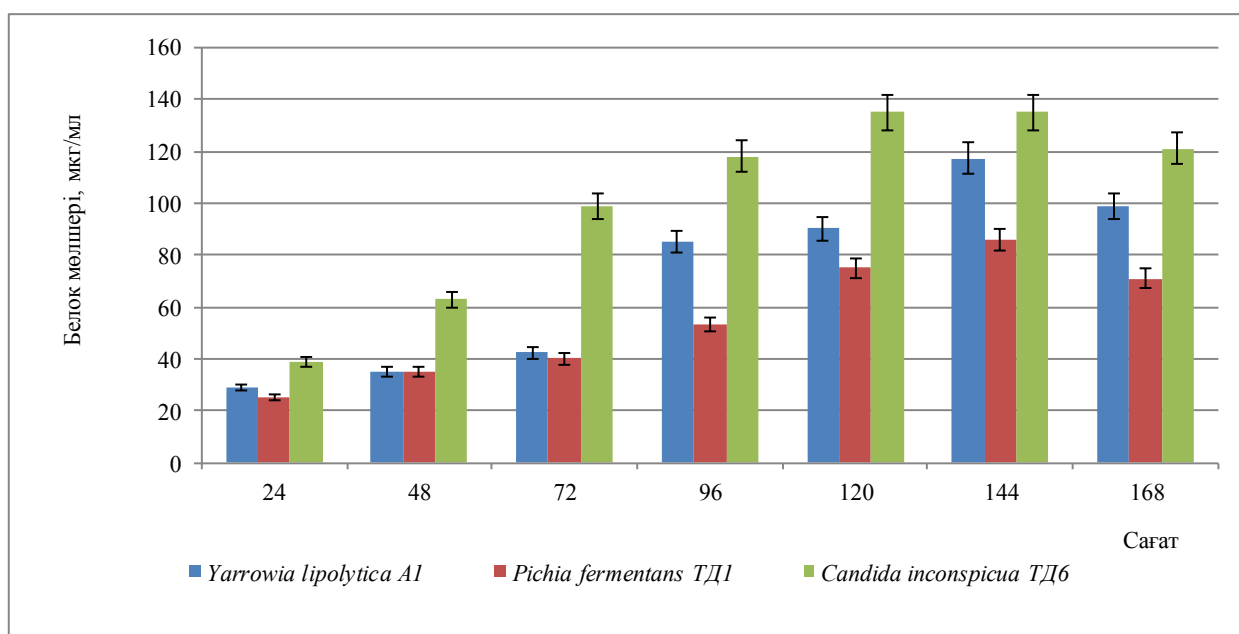
Өнімнің азықтық құндылығын анықтауға байланысты көптеген зерттеу жұмыстары үшін белок концентрациясын анықтау маңызды болып табылады (Суховская, 2010: 68). Суспензиядағы белок концентрациясын анықтаудың бірнеше тәсілдері белгілі. Әрбір тәжірибе үшін өлшеудің жылдамдығы, нақтылығы және қолайлылығы бойынша қанағаттандыратын әдісті таңдап алады (Брызгалов, 1965: 272). Осы орайды, ашытқы дақылдарын табиғи субстраттарда өсіру барысында белок жинау мөлшері анықталды.

Жұмыста бидай сабаны табиғи субстратында *Yarrowia lipolytica* A1, *Pichia fermentans* TД1, *Candida inconspicua* TД6 ашытқы дақылдарының биомассасындағы белок мөлшері анықталды. *Yarrowia lipolytica* A1, *Pichia fermentans* TД1, *Candida inconspicua* TД6 штамдарын шикізатқа бай ГА ортада өсіру барысында белгілі уақыт аралығында оптикалық тығыздықтары анықталды. Бидай сабаны субстратында ашытқы дақылдарының белок жинақтау белсенділігі 4-суретте көрсетілген.

4-суретте көрсетілгендей зерттеу жұмыстарын жүргізу барысында бидай сабаны субстратында *Candida inconspicua* TД6 ашытқы дақылы ең жоғарғы белсенділікті көрсетті. Белок жинақтау мөлшері 118-135 мкг/мл аралығында болды. *Yarrowia lipolytica* A1 дақылы 90,2-127,3 мкг/мл құраса, *Pichia fermentans* TД1 75-86 мкг/мл аралығын қамтыды.



3-сурет – Табиғи субстратта сүтқышқылды бактерия монодақылдарының өсу белсенділігі



4-сурет – Бидай сабаны субстратында ашытқы дақылдарының белок жинау белсенділігі

Бидай сабаны субстратында ашытқы дақылдарының белок жинақтау мөлшерінің маңызы зор. Себебі, мал шаруашылығында жемдік азықтың құнарлылық, сіңімділік қасиеттерін жоғарлату мақсатында, бидай сабанын ашытқы гидролизаты негізінде алмастырылмайтын аминқышқыл көздерімен, витаминдер, макро- және микроэлементтермен байытуға болады (Doelle, 1984: 1). Микроорганизмдердің аралас дақылдары олардың тұрақтылығы мен өнімділігін арттыру мақсатында биотехнологиялық процестерде тиімді қолданылуы мүмкін. Моно- және аралас дақылдар биосинтез өнімділіктері арасындағы

айырмашылықтар ортаға метаболизм өнімдерінің бөлінуімен жүзеге асатын реттелу (өсу қарқынының жоғарылауы немесе төмендеуі арқылы) салдарынан туындауы мүмкін. Осындай аралас дақылдардың түрлік құрамын және монодақылдар арасындағы трофикалық қарымқатынастарын зерттеу мақсатты өнімді, соның ішінде белокты алу процесін реттеуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, табиғи экологиялық қуысынан аралас дақылдарды бөліп алу табиғи жағдайда осыған ұқсас микробтық қауымдастықтардың кездесуінің дәлелі бола алады (Бондаренко, 2005а: 14).

Ашытқылар сүтқышқылды бактериялармен бір-бірін толықтыра отырып, жақсы симбионттық қасиетке ие (Князева, 1996: 24). Ашытқылар тіршілік ету барысында ортада ашу процесін тудырса, сүтқышқылды бактериялар сүтқышқылын түзе отырып бір-бірімен селбесе тіршілік етеді. Сүтқышқылды бактериялар ортада өсу үшін әртүрлі өсу стимуляторлар, алмастырылмайтын аминқышқылдар, витаминдерді қажетсінеді (Lijuan, 2008б: 2742). Ал ашытқылар сүтқышқылды бактериялары ортада өсуі үшін қолайлы жағдай тудырады (Bourdichona, 2012: 87).

Ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарының аралас дақылдар комбинацияларын құрастыру үшін олардың биосәйкестілік қасиетін зерттеудің маңызы зор. Ашытқы мен сүтқышқылды бактерия штамдарының биосәйкестігі дәстүрлі әдіс арқылы жүзеге асырылады (Speedy, 2004: 9). Биосәйкестік әдісін жүргізу барысында бөлшектеп біріктірілген үлгілердің өсуі бақылаудағы (екі тамшының құрамында бір штамының культурасы бар нұсқа) өсуінен ерекшеленбесе, штамдар биологиялық сәйкес болғаны. Ал егер бөлшектеп біріктірілген тамшыларды бақылаумен салыстырғанда қайсы бір штам өсуі баяу немесе мүлдем болмаса, штамдар арасындағы қатынасты антагонистік деп қарастырады және ол штамдарды биологиялық сәйкес емес деп тұжырым жасалады (Carlsson, 1977a: 83).

Ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарының биосәйкестігін анықтауда биомасса мөлшері жоғары өсу белсенділігіне ие

дақылдар іріктелініп алынды. Дақылдар эмбебап триптон соя агар (TSA) ортасында 30-32 °C температура аралығында дақылданды.

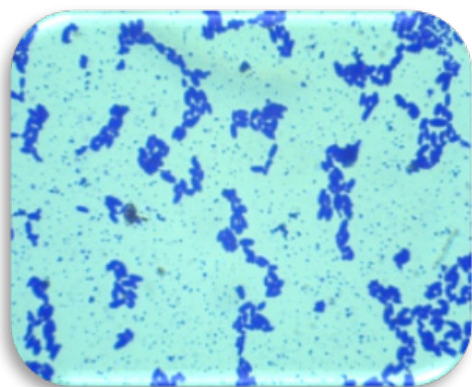
Зерттеу жұмысы барысында ашытқы штамдарының *Yarrowia lipolytica* – A1, *Pichia fermentans* – ТД1, *Candida inconspicua* – ТД6 және сүтқышқылды бактерия штамдарының *Lactobacillus pseudoplantarum* 22, *Lactobacillus fermentum* 11 дақылдары негізінде келесі 2 нұсқа бойынша биосәйкестікке зерттелінді:

1. *Lactobacillus fermentum* 11+ *Candida inconspicua* ТД6

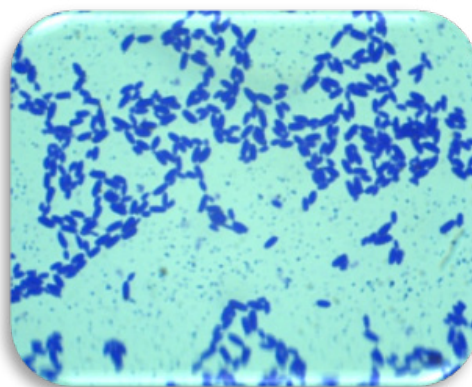
2. *Lactobacillus pseudoplantarum* 22+ *Yarrowia lipolytica* A1

Ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарының биосәйкестік қасиетін зерттеу нәтижесінде *Lactobacillus pseudoplantarum* 22 + *Yarrowia lipolytica* A1 нұсқасында биосәйкестік байқалмады, бақылаумен нұсқасымен салыстырғанда екі штам үлгілері өзара қашық өскендіктен, штамдар арасындағы қатынасты антагонистік қатынас деп түсіндіре отырып, бұл штамдарды биологиялық сәйкес емес деп тұжырым жасауға болады. Ал *Lactobacillus fermentum* 11+ *Candida inconspicua* ТД6 нұсқасында дақылдардың өсуі барысында бір-біріне жақын, бірігіп өскені байқалды, нәтижесінде штамдар арасында биосәйкестік бар деп тұжырым жасауға болады.

Зерттеу жұмыстарын жүргізу барысында *Lactobacillus fermentum* 11+ *Candida inconspicua* ТД6 штамдарының арасындағы биосәйкестік микроскопиялық зерттеу жұмыстарында айқындалды (5-сурет).



а



ә

а – *Lactobacillus fermentum* 11+ *Candida inconspicua* ТД6,
ә – *Lactobacillus pseudoplantarum* 22+ *Yarrowia lipolytica* A1

5-сурет – Ашытқы мен сүтқышқылды бактерия дақылдарының биосәйкестік қасиетінің микроскопиялық көрінісі (16X)

5-суретте көрсетілгендей *Candida inconspicua* – ТД6 ашытқы дақылының сопақша, ірі клеткалар мен *Lactobacillus fermentum* 11 сүтқышқылды бактерия дақылының жіңішке, таяқша пішінді клеткаларының араласып жатқанын байқауға болады және микроскопиялық суретке сүйене отырып *Lactobacillus fermentum* 11+ *Candida inconspicua* ТД6 дақылдары арасында биосәйкестік бар деп қорытындылауға болады. Ал *Lactobacillus pseudoplatantum* 22+ *Yarrowia lipolytica* А1 арасындағы биосәйкестік қасиеті әлсіз, яғни ашытқы клеткаларына қарағанда сүтқышқылды бактерия клеткалары басым өскендігі байқалады. Аралас дақылдарының сапалық және сандық құрамы бойынша *Lactobacillus fermentum* 11 55% және *Candida inconspicua* ТД6 45% қамтығандығы анықталды. *Lactobacillus pseudoplatantum* 22 + *Yarrowia lipolytica* А1 аралас дақылының өсу қарқындылығы бойынша *Lactobacillus pseudoplatantum* 22 90% және *Yarrowia lipolytica* А1 10% құрады, яғни сүтқышқылды бактерия дақылдарының өсу қарқындылығы жоғары екені анықталды. Бұл сүтқышқылды бактериялардың қышқыл түзу белсенділігімен түсіндіріледі (Dutta, 2009: 51).

Ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарының биосәйкестік қасиеттерін зерттеу нәтижесінде сандық және сапалық көрсеткіші бойынша өзара жақсы биосәйкестік көрсеткен *Lactobacillus fermentum* 11+ *Candida inconspicua* ТД6 аралас дақылы іріктеліп алынды.

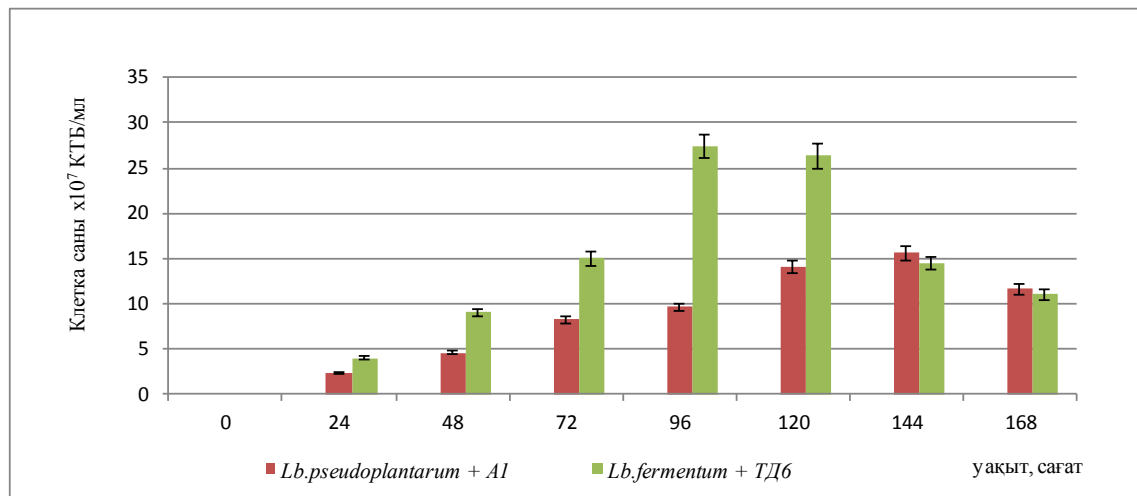
Бидай сабаны шикізатында ашытқы мен сүтқышқылды бактериялардың аралас дақылда-

рының биомасса жинау белсенділігін зерттеу жұмыстары барысында ашытқылардың белсенді 3 штамы және сүтқышқылды бактериялардың 2 штамы таңдалынып алынып, олардың биосәйкестіктері тексеріліп, *Lactobacillus fermentum* 11+ *Candida inconspicua* ТД6, *Lactobacillus pseudoplatantum* 22+ *Yarrowia lipolytica* А1 аралас дақылдары алынды.

Мал азығы шығынының алдын алу мақсатында алмастырылмайтын аминқышқылы болуы және жемдегі жалпы белок мөлшері бойынша белок балансын қадағалау қажет. Белоктың амин қышқылдық құрамын бағалау үшін олардың биологиялық-тағамдық құндылығын сипаттайтын көрсеткіштерін анықтайды (Carlsson, 1977б: 83).

Барлық алмастырылмайтын амин қышқылдары тағамдық белоктарда, ағза қажеттіліктерін қамтамасыз ететіндей, белгілі бір мөлшерде болуы тиіс. Егер бір аминқышқылының өзі жетіспеген жағдайда, басқа артық мөлшердегі амин қышқылдары, белок синтезі үшін қатыса алмайды (Chadd, 2002: 77). Осы орайда, белоктық заттардың синтезі және организм тіршілігін сақтап қалуды қамтамасыз ету мақсатында қосымша тағамдық азықтық белок мөлшері қажет. Нәтижесінде мал азығына кететін шығын мөлшері артып, мал өнімі құны артады (Speedy, 2004: 9).

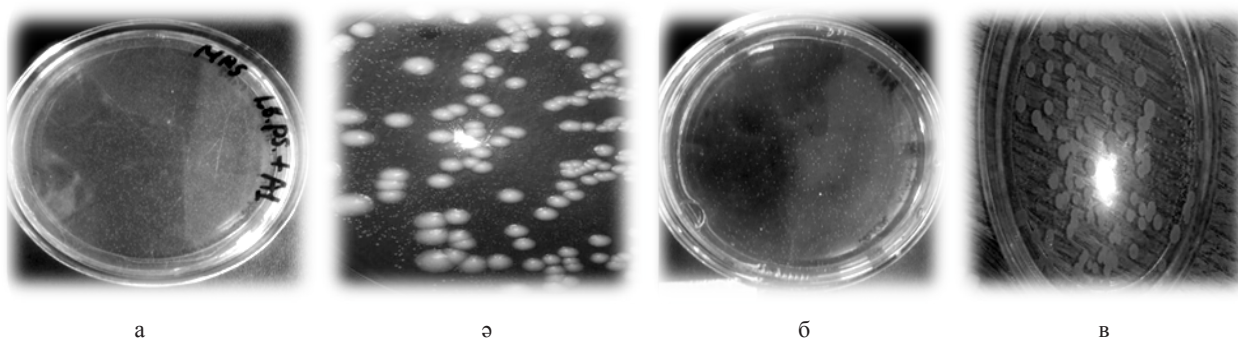
Ашытқы-бактериялық аралас дақылдарының бидай сабанында өсу белсенділігімен қатар, мелассамен оптимизацияланған бидай сабанында ашытқы-бактериялық аралас дақылдарының биомасса жинау қарқындылығы зерттелді, зерттеу нәтижелері 6-суретте көрсетілген.



6-сурет – Мелассамен оптимизацияланған бидай сабанында ашытқы-бактериялық аралас дақылдарының биомасса жинау қарқындылығы

6-суретте көрсетілгендей қатты ортаға сұйылтып егу нәтижелері бойынша *Lactobacillus fermentum* 11+ *Candida inconspicua* ТД6 аралас дақылы 4-5 тәулікте $27,4 \times 10^6 - 26,3 \times 10^6$ КТБ/мл аралығын қамтыды. Қатты ортада *Lactobacillus pseudoplantarum* 22+ *Yarrowia lipolytica* А1 аралас дақылының өсуі бойынша

$9,6 \times 10^6 - 14,1 \times 10^6$ КТБ/мл құрайды, яғни ортада сүтқышқылды бактериялар басым өсті. Бұл басымдылық ортадағы қышқыл түзу белсенділігін зерттеу нәтижелерінде көрсетілген сүтқышқылды бактериялардың жоғары белсенділігімен түсіндіріледі. Алынған нәтижелер төмендегідей (7-сурет).



а, б – *Lactobacillus pseudoplantarum* 22+ *Yarrowia lipolytica* А1 аралас дақылы;
 а, в – *Lactobacillus fermentum* 11 + *Candida inconspicua* ТД6, аралас дақылы

7-сурет – Ашытқы және сүтқышқылды бактериялардың аралас дақылдары

7-сурет бойынша зерттеу нәтижелері ашытқы және сүтқышқылды бактерия штамдарының аралас дақылдарын бидай сабаны табиғи субстратында өсіру нәтижесінде, *Lactobacillus fermentum* 11 + *Candida inconspicua* ТД6 аралас дақылының биомасса жинау қарқындылығы жоғары екені анықталынды.

Аралас және сүтқышқылды бактериялардың монодақылдарының қышқыл түзу белсенділігі анықталды. Сүтқышқылды бактериялардың қышқыл түзу түзу қабілеті Қышқыл қабілеттілік – сүтқышқылды бактериялардың өндірісте қолданылатын негізгі қасиеті. Сүт қышқылы микроб синтезінің сүтқышқылды бактериялар көмегімен алынған бірінші өнім болып саналады. Сүт қышқылын тамақ өнімінің сапасын жақсартуда, консервілеуде, әртүрлі субстраттарды қышқылдандыру мақсатында, тағамдық қоспа ретінде кеңінен қолданады (Бондаренко, 2005б: 14). Осы орайда, сүтқышқылды бактерияларының ортада органикалық қышқылдарды көп мөлшерде түзуі маңызды екендігі ескеріледі.

Ашытқы-бактериялық қауымдастықтағы дақылдардың қарқынды өсуінің және тіршілікке қабілеттілігінің көрсеткіші ретінде аралас дақылдардың ортада қышқыл түзу белсенділігі және қышқыл түзудің шегін анықтау Тер-

нер әдісімен зерттелінді (Кесте 1) (Гринберг, 1990: 797).

1-кестеде көрсетілгендей бидай сабаны табиғи субстратында өсірілген сүтқышқылды бактерия штамдарының және оларды ашытқылармен аралас дақылдарының қышқыл түзу белсенділігі мен шегі анықталды. Зерттеу нәтижесінде қышқыл түзу белсенділігі мен шегі *Lactobacillus fermentum* 11+ *Candida inconspicua* ТД6 аралас дақылында жоғары көрсеткішті көрсетті, яғни қышқыл түзу шегі 250 °Т құрады. Ал монодақылдардың қышқыл түзу шегі 7-тәулікте 180-230 °Т аралығын қамтыды.

Қорыта келгенде сүтқышқылды бактериялардың қышқыл түзу белсенділігі мен шегі олардың өсу қарқындылығын сипаттайды. Сүтқышқылды бактерияларының қышқыл түзу белсенділігі өндірісте маңызды болып табылады. Сүтқышқылды бактериялар ортаға сүтқышқылын түзу арқылы ашытқы дақылдарымен жақсы симбионттық қарым-қатынаста бола алатыны В.Н. Дедков, Е.И. Квасников және т.б. ғалымдардың ғылыми еңбектерінде көрсетілген (Квасников, 1975: 383).

Lactobacillus fermentum 11+ *Candida inconspicua* ТД6 белсенді аралас дақылы алынып, азықтық және энергетикалық құндылығы «ЖШС Эксперт Тест» зертханасында зерттелінді (2-кесте).

1-кесте – Бидай сабаны субстратында моно- және аралас дақылдардың қышқыл түзу белсенділігінің өзгеруі

Дақыл	Титрленетін қышқылдық (°Т)	
	17 сағат	168 сағат
Бақылау	55	140
<i>Lactobacillus pseudoplantarum</i> 22	70	180
<i>Lactobacillus fermentum</i> 11	90	230
<i>Lactobacillus fermentum</i> 11 + <i>Candida inconspicua</i> ТД6	185	250
<i>Lactobacillus pseudoplantarum</i> 22 + <i>Yarrowia lipolytica</i> А1	110	140

2-кесте – *Lactobacillus fermentum* 11 + *Candida inconspicua* ТД6 аралас дақылының азықтық және энергетикалық құндылығы

Азықтық құндылығы	Бидай сабаны	
	Бақылау (инокулят егілмеген сабан шикізаты негізіндегі орта), %	<i>Lactobacillus fermentum</i> 11 + <i>Candida inconspicua</i> ТД6, %
Белок массасының үлесі	1,2±0,04	2,17±0,09
Протеин массасының үлесі	0,08±0,008	0,59±0,2
Көмірсу массасының үлесі	4,79±0,19	6,49±0,26
Ылғалдылық массасының үлесі	92,53±3,7	85,30±3,4
Энергетикалық құндылығы, ккал/кДж	24,32/102	41,3/165

2-кестеде көрсетілгендей бидай сабанында өскен *Lactobacillus fermentum* 11 + *Candida inconspicua* ТД6 аралас дақылын бақылаумен салыстырғанда белок массасының үлесі 2,17±0,09 % құрайды, ал протеин массасының үлесі 0,59±0,2 %, көмірсу массасының үлесі 6,49±0,26 %, ылғалдық массасының үлесі 85,30±3,4 % көрсеткен, энергетикалық құндылығы бақылау нұсқасында 24,32/102 % құраса, аралас дақыл нұсқасында 41,3/165 % құрайды.

Зерттеу жұмысының нәтижесі бойынша *Lactobacillus fermentum* 11 + *Candida inconspicua* ТД6 негізінде алынған аралас дақылының бидай сабанында белок мөлшеріне бай жоғары биомасса жинақтауға қабілетті екендігі анықталды.

Қорытынды

1. Ашытқы және сүтқышқылды бактерия дақылдарының биологиялық қасиеттері зерттелінді. Зерттеу жұмыстарына ашытқы дақылдары мен сүтқышқылды бактерияларының жоғары мақсатты белсенділікке ие *Yarrowia lipolytica* А1, *Pichia fermentans* ТД1, *Candida inconspicua* ТД6, *тырлері*, және сүтқышқылды бактерия дақылдарынан *Lactobacillus pseudoplantarum* 22, *Lactobacillus fermentum* 11 штамдары іріктеліп алынды;

2. Ашытқы дақылдарының және сүтқышқылды бактериялардың моно – дақылдарын бидай сабаны субстратында ферментациялау жүргізілді. Ашытқылардың моно – дақылдарын өсірудің 7 тәулігінде клетка саны $4,02 \times 10^7$ кл/мл мөлшеріне жетті. Ал сүтқышқылды бактериялардың монодақылдарының өсу белсенділігі $14,05 \times 10^6 - 15,02 \times 10^6$ кл/мл аралығын қамтыды.

3. Ашытқы және сүтқышқылды бактериялар дақылдары арасындағы биосәйкестік қасиеті зерттелінді. Аралас дақылдарының сапалық және сандық құрамы бойынша *Lactobacillus fermentum* 11 55% және *Candida inconspicua* ТД6 45% қамтығандығы анықталды. Ал, *Lactobacillus pseudoplantarum* 22 + *Yarrowia lipolytica* А1 аралас дақылының өсу қарқындылығы бойынша *Lactobacillus pseudoplantarum* 22 90% және *Yarrowia lipolytica* А1 10% құрады, яғни сүтқышқылды бактерия дақылдарының өсу қарқындылығы жоғары екені анықталды. *Lactobacillus fermentum* 11 + *Candida inconspicua* ТД6 ашытқы – бактериялық аралас дақылы алынды.

4. Ашытқылардың моно – дақылдарының белок жинақтау белсенділігін зерттеу нәтижесінде *Candida inconspicua* ТД6 ашытқы дақылы ең жоғарғы белсенділікті көрсетті, белок жинақтау

мөлшері 118-135 мкг/мл аралығында болды. *Yarrowia lipolytica* А1 дақылы 90,2-127,3 мкг/мл құраса, *Pichia fermentans* ТД1 75-86 мкг/мл аралығын қамтыды.

5. Сүтқышқылды бактерия мен ашытқы дақылдарының белсенді штамдары негізінде консорциум құрастырылды. *Lactobacillus fermentum* 11 + *Candida inconspicua* ТД6 аралас дақылдары бидай сабаны субстратындағы клетка саны 4-5 тәулікте 38×10^6 - $42,2 \times 10^6$ кл/мг көрсетті. Зерттеу нәтижесінде қышқыл түзу белсенділігі мен шегі *Lactobacillus fermentum* 11 + *Candida inconspicua* ТД6 аралас дақылында

жоғары көрсеткішті көрсетті, яғни қышқыл түзу шегі 250 °Т құрады.

6. *Lactobacillus fermentum* 11 + *Candida inconspicua* ТД6 аралас дақылдарының негізіндегі жемдік белоктың азықтық және энергетикалық құндылығы «ЖШС Эксперт Тест» зертханасында анықталды. Бидай сабанының аралас дақылын бақылаумен салыстырғанда белок массасының үлесі $2,17 \pm 0,09$ % құрайды, ал протеин массасының үлесі $0,59 \pm 0,2$ %, энергетикалық құндылығы бақылау нұсқасында 24,32/102 % құраса, аралас дақыл нұсқасында 41,3/165 % құрайтындығы көрсетілді.

Әдебиеттер

- Леснов А.П. Солома как энергетический и белковый источник для животноводства // Машинно-технологическая станция. – 2008. – № 6. – С. 51-54.
- Дедков В.Н. Разработка биотехнологии кормового белка из растительного сырья // Орловский государственный аграрный университет, Воронеж. – 2014. – № 24. – С. 142-146.
- Попов П.Д. Расчёт баланса соломы в хозяйстве // Методические рекомендации. – Владимир, 2006. – № 16. – С. 10.
- Честнов С.Н. Способ получения белково-витаминного корма // Биопроtein. – 2007. – № 17. – С. 7-10.
- Нетрусов А.И., М.А. Егорова, Л.М. Захарчук и др. Практикум по микробиологии. – М.: Академия. – 2005. – № 4. – С. 256-258.
- Саламатзаде А.А., Ганбаров Х.Г., Кафшдарджалал А.М. Влияние условий культивирования на продуцирование молочной кислоты у бактерий рода *Lactobacillus* // Вестник МГОУ. Серия: Естественные науки. – 2011. – №2. – С. 73-77.
- Князева И.А. Разработка биоконверсии отходов переработки зерна в белковые кормовые препараты путем твердофазной и глубинной ферментации их с помощью дрожжевых микроорганизмов // Моск. гос. акад. пищевых производств. – 1996. – №1. – С. 24.
- Гусев М. В., Минеева Л. А. Микробиология: учебник // М.: МГУ, 1985. – С. 372-376.
- Гнеушева И.А. Биотехнологические подходы для получения белково-углеводных кормовых добавок для животноводства // Развитие инновационного потенциала агропромышленного производства. Орел: Изд-во ОрелГАУ. – 2010. – №7. – С. 45-48.
- Суховская И.В., Борвинская Е.В., Смирнов Л.П., Немова Н.Н. Сравнительный анализ методов определения концентрации белка – спектофотометрии в диапазоне 200-220 нм и по Брэдфорд // Труды Карельского научного центра РАН. – 2010. – №2. – С. 68-71.
- Тарабукин Д.В. Ферментативные технологии направленной биоконверсии целлюлозо – и крахмалсодержащего растительного сырья // Институт биологии Уфимского научного центра РАН. – Уфа. – 2009. – №37. – С. 23-26.
- Соколенко Г.Г., Лазарев Б.П., Миньченко С.В. Пробиотики в рациональном кормлении животных // Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности. – 2015. – №1. – С. 72-77.
- Бондаренко Е. А. Сборник научных трудов СевКавГТУ // Продовольствие. Северо-Кавказский государственный технический университет. – 2005. – №1. – С. 14-17.
- Гринберг Т.А., Пирог Т.П., Буклова В.Н. Малащенко Ю.Р. Взаимоотношения микроорганизмов в экзополисахаридобразующей смешанной культуре // Микробиология. -1990. – №5. – С. 797-805.
- Брызгалов Л.П. Производство кормовых дрожжей // Лесная промышленность, 1965. – №17. – С. 272-278.
- Квасников Е.И., Нестеренко О.А. Молочнокислые бактерий и их пути использования // Наука. 1975. – №11. – С. 383-390.
- Speedy A.W. Overview of world feed protein needs and supply // Protein sources for the animal feed industry. Expert Consultation and Workshop. – Bangkok. – 2004. – № 1. – pp. 9 – 29.
- Lijuan G. Rice straw fermentation using lactic acid bacteria // Bioresource Technology. – 2008. – № 99 (8). – p. 2742-2748.
- Carlsson R. Amaranth species and related species for leaf protein concentrate production // Proceedings of 1st Amaranth conf., Rodale Press Inc., Emmaus. – 1977. -№ 19. – pp. 83 – 99.
- Chadd, S.A. Practical production of protein for food animals // Protein sources for the animal feed industry. – Bangkok. – 2002. – № 1. – pp. 77 – 125.
- Speedy A.W. Overview of world feed protein needs and supply // Protein sources for the animal feed industry. Expert Consultation and Workshop. – Bangkok. – 2004. – № 1. – pp. 9 – 29.
- Doelle H.W. Microbial cultures in the utilization of cellulosic materials // Biotechnology Advances. – 1984. – Vol. 2, № 1. – pp. 1 – 19.
- Lijuan G. Rice straw fermentation using lactic acid bacteria // Bioresource Technology. – 2008. – № 99 (8). – pp. 2742 – 2748.
- Bourdichona S. Food fermentations: Microorganisms with technological beneficial use // International Journal of Food Microbiology. – 2012. – Vol. 154, -№ 3. – pp. 87 – 97.
- Carlsson R. Amaranth species and related species for leaf protein concentrate production // Proceedings of 1st Amaranth conf., Rodale Press Inc., Emmaus. – 1977. -№ 3. – pp. 83 – 99.

Dutta G.N., Devriese L.A. Degradation of Macrolide-Lincosamid-Streptogramin antibiotics by *Lactobasillus* strains from animals // *Annales de Microbiologie*. -2009. – № 7. – pp. 51-57.

Toride Y. Lysine and other amino acids for feed: production and contribution to protein utilization in animal feeding // *Protein sources for the animal feed industry*. – Bangkok. – 2004. – № 1. – pp. 161 – 167.

References

Bondarenko E.A. (2005) Sbornik nauchnykh trudov SevKavGTU [Collection of scientific papers SevKavSTU.] Series: Food. North-Caucasian State Technical University, vol. 1. pp. 14-17.

Bourdichona S. (2012) Food fermentations: Microorganisms with technological beneficial use. *International Journal of Food Microbiology*, vol. 3, pp. 87 – 97.

Bryzgalov L.P. (1965) Proizvodstvo kormovykh drozhzhey [Production of fodder yeast]. *Forest Industry*, vol. 17, p. 272-278.

Carlsson R. (1977) Amaranth species and related species for leaf protein concentrate production. *Proceedings of 1st Amaranth conf.*, Rodale Press Inc., Emmaus, vol. 19, pp. 83 – 99.

Carlsson R. (1977) Amaranth species and related species for leaf protein concentrate production. *Proceedings of 1st Amaranth conf.*, Rodale Press Inc., Emmaus, vol. 3, pp. 83 – 99.

Chadd, S.A. (2002) Practical production of protein for food animals. *Protein sources for the animal feed industry*. Bangkok, vol. 1. pp. 77 – 125.

Chestnov S.N. (2007) Sposob polucheniya belkovo – vitaminnogo korma [Method of obtaining protein-vitamin feeds]. *Bioprotein*, vol. 17, pp. 7-10.

Dedkov V.N. (2014) Razrabotka biotekhnologii kormogo belka iz rastitelnogo syrya [The development of the biotech for feed protein from plant raw material]. *Orlov state agrarian university*, vol. 24, pp. 142-146.

Doelle H.W. (2004) Microbial cultures in the utilization of cellulosic materials. *Biotechnology Advances*, vol. 1, pp. 1 – 19.

Dutta G.N., Devriese L.A. (2009) Degradation of Macrolide-Lincosamid-Streptogramin antibiotics by *Lactobasillus* strains from animals. *Annales de Microbiologie*, vol. 7, pp. 51-57.

Gneusheva I.A. (2010) Biotekhnologicheskie podhody dlya polucheniya belkovo – uglevodnykh kormovykh dobavok dlya zhivotnovodstva [Biotechnological approaches for obtaining protein-carbohydrate feed additives for animal husbandry]. Publishing house OrelGau, vol. 7, pp. 45 – 48.

Grinberg T.A., Pirog T.P., Buklova V.N. Malashenko Yu.R. (1990) Vzaimootnosheniya mikroorganizm. zmov v ekzopolisakhari-dobrazuyushchey smeshannoy kul'ture [Mutual relations of microorganisms in exopolysaccharide-forming mixed culture]. *Microbiology*, vol. 5. pp. 797-805.

Gusev M.V., Mineeva L.A. (1985) *Mikrobiologiya* [Microbiology]. M.: Moscow State University, pp. 372-376.

Knyazeva I.A. (1996) Razrabotka biokonvercyi othodov pererabotki zerna v belkovye kormovye preparaty putem tverdo-fazovnoy i glubinnoy fermentatsii ih s pomochiu drozhevnykh mikroorganizmov [Development of bioconversion of grain processing wastes into protein fodder products by solid-phase and submerged fermentation with the help of yeasts]. *Moscow. state. acad. food production*, vol. 2, pp. 24.

Kvasnikov E.I., Nesterenko O.A. (1975) Molochnokisllye bakteriy i ikh puti ispol'zovaniya [Lactic acid bacteria and their ways of application]. *Science*, vol. 11, pp. 383-390.

Lesnov A.P. (2008) Soloma kak energeticheskiy i belkovyi istochnik dlya zhivotnovodstva [Straw as an energetic and protein source for livestock]. *Engine-technological station*, vol. 6, pp. 51-54.

Lijuan G. (2008) Rice straw fermentation using lactic acid bacteria. *Bioresource Technology*. № 99 (8), pp. 2742-2748.

Lijuan G. (2008) Rice straw fermentation using lactic acid bacteria. *Bioresource Technology*, vol. 99 (8). pp. 2742 – 2748.

Netrusov A.I., Egorova M.A., Zaharchuk L.M. et al. (2005) *Praktikum po microbiologii* [Practical work on microbiology]. Moscow.: Academy, vol. 4. pp. 256-258.

Popov P.D. (2016) Raschet balansa solomy v hozyaistve [Computation of straw balance in the economy]. *Methodological recommendation*, vol. 16, pp. 10.

Salamatzadeh A.A., Ganbarov Kh.G., Kafshdarjalal A.M. (2011) Vliyanie uslovyi kultivirovaniya na producirovaniye molochnoi kisloty u bakteriy roda *Lactobacillus* [Influence of cultivation conditions on the production of lactic acid through genus *Lactobacillus*]. *Bulletin of MGOU. Series: Natural Sciences*, vol. 2, pp. 73-77.

Sokolenko G.G., Lazarev B.P., Minchenko S.V. (2015) Probiotiki v ratsional'nom kormlenii zhivotnykh [Probiotics in rational feeding of animals]. *Technology of food and processing industry*, vol. 1. pp.72-77.

Speedy A.W. (2004) Overview of world feed protein needs and supply // *Protein sources for the animal feed industry*. *Expert Consultation and Workshop*. Bangkok, vol. 1, pp. 9 – 29.

Speedy A.W. (2004) Overview of world feed protein needs and supply. *Protein sources for the animal feed industry*. *Expert Consultation and Workshop*, vol. 1. pp. 9 – 29.

Sukhovskaya I.V., Borvinskaya E.V., Smirnov L.P., Nemova N.N. (2010) Sravnitel'nyy analiz metodov opredeleniya kontsentratsii belka – spektrofotometrii v diapazone 200-220 nm i soglasno Bredfordu [Comparative analysis of methods for determination of protein concentration spectrophotometry in the range 200-220 nm and according to Bradford]. *Academy of Sciences*, vol. 2, pp.68-71.

Tapabukin D.V. (2009) Fepmentativnye texnologii nappavlennoy biokonvepcii tsellyulozo – i kpxmalcodepzhshchego pactical'nogo cyp'ya [The effective technologies of directional bioconversion of cellulose and starch containing raw materials]. *Ufa*, vol. 37, pp. 23-26.

Toride Y. (2004) Lysine and other amino acids for feed: production and contribution to protein utilization in animal feeding. *Protein sources for the animal feed industry*, vol. 1, pp. 161 – 167.

Табаева А.¹, Картпаева Б.²

¹доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и гигиены
Казахского национального университета имени аль-Фараби,
Казахстан, г. Алматы, e-mail: Aliya.Tabayeva@kaznu.kz

²главный специалист Филиала «Национальный центр экспертизы»
Комитета охраны общественного здоровья Министерства здравоохранения
Республики Казахстан по г. Алматы, Казахстан, г. Алматы, e-mail: nce@mail.ru

**ЦИРКУЛЯЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ВИРУСОВ ГРИППА
В КАЗАХСТАНЕ**

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп остаются одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем во всем мире, в том числе и в Казахстане. В этом исследовании проанализированы статистические данные многолетней динамики заболеваемости ОРВИ в Казахстане в эпидемические сезоны с 2000-2001 гг. по 2016-2017 гг., изучены данные эпидемиологического мониторинга за циркуляцией вирусов ОРВИ и гриппа в эпидемическом сезоне 2016-2017 гг. Описываемый 2016-2017 гг. эпидемический сезон охарактеризовался более ранним началом эпидемической заболеваемости ОРВИ и гриппом по сравнению с предыдущим – максимальные показатели отмечались на 50 неделе 2016 г. (118,9 случаев на 100 тыс. нас.) и на 02 неделе 2017 г. (192,7 случаев на 100 тыс. нас.). ПЦР-диагностика установила циркуляцию вирусов гриппа А H3N2 и В, при этом начало эпидемического сезона (44 неделя, 2016 г.) было связано с большей активностью вируса гриппа В, а его завершение – с доминированием вируса гриппа А H3N2 (18 неделя, 2017 г.). Отличительной особенностью сезона являлось отсутствие вируса гриппа А H1N1 pdm09. Генетический анализ выделенных штаммов гриппа показал их схожесть с вакцинными А/Hong Kong/4801/2014 и В/Brisbane/60/2008. Секвенирование генов изученных штаммов вируса гриппа продемонстрировало сохранение их чувствительности к противовирусным препаратам.

Ключевые слова: вирусы гриппа, ПЦР, генетический анализ, секвенирование, чувствительность к противовирусным препаратам, заболеваемость гриппом, заболеваемость ОРВИ.

Tabayeva A.¹, Kartpayeva B.²

¹doctor of medical sciences, professor, head of Epidemiology and Hygiene department
of Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: Aliya.Tabayeva@kaznu.kz

²senior specialist of the "Branch Almaty City of the National Center of Expertise"
of the Public Health Protection Committee of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan,
Kazakhstan, Almaty, e-mail: nce@mail.ru

**Circulation of the representatives of acute respiratory viral infections
and influenza viruses in Kazakhstan**

Acute respiratory viral infections (ARVI) and influenza remain one of the most urgent medical and social-economic problems throughout the world, including Kazakhstan. In this article the data of the long-term dynamics of the incidence of influenza and ARVI rates in the Kazakhstan for 2000-2001 to 2016-2017, data of epidemiological monitoring of the circulation of influenza viruses in the influenza season 2016-2017 are analyzed. The described 2016-2017 influenza season was characterized by a relatively earlier onset – the maximum incidence of ARI was observed at 50 on 2016 y. (118.9 per 100 thousand population) and at 02 weeks on 2017 y. (192.7 per 100 thousand population). PCR diagnostics established the circulation of influenza A viruses H3N2 and B and the onset of the epidemic season (44

weeks) was associated with a greater activity of the influenza B virus, and its completion was dominated by influenza A H3N2 virus (week 18). A distinctive feature of the season was the absence of the influenza A virus H1N1 pdm09. Genetic analysis of isolated strains of influenza showed their similarity with vaccine strains A/Hong Kong/4801/2014 and B/Brisbane/60/2008. Sequencing of the studied strains of the influenza virus demonstrated the preservation of their sensitivity to antiviral drugs.

Key words: influenza viruses, PCR, genetic analysis, sequencing, sensitivity to antiviral drugs, seasonal incidence of influenza, seasonal incidence of ARVI.

Табаева А.¹, Картпаева Б.²

¹медицина ғылымдарының докторы, профессор, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің эпидемиология және гигиена кафедрасының меңгерушісі, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: Aliya.Tabayeva@kaznu.kz

²Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Қоғамдық денсаулық сақтау комитеті Ұлттық сараптама орталығы, Алматы қ. бойынша филиалының бас маманы, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: pce@mail.ru

Қазақстандағы жедел респираторлық вирустық инфекциялардың және тұмау вирустарының айналымы

Жедел респираторлық вирустық инфекциялар (ЖРВИ) және тұмау бүкіл әлемдегі, соның ішінде Қазақстанда да, ең өзекті медициналық және әлеуметтік-экономикалық проблемалардың бірі болып қалып отыр. Осы мақалада Қазақстанда ЖРВИ және тұмау аурушандықтың ұзақ мерзімді 2000-2001 жж. эпидемиялық маусымнан бастап 2016-2017 жж. маусымға дейін динамикалық түрде статистикалық деректер қарастырылған. 2016-2017 жж. эпидемиялық маусымның тұмау вирусы айналымы бойынша эпидемиологиялық мониторинг деректері зерттелген. Сипатталған 2016-2017 жж. эпидемиялық маусым алдыңғымен салыстырмалы түрде қарағанда ертерек басталғаны анықталды – ең жоғары ЖРВИ аурушандығы 2016 ж. 50 аптасында (100 мың тұрғынға 118.9 жағдай) және 2017 ж. 02 аптасында (100 мың тұрғынға 192,7 жағдай) байқалды. ПТР диагностика жолымен тұмау вирустарының А H3N2 және В-тармағының айналымы анықталған және эпидемиялық маусымның басталуы (44 апта) В тұмау вирусының жоғары белсенділікпен байланысты болса, оның аяқталуы – А H3N2 үстемдік болды (18 апта). Айтарлықтай, осы маусымның тағы бір ерекшелігі – тұмауының вирусы А H1N1 pdm09 мүлдем анықталған жоқ. Адамдардан оқшауланған тұмау штамдарының генетикалық талдауы олардың вакциналық A/Hong Kong/4801/2014 және B/Brisbane/60/2008 штамдармен ұқсастығын көрсетті. Тұмау вирустары гендерін секвендеу арқылы зерттелген барлық штамдар вирусқа қарсы препараттарға сезімталдық бар екенін көрсетті.

Түйін сөздер: тұмау вирустары, ПТР, генетикалық талдау, секвендеу, вирусқа қарсы препараттарға сезімталдық, тұмаумен маусымдық аурушандық, ЖРВИ маусымдық аурушандық.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп остаются одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем во всем мире (Potter, 2001:575). Согласно новым оценкам Центров по контролю и профилактике болезней США, ВОЗ и глобальных партнеров в области здравоохранения, каждый год от респираторных заболеваний, вызванных сезонным гриппом, умирает до 650 000 человек. Это больше предыдущего глобально-оценочного показателя на 250 000–500 000 человек, который рассчитывался более десяти лет назад и охватывал все связанные с гриппом случаи смерти, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Новые показатели, составляющие 290 000–650 000 случаев смерти, выведены на основании более свежих данных из

более широкого и разнообразного круга стран, в том числе стран с уровнем доходов ниже среднего, и не учитывают случаи смерти от не респираторных заболеваний (*WHO, 2017a*).

В связи со значимым влиянием гриппа на общественное здравоохранение повсеместно проводится эпидемиологический мониторинг за циркуляцией вирусов гриппа. Дозорный эпидемиологический надзор в современном варианте проводится с целью оценки вирусологических и эпидемиологических характеристик респираторных заболеваний, регистрируемых по обращениям за амбулаторной помощью или по частоте госпитализации в связи с гриппом или другими респираторными вирусными инфекциями (*WHO, 2011b*). Минимальная система эпидемиологического надзора за гриппом, придерживаться которой было рекомендовано национальным системам здравоохранения, была прописана в

глобальных стандартах, опубликованных ВОЗ в 2013 году (WHO, 2014).

Постоянный эпидемиологический надзор за вирусами гриппа играет важнейшую роль в определении состава вакцины против сезонного гриппа (Sano K. et al., 2017:355389), в мониторинге характеристик циркулирующих вирусов и выявлении новых вирусов гриппа (Tria, et al., 2013:2705), имеющих потенциал для развития пандемии (Hegermann-Lindencrone, et al., 2015: 90).

В Казахстане при населении около 18 млн человек (Официальная статистическая информация, 2017), ежегодно регистрируется от 600 тысяч до 1,2 млн. случаев ОРВИ и гриппа (Бекшин, 2017). Система эпидемиологического надзора предусматривает слежение за уровнем заболеваемости гриппом и ОРВИ на основе ежедневного учета случаев заболеваний в организациях первичной медико-санитарной помощи с представлением еженедельных данных на районный, областной и национальный уровень в межэпидемический период и в период сезонного подъема заболеваемости (Приказ МЗ РК № 910, 2011). Мониторингом предусмотрена информация по абсолютному числу зарегистрированных случаев ОРВИ, в том числе гриппа с последующим расчетом показателей на 100 000 населения, возрастному составу заболевших, летальности и результатов лабораторных исследований (Национальный план, 2009).

В настоящей статье приводятся и анализируются данные многолетней динамики заболеваемости ОРВИ и гриппом с 2000/2001 гг. по 2016/2017 гг., данные эпидемиологического мониторинга за циркуляцией вирусов гриппа в эпидемический сезон 2016-2017 гг. в Казахстане. Актуальность настоящего исследования состоит в проведении оценки ретроспективного и текущего уровня эпидемической заболеваемости ОРВИ и гриппом в республике, описании серологических и генотипических характеристик циркулирующих штаммов вирусов ОРВИ и гриппа (сезонных и эпидемических) в Казахстане с целью выработки политики в области профилактики и определения актуального состава противогриппозных вакцин, закупаемых национальной системой здравоохранения для грядущих эпидемических сезонов.

Материалы и методы исследования

Для изучения эпидемиологических тенденций по заболеваемости ОРВИ и гриппом в Ка-

захстане использованы статистические данные системы электронного слежения за случаями гриппа, гриппоподобных заболеваний (ГПЗ) и тяжелыми острыми респираторными инфекциями (ТОРИ). Система электронного слежения используется в рамках дозорно-эпидемиологического надзора за гриппом в Казахстане с эпидсезона 2011-2012 гг. (Куатбаева, 2013:39). Система разработана компанией Inform Consulting (Казахстан) и в данный момент активно эксплуатируется в дозорных центрах (медицинских организациях) всех областей и городов Казахстана.

Клиническим материалом для лабораторных исследований в эпидемический сезон 2016-2017 гг. послужили мазки из носа и зева больных с ОРВИ, имевших клинику гриппа или гриппоподобного заболевания (Babcock, et al., 2006:269) – всего 9490 образцов, собиравшиеся в дозорных эпидемиологических центрах страны согласно действующему приказу Министерства Национальной Экономики Республики Казахстан (Приказ МНЭ РК №194, 2015). Лабораторные исследования данных образцов проводились в 16 региональных филиалах Национального центра экспертизы (НЦЭ), которые локализируются в областных центрах республики, г. Алматы, г. Астане. С целью лабораторной диагностики гриппа в вирусологических лабораториях НЦЭ были использованы методы ПЦР-диагностики (Steininger et al., 2002:2054), культивирование вирусов гриппа на культуре клеток MDCK (Freshney, 2005) и куриных эмбрионах (Knipe, et al., 2007), серологические методы выявления антигенных характеристик изолятов вируса – реакция торможения гемагглютинации и ингибции нейраминидазной активности с подтипспецифическими сыворотками (Cooper et al., 2003), иммунофлуоресцентная микроскопия с моноклональными антителами (Kallewaard, et al., 2016:601), (Yasugi, et al., 2013), (Krause, et al., 2011:10906), молекулярно-генетический анализ (WHO, 2011a). Для постановки ПЦР использовались тест-системы «АмплиСенс Influenza virus A/B-FI», «АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-FI», «АмплиСенс Influenza virus A-тип-FI» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Данные секвенирования нуклетидных последовательностей и филогенетического анализа генома выделенных штаммов получены от Национальной референс-лаборатории по контролю вирусных инфекций Научно-практического центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга Комитета охраны общественного

здоровья Министерства здравоохранения (г. Алматы) и зональной вирусологической лаборатории НЦЭ по г. Астана. Секвенированию подвергнуты 15 штаммов А/Н3N2 и 15 штаммов гриппа В. Были проведены исследования вирусов на мутации генов гемагглютинаина, нейраминидазы и матричного гена на генетическом анализаторе ABI 3500, Applied Biosystems (США) согласно инструкции изготовителя с целью установления филогенетического происхождения выделенных изолятов и наличия мутации в генах, ответственных за чувствительность к противовирусным препаратам (Smith, et al., 2004:372). Анализ

данных проводился на компьютерных программах Vector NTI, MEGA 7 при помощи международных баз данных NCBI, GISAID, CDC, ISRV, GENBANK методом Neighbor Joining по алгоритму Kimura 2-parameter с выполнением Bootstrap Test of Phylogeny (1000 повторов) (Kumar, 2016).

Результаты исследования и их обсуждение

Ретроспективный анализ показателей заболеваемости за последние 17 лет демонстрирует стойкую тенденцию снижения заболеваемости в республике (рисунок 1).

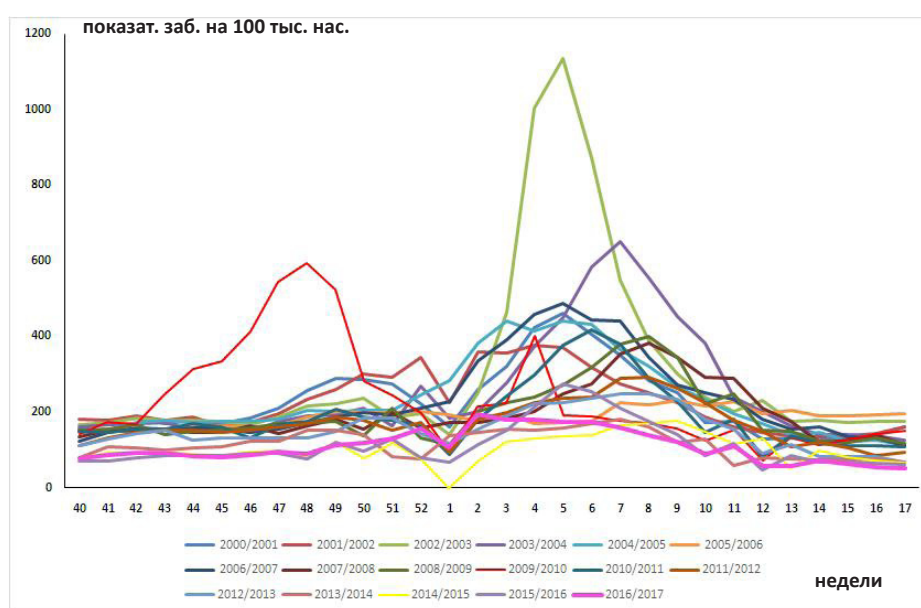


Рисунок 1 – Заболеваемость ОРВИ в Казахстане в эпидемические сезоны 2000/2001гг-2016/2017 гг.

За эпидемический сезон с 1 октября 2016 года по 12 мая 2017 года (с 40 недели 2016 г. по 19 неделю 2017 г.) по республике было зарегистрировано 603 945 случаев заболевания ОРВИ (3,4% населения) с показателем заболеваемости на 100 тыс. нас. 3378,64, что ниже аналогичного периода предыдущего эпидемического сезона на 0,80% (600893 случаев, показатель – 3406,04). Особенностью сезона 2016-2017 гг. явилось также более раннее начало – максимальные показатели заболеваемости ОРВИ отмечались на 52 неделе 2016 г. (156,9 случаев) и на 02 неделе 2017 г. (192,7 сл.), тогда как в предыдущем 2015-2016 гг. эпидсезоне пик заболеваемости приходился на 05 и 06 недели 2016 г. с показателями заболеваемости

274,8 и 253,0 соответственно (рисунок 2). В течении эпидсезона 2016-2017 гг. превышения еженедельных контрольных уровней (КУ) заболеваемости не наблюдалось.

Основную долю среди заболевших ОРВИ составили дети до 14 лет – 66,7% (402 797 сл.), из них дети до 1 года – 9,9% (59874 сл.). Следует отметить, что заболеваемость среди детей до 14 лет (8289,51 на 100 тыс. нас.) и детей до 1 года (17308,33 на 100 тыс. нас.) превысила уровень заболеваемости совокупного населения республики (3378,64) в 2,4 и 5,1 раза, соответственно. Удельный вес беременных среди заболевших составил 4,3% (26024 сл.). В сравнении с аналогичным периодом предыдущего эпидсезона, заболеваемость ОРВИ среди детей до 14 лет и детей до

1 года снизилась на 4,2% и 3,7%, соответственно, среди беременных увеличилась в 1,6 раза.

В целом, по республике, за эпидсезон 2016-2017 гг. было госпитализировано с тяжелым и средне-тяжелым течением ОРВИ 56 848 чел. (9,4 % от общего числа заболевших ОРВИ), детей до 1 года – 18045 (30,1% от числа заболев-

ших ОРВИ детей до 1 года), беременных – 12777 (49% от числа заболевших ОРВИ беременных). В сравнении с аналогичным периодом предыдущего эпидсезона количество лиц, госпитализированных с ОРВИ увеличилось на 16% (47 752 чел.). Среди детей до 1 года число госпитализированных снизилось на 2,2%.

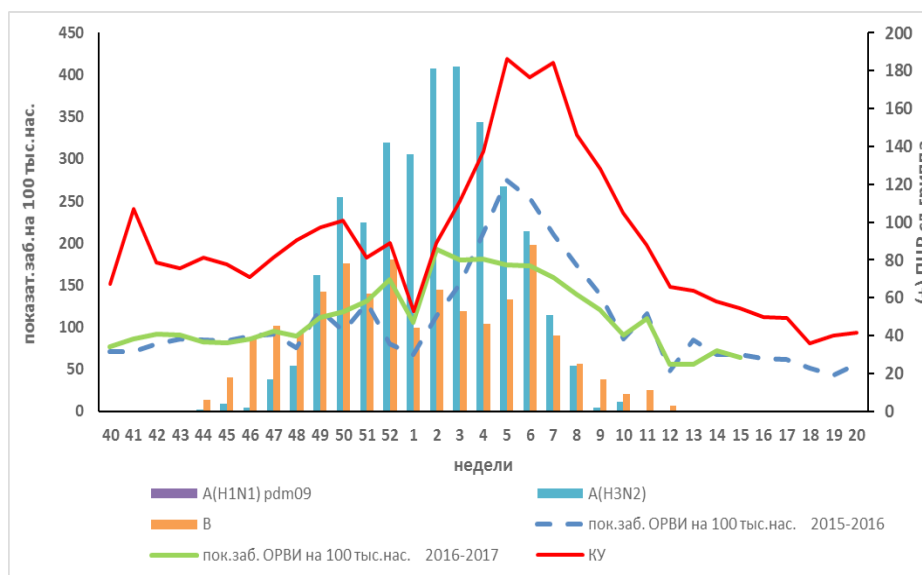


Рисунок 2 – Сравнительная характеристика фактической заболеваемости ОРВИ и контрольного уровня (КУ) на фоне ПЦР (+) случаев гриппа за эпидемические сезоны 2015-2016 гг., 2016-2017 гг. в Казахстане

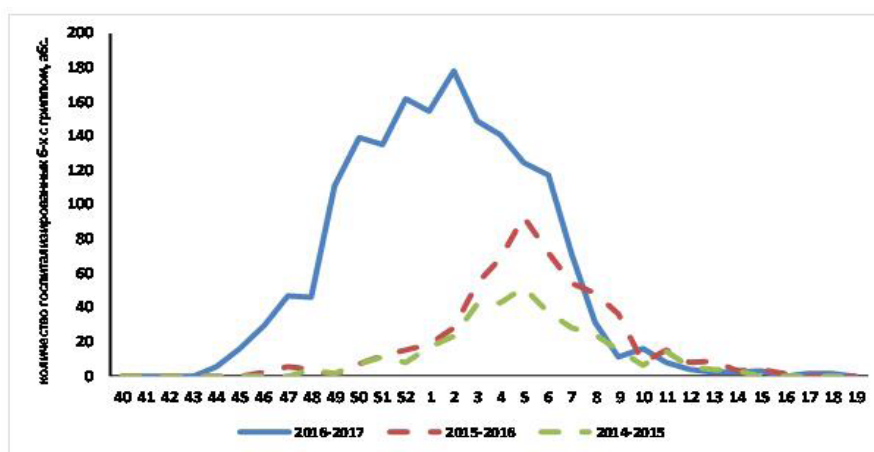


Рисунок 3 – Количество госпитализированных с гриппом в эпидсезоны с 2014-2015 гг. по 2016-2017 гг.

В структуре ОРВИ удельный вес гриппа составил 0,42 % (2542 сл), из них дети до 14 лет составили 37,8 % (961 сл.), в том числе дети до 1 года -26,0 % (250 сл.), на беременных прихо-

дится – 31,2% (793 сл.). Количество госпитализированных больных с гриппом, в сравнении с эпидсезонами 2015-2016 гг. и 2014-2015 гг. увеличилось в 3 и 4,9 раза соответственно (*рисунок*

3). Среди госпитализированных с гриппом 42% составили беременные и 29,4% дети до 1 года.

Этиологическая структура гриппа определялась, в основном, посредством ПЦР-диагностики клинического материала от больных. Частота детекций вирусов гриппа А Н3N2 и В в клинических материалах в рассматриваемый период представлена на *рисунке 4*. Максимальное число положительных проб на грипп было зарегистрировано в декабре 2016 г., на 50 неделе (45%), и в январе 2017 г., на 01 неделе (54%), что коррелирует с динамикой заболеваемости. Последние случаи гриппа детектировали в мае 2017 г. Начало эпидемического сезона было связано с большей активностью вируса гриппа В, а его завершение – с доминированием вируса гриппа А Н3N2. Вирус гриппа А Н1N1 pdm09 не циркулировал в эпидсезон 2016-2017 гг.

Частота положительных на грипп проб составила, в среднем, 26,7% (2542 пробы). Возрастная структура лабораторно подтвержденных случаев гриппа представлена в *таблице 1*.

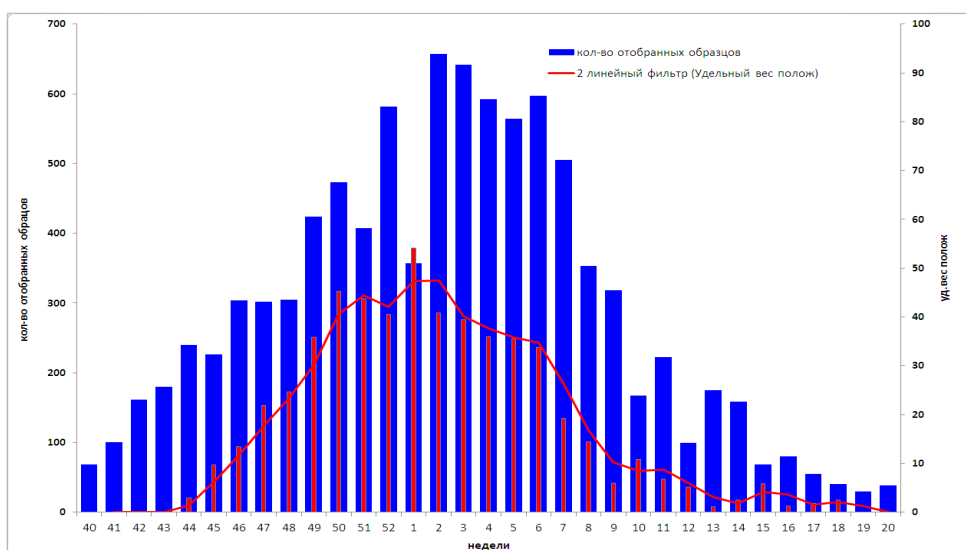


Рисунок 4 – Динамика детекции вирусов гриппа в клинических материалах в эпидемическом сезоне 2016/2017 гг.

Таблица 1 – Возрастная и этиологическая структура лабораторно подтвержденных случаев гриппа у людей

Возрастная группа больных	Кол-во лабораторно подтвержденных случаев (абс.; %)	Доля типов и субтипов вируса в этиологической структуре гриппа (в %)	
		А/Н3N2	В
0-4 года	572/22,5	58	42
в т.ч. дети до 1 года	250/9,8	62	38
5-14 лет	389/15,3	46	54
15-29 лет	1027/40,4	58	42
30-64 года	509/20,0	73	27
65 и ≥ лет	45/1,8	82	18
Беременные	793/31,2	62	38

С целью изоляции вирусов гриппа на клетках культуры ткани MDCK исследовано 685 образцов. Эффективность изоляции составила 19,5%.

В структуре детектированных случаев ОРВИ негриппозной этиологии, по данным ПЦР: вирусы парагриппа – 92 (15%), респираторно-синцитиальный вирус и аденовирус по 109 (18%),

метапневмовирус – 84 (14%), риновирус – 159 (26%), бокавирус – 40 (6,5%), коронавирусы – 16 (2,5%).

В Национальной референс-лаборатории НПЦСЭЭиМ были изучены антигенные характеристики 80 штаммов с имеющимися диагностическими сыворотками, полученными по линии ВОЗ. В результате определено родство 15 штаммов к вирусам гриппа А Н3N2 (подобных вакцинному А/Hong-Kong), **71 штамм проявили родство к вирусу гриппа В и реагировали со специфической сывороткой В/Victoria**, один из штаммов вируса гриппа В был близко родственен к В/Yamagata.

По результатам изучения нуклеотидных последовательностей штаммов гриппа А/Н3N2, депонированных в международной базе данных EpiFLU GISAID, и вирусов, секвенированных на базе референс-лаборатории, был сделан филогенетический анализ и определение аминокислотных мутаций.

Вирусы гриппа А/Н3N2 **относились к клайду 3С.2а** референсного штамма А/Cote Divoire/544/2016. Несколько подгрупп возникли в клайде 3С.2а благодаря заменам N121K и N122D, что привело к потере цепочки гликозилирования в остатках 122-124, также имелось кодирование генов гемагглютинаина R261Q. Изменение сайта гликозилирования может сопровождаться изменением антигенности и вирулентности вируса. Генетический кластер нейраминидазы вируса гриппа А проявлял схожесть с кластером гемагглютинаина и совпадал с референсным штаммом А/Hong Kong/4801/2014 в некоторых позициях: S245N, в результате чего образовалась цепочка гликозилирования 245-247, S247T поддерживал эту самую цепочку и мутации T267K, I380V. Были также аминокислотные замены G93D, D339N, P468L, которые ассоциировались с клайдом вирусов 3С.2а. При обработке филогенетических данных нейраминидазы, не было обнаружено основных мутаций отвечающих за понижение противовирусной чувствительности.

Все исследованные вирусы гриппа В/Victoria входили в генетическую группу А1 вакцинного штамма В/Brisbane/60/2008, которая определяется двумя основными мутациями I117V и N129D. При обработке филогенетических данных нейраминидазы, не было обнаружено основных мутаций отвечающих за понижение противовирусной чувствительности. Филогенетический анализ генов гемагглютинаина представителей линии В/Yamagata показал что 3 образца относятся к клайду 3 вакцинного штамма В/

Phuket/3073/2013 с мутациями, ассоциирующими эту группу L172Q and M251V. Филогенетический анализ генов нейраминидазы изолятов подтвердил принадлежность образцов к клайду 3 вакцинного штамма В/Phuket/3073/2013. При обработке филогенетических данных нейраминидазы, не было обнаружено основных мутаций отвечающих за понижение противовирусной чувствительности.

Таким образом, генетический анализ вирусов гриппа, собранных в эпидемический сезон 2016-2017 гг. позволил сделать вывод о циркуляции штаммов, подобных вакцинным А/Hong Kong/4801/2014 и В/Brisbane/60/2008, вошедшим в состав гриппозных вакцин в сезон 2016-2017 гг.

Согласно данным отчета института Френсиса Крика (доклад для ежегодной консультации ВОЗ по составу вакцины против гриппа для северных полушарий) (WHO, 2017b) в ходе эволюции вирусов А/Н3N2 образовалась новая генетическая подгруппа 3с.2а1, подобная штамму А/Bolzano/7/2016, характеризующаяся аминокислотными заменами на участках N121K и S144K. Однако, все они в антигенном отношении идентичны вакцинному штамму. В данную группу входят две трети части современных штаммов мира (Nachbagauer R. et al., 2017), **а также все исследованные казахстанские изоляты этого эпидемического сезона.**

Референс-лабораторией в международном банке данных GISAID депонировано 8 штаммов вирусов гриппа, в т.ч. три А/Н3N2 и **пять вирусов гриппа В (А/Н3N2/Karaganda/6553/2017, А/Н3N2/Karaganda/519/2016, А/Н3N2/Karaganda/27/2017, В/Karaganda/64/2017, В/Jambul/284/2016, В/North-Kazakhstan/197/2017, В/Almaty/51/2016, В/Almaty/6/2016).**

Заключение

Таким образом, анализ имеющихся статистических данных показывает стойкую тенденцию к снижению эпидемической заболеваемости ОРВИ в Казахстане за последние 17 лет. Современными особенностями эпидемической заболеваемости ОРВИ и гриппом в Казахстане в сезоне 2016-2017 гг. являются:

- Более ранний, чем в предыдущие годы, подъем заболеваемости ОРВИ с достижением максимальных показателей заболеваемости уже на 50 (118,9) и на 02 неделях (192,7);
- Уровень заболеваемости в сезоне не превысил республиканский пороговый уровень;

– Основную долю среди заболевших ОРВИ составили дети до 14 лет – 66,7 %, из них дети до 1 года – 9,9%, что ниже на 4,2% и 3,7%, соответственно, по сравнению с предыдущим эпидсезоном. Удельный вес беременных среди заболевших составил 4,3%, что выше по сравнению с предыдущим эпидсезоном в 1,6 раза.

– Количество госпитализированных с ОРВИ лиц составило 9,4 % от общего числа заболевших ОРВИ. В структуре ОРВИ удельный вес гриппа составил 0,42 %, что также превысило аналогичный показатель эпидсезонов 2015-2016 гг. и 2014-2015 гг. в 3 и 4,9 раза, соответственно. Среди госпитализированных с гриппом 42% составили беременные и 29,4% дети до 1 года. В сравнении с аналогичным периодом предыдущего эпидсезона количество лиц, госпитализированных с ОРВИ увеличилось на 16%.

– Этиологию эпидемических подъемов заболеваемости определяли вирусы гриппа

А(Н3N2) и В, при этом начало эпидемического сезона (44 неделя) было связано с большей активностью вируса гриппа В, а его завершение с доминированием вируса гриппа А(Н3N2) (18 неделя). Вирус гриппа А(Н1N1) pdm09 не регистрировался;

– Генетический анализ выделенных от больных вирусом гриппа показал, что в текущий эпидемический сезон на территории республики циркулировали штаммы, подобные вакцинным (A/Hong Kong/4801/2014 и B/Brisbane/60/2008);

– При обработке филогенетических данных гемагглютинаина и нейраминидазы не было обнаружено основных мутаций, отвечающих за понижение противовирусной чувствительности.

Полученные результаты послужили основанием для закупа противогриппозных вакцин Министерством здравоохранения Республики Казахстан в эпидемический сезон 2017-2018 гг.

Литература

- Potter C.W. A history of influenza // J. Appl. Microbiol. – 2001. – № 91. – С. 572–579.
- WHO. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. // News release 14 december 2017. – Geneva: World Health Organization, 2017a.- (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/ru>).
- WHO. Regional Office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans. – Geneva: World Health Organization, 2011b.
- WHO. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. – Geneva: World Health Organization, 2014. – (<http://www.who.int/influenza/resources/documents>).
- Sano K., Aina A., Suzuki T., Hasegawa H. The road to a more effective influenza vaccine: Up to date studies and future prospects // Vaccine. – 2017. – № 35. – С. 5388–5395.
- Tria F., Pompei S., Loreto V. Dynamically correlated mutations drive human Influenza A evolution // Sci Rep. – 2013. – № 3. – С. 2705.
- Hegermann-Lindencrone M., Gross D., Meerhoff T., Pereyaslov D., et al. Деятельность сети эпиднадзора за гриппом в европейском регионе: согласование с глобальными стандартами // Панорама общественного здравоохранения. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 89-100.
- Официальная статистическая информация /Население// Архив 2017 г. – (<http://stat.gov.kz>).
- Бекшин Ж. Выступление главного государственного санитарного врача Республики Казахстан // Международная научно-практическая конференция «Профилактика гриппа и острых респираторных инфекций» – 28-29 августа 2017 года, Алматы, Казахстан. – (<http://365info.kz/2017/08>).
- О дальнейшем совершенствовании дозорного эпидемиологического надзора за гриппом в республике (с изменениями и дополнениями от 10.07.2013 г.). – Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 декабря 2011 года № 910.
- Национальный план реагирования на пандемию гриппа в Республике Казахстан. – Распоряжение Премьер-Министра Республики Казахстан от 19 августа 2009 года № 120-р2009.
- Куатбаева А.М., Есмагамбетова А.С. Об опыте применения электронной системы слежения за ОРВИ/ГПЗ/ ТОРИ в рамках ДЭН за гриппом в Республике Казахстан // Материалы научно-методической конференции «Грипп, острые респираторные вирусные инфекции и их осложнения: диагностика, лечение и профилактика», посвященной профессору Г.У. Алшинбаевой. – Астана, 3-4 октября 2013. – С. 39.
- Babcock H.M., Merz L.R., Fraser V.J. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients // Infect Control Hosp. Epidemiol. – 2006. – Т. 27, № 3. – С. 266–270.
- Алгоритм организации системы дозорного эпиднадзора за ГПЗ и ТОРИ // Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний. – Приказ Министра национальной экономики Республики Казахстан № 194 от 12.03.2015 г.
- Steininger C., Kundi M., Aberle S.W., et al. Effectiveness of reverse transcription-PCR, virus isolation, and enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of influenza A virus infection in different age groups // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Т. 40, № 6 – С.2051–2056.

- Freshney R.I. Culture of animal cells: a manual of basic technique // 5th ed. Hoboken N.J., Wiley-Liss. – 2005.
- Knipe D., Howley P. Fields virology. – T. 2, 5th edition. – Wolters Kluwer, 2007. – C. 2947–2976.
- Cooper N.J, Sutton A.J, Abrams K.R, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials // *BMJ*. – 2003. – T. 326, № 7401. – C. 1235.
- Kallewaard N.L., Corti D., Collins P.J., Neu U., McAuliffe J.M., Benjamin E., et al. Structure and function analysis of an antibody recognizing all influenza A subtypes // *Cell*. – 2016. – № 166. – C. 596–608.
- Yasugi M., Kubota-Koketsu R., Yamashita A., Kawashita N., Du A., Sasaki T., et al. Human monoclonal antibodies broadly neutralizing against influenza B virus. – *PLoS Pathog*. – 2013. – 9:e1003150.
- Krause J.C., Tsibane T., Tumpey T.M., Huffman C.J., Basler C.F., Crowe Jr. J.E. A broadly neutralizing human monoclonal antibody that recognizes a conserved, novel epitope on the globular head of the influenza H1N1 virus hemagglutinin // *J. Virol.* – 2011. – № 85. – C. 10905–10908.
- WHO. Global Influenza Surveillance Network: Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. – *Geneva: World Health Organization*, 2011a. – (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle>).
- Smith D.J., Lapedes A.S., de Jong J.C., Bestebroer T.M., Rimmelzwaan G.F., Osterhaus A.D., et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus // *Science*. – 2004. – № 305. – C.371–376.
- Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets // *Mol. Biol. Evol.* – 2016. – T. 33, № 7. – C.1870–1874.
- WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. – *Geneva: World Health Organization*, 2 March 2017b. – (<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations>).
- Nachbagauer R., Krammer F. Universal influenza virus vaccine sandtherapeutic antibodies // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – № 23. – C. 222–228.

References

- Algoritm organizatsii sistemy dozornogo epidnadzora za GPZ i TORI [Algorithm for the organization of the sentinel surveillance system for ILI and SARI] (2015). Sanitarno-epidemiologicheskoye trebovaniya k organizatsii i provedeniyu sanitarno-protivno-epidemicheskikh (profilakticheskikh) meropriyatii po preduprezhdeniyu infektsionnykh zabolevaniy, Prikaz Ministra natsional'noy ekonomiki Respubliki Kazakhstan, no 194 ot 12.03.15.
- Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:3:266–270.
- Bekshin Zh. (2017) Vystupleniye glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Respubliki Kazakhstan [Speech of the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Kazakhstan]. Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsia «Profilaktika grippa i ostrykh respiratornykh infektsiy», 28-29 avgusta 2017 goda, Almaty, Kazakhstan, <http://365info.kz/2017/08>.
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326:7401–1235.
- Freshney RI. Culture of animal cells: a manual of basic technique. 5th ed.. Hoboken NJ, Wiley-Liss; 2005.
- Hegermann-Lindencrone M., Gross D., Meerhoff T., Pereyaslov D. et al. (2015) Deyatel'nost' seti epidnadzora za grippom v yevropeyskom regione: soglasovaniye s global'nymi standartami [Activity of the influenza surveillance network in the European region: harmonization with global standards]. Panorama obshchestvennogo zdravookhraneniya, vol. 1, no 1, pp. 89-100.
- Kallewaard NL, Corti D, Collins PJ, Neu U, McAuliffe JM, Benjamin E, et al. Structure and function analysis of an antibody recognizing all influenza A subtypes. *Cell* 2016; 166:596–608.
- Knipe D, Howley P. Fields virology. vol. 2. 5th edition. Wolters Kluwer; 2007.
- Krause JC, Tsibane T, Tumpey TM, Huffman CJ, Basler CF, Crowe Jr. JE. A broadly neutralizing human monoclonal antibody that recognizes a conserved, novel epitope on the globular head of the influenza H1N1 virus hemagglutinin. *J Virol* 2011; 85:10905–8.
- Kuatbayeva A.M., Yesmagambetova A.S. (2013) Ob opyte primeneniya elektronnoy sistemy slezheniya za ORVI/GPZ/ TORI v ramkakh DEN za grippom v Respublike Kazakhstan. [Experience of using the electronic surveillance system for ARVI / GEA / SARI in the framework of SS for influenza in the Republic of Kazakhstan]. Materialy nauchno-metodicheskoy konferentsii «Gripp, ostrye respiratornyye virusnyye infektsii i ikh oslozhneniya: diagnostika, lecheniye i profilaktika», posvyashchennoy professoru G.U. Alshinbayevoy, Astana, 3-4 oktyabrya, p. 39.
- Kumar. S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets. *Mol Biol Evol* 2016; 33(7):1870–1874.
- Nachbagauer R, Krammer F. Universal influenza virus vaccine sandtherapeutic antibodies. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 222–228.
- Natsional'nyy plan reagirovaniya na pandemiyu grippa v Respublike Kazakhstan [The [National Plan for Response to the Influenza Pandemic in the Republic of Kazakhstan] (2009), utverzhden rasporyazheniyem Prem'yer-Ministra Respubliki Kazakhstan ot 19 avgusta no 120-r2009.
- O dal'neyshem sovershenstvovanii dozornogo epidemiologicheskogo nadzora za grippom v respublike [On further improvement of sentinel epidemiological surveillance of influenza in the republic] (2011) Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan, no 910 ot 23 dekabrya (s izmeneniyami i dopolneniyami ot 10.07.2013 g.).
- Ofitsial'naya statisticheskaya informatsiya [Official statistical information] (2017) Naseleniye, Arkhiv, <http://stat.gov.kz>.
- Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001; 91:572–9.

Sano K, Aina A, Suzuki T, Hasegawa H. The road to a more effective influenza vaccine: Up to date studies and future prospects. *Vaccine* 2017; 35 5388–5395.

Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science* 2004; 305:371–6.

Steininger C, Kundi M, Aberle SW, et al. Effectiveness of reverse transcription-PCR, virus isolation, and enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of influenza A virus infection in different age groups. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6):2051–6.

Tria F, Pompei S, Loreto V: Dynamically correlated mutations drive human Influenza A evolution. *Sci Rep* 2013; 3:2705.

WHO. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. News release 14 december 2017. Geneva, World Health Organization, 2017a, <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/ru>.

WHO. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. Geneva: World Health Organization; 2014, <http://www.who.int/influenza/resources/documents>.

WHO. Global Influenza Surveillance Network: Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization, 2011a, <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle>.

WHO. Regional Office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans. World Health Organization, 2011b.

WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. 2 March. World Health Organization, 2017b, <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations>.

Yasugi M, Kubota-Koketsu R, Yamashita A, Kawashita N, Du A, Sasaki T, et al. Human monoclonal antibodies broadly neutralizing against influenza B virus. *PLoS Pathog*; 2013- 9:e1003150.

МАЗМҰНЫ – СОДЕРЖАНИЕ

1-бөлім Раздел 1 Ботаника Ботаника

Котухов Ю.А., Данилова А.Н., Ануфриева О.А.

Конспект видов рода *Poa* L. (сем. Poaceae Barnhart) Казахстанского Алтая, Сауро-Манрака и Зайсанской котловины 4

2-бөлім Раздел 2 Биотехнология Биотехнология

Шадманова Л., Муқанова Г., Ситпаева Г., Санкайбаева А., Смаилова М.

Malus sieversii жаңа сорт-клондары жемістерінің Алматы қ. Бас ботаникалық бақ жағдайындағы биохимиялық және технологиялық ерекшеліктері..... 20

3-бөлім Раздел 3 Молекулалық Молекулярная биология және генетика биология и генетика

Aisina D., Niyazova R., Atambayeva Sh., Imyanitov E., Ivashchenko A.

Characteristics of miRNA interaction with 5'UTR, CDS, 3'UTR mRNA candidate genes of breast cancer subtypes 30

4-бөлім Раздел 4 Адам және жануарлар Физиология и биохимия физиологиясы мен биохимиясы человека и животных

Ablaikhanova N.T., Turyskeldi Sh.S., Mataeva K. S., Kozhakhanov S.M., Ablaikhanova N.T., Tussupbekova G.A., Kulbaeva M.S., Gumarova L. Zh.

Changes in circadian dynamics of animals in response to noise 50

Baubekova A., Jurjanz S., Akindykova A.

Presence of contaminants in the environment and the food chain over the last 25 years in Kazakhstan 67

Гумарова Л.Ж., Корнелиссен Ж., Абылайханова Н.Т., Құдайбергенов А.Ж.

Влияние избыточной масса тела на показатели суточных ритмов гемодинамики 92

Киселева О.А., Султанова Г.Б., Сраилова Г.Т.

Исследование функциональной активности репродуктивной системы женщин города Алматы 102

Ablaikhanova N.T., Matayeva K.S., Turyskeldi Sh.S., Koyzhigitova M., Ablaikhanova N.T., Tusupbekova G.A., Yesimsiitova Z.B., Gumarova L.Zh.

Circadian and seasonal dynamics of hematological indexes of blood of animals in norm and at influence of heavy metals..... 111

Tuleuhanov S.T., Tussupbekova G.A., Ablaihanova N., Sadanov A.K., Atanbaeva G.K., Mautenbaev A.A.

Study of hematological parameters of rats at the action of the immunostimulating drug «Flavovir»..... 126

Абекова А.О., Кенжебекова Р.Т., Абрамова Ж.С., Исламов Р.А., Нерсисян А.К., Ильин А.И.

Разработка альтернативного метода исследования местнораздражающего действия координационного соединения иода *in vitro* 134

5-бөлім Раздел 5 Микробиология Микробиология

Мәлік А.М., Жубанова А.А., Абдиева Г.Ж., Уалиева П.С., Акимбеков Н.Ш., Тастамбек Қ.Т.

Ашытқы және сүтқышқылды бактериялардың сабан шикізатында өсу белсенділігін зерттеу 144

Табаева А., Қартпаева Б.

Циркуляция возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и вирусов гриппа в Казахстане..... 156

CONTENTS

Section 1 Botany

- Kotuchov Yu.A., Danilova A.N., Anufrieva O.A.*
Abstract of genus *Poa L.* (Poaceae Barnhart) in Kazakh Altai, Saur-Manrak and Zaisan valley.....4

Section 2 Biotechnology

- Shadmanova L., Mukanova G., Sitpayeva G., Sankaybayeva A., Smailova M.*
Chemical-technological features of *Malus sieversii* clones in the Main Botanical Garden conditions.....20

Section 3 Molecular biology and Genetics

- Aisina D., Niyazova R., Atambayeva Sh., Imyanitov E., Ivashchenko A.*
Characteristics of miRNA interaction with 5'UTR, CDS, 3'UTR mRNA candidate genes of breast cancer subtypes30

Section 4 Human and Animal Physiology and Biochemistry

- Ablaikhanova N.T., Turyskeldi Sh.S., Mataeva K. S., Kozhakhhanov S.M., Ablaikhanova N.T., Tussupbekova G.A., Kulbaeva M.S., Gumarova L. Zh.*
Changes in circadian dynamics of animals in response to noise50
- Baubekova A., Jurjanz S., Akindykova A.*
Presence of contaminants in the environment and the food chain over the last 25 years in Kazakhstan67
- Gumarova L., Cornelissen G., Ablaihanova N., Kudaibergenov A.*
The influence of excessive body weight on the parameters of circadian hemodynamic rhythms92
- Kysseleva O.A., Sultanova G.B., Srayilova G.T.*
The research of the functional activity of the reproductive system of women in Almaty102
- Ablaikhanova N.T., Matayeva K.S., Turyskeldi Sh.S., Koyzhigitova M., Ablaikhanova N.T., Tusupbekova G.A., Yesimsiitova Z.B., Gumarova L.Zh.*
Circadian and seasonal dynamics of hematological indexes of blood of animals in norm and at influence of heavy metals.....111
- Tuleuhanov S.T., Tussupbekova G.A., Ablaihanova N., Sadanov A.K., Atanbaeva G.K., Mautenbaev A.A.*
Study of hematological parameters of rats at the action of the immunostimulating drug «Flavovir».....126
- Abekova A.O., Kenzhebekova R.T., Abramova Zh.S., Islamov R.A., Nersesyan A.K., Ilin A.I.*
Development of alternative method for studying the local irritant effect of coordinated compounds of iodine *in vitro*134

Section 5 Microbiology

- Malik A.M., Zhubanova A.A., Abdyeva G.Zh., Ualiyeva P.S., Akimbekov N.Sh., Tastambek K.T.*
Study of the growth activity of yeast and lactic acid bacteria on straw.....144
- Tabayeva A., Kartpayeva B.*
Circulation of the representatives of acute respiratory viral infections and influenza viruses in Kazakhstan.....156