
МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯд.б.н. *С.А. АЙТКЕЛЬДИЕВА*, к.б.н. *А.С. БАЛГИМБАЕВА*

Микробиология и вирусология относятся к числу наиболее интенсивно развивающихся отраслей современной науки в мире. Интерес ученых к исследованиям в области микробиологии и вирусологии обусловлен многими причинами.

Во-первых, микробные и вирусные модели весьма популярны у молекулярных биологов, биохимиков, биофизиков, генетиков и многих других специалистов в связи с удобством работы с этими объектами, их относительной простотой строения по сравнению с многоклеточными организмами и легкостью культивирования в лабораторных условиях. Достаточно вспомнить, что большинство наиболее выдающихся открытий современной молекулярной биологии и молекулярной генетики (расшифровка кода ДНК, определение структуры молекул ДНК и РНК, строения белковых молекул и многие другие) были сделаны именно при изучении микробных и вирусных моделей. Кроме того, микроорганизмы являются неотъемлемой частью всех биоценозов, и от сохранности этого важного звена зависит успешное функционирование экосистем, сохранение устойчивого биоразнообразия в природе и поддержание плодородия почв.

Во-вторых, чрезвычайно велико практическое значение микробиологии и вирусологии. Создание новых биопрепаратов, лекарств, вакцин, диагностических препаратов для борьбы с инфекционными заболеваниями, разработка средств микробиологической очистки окружающей среды от различных загрязнителей и извлечения полезных соединений с помощью микроорганизмов, микробиологический синтез генно-инженерных белков – это далеко не полный перечень прикладного применения микробиологических и вирусологических исследований.

Западная биотехнологическая и фармацевтическая промышленность, приносящая многомиллиардные прибыли, более чем на 80% ориентирована на микробные и вирусные объекты. Для нашей Республики также остро стоит задача развития работ в области микробиологии и вирусологии, как основы создания собственной фармакологической индустрии и базы отечественной биотехнологии. Кроме того, решение многих эко-

логических проблем Казахстана также может быть достигнуто именно с помощью современных микробных технологий.

МИКРОБИОЛОГИЯ

1. Анализ современного состояния и тенденций развития мировой и отечественной микробиологии.

К числу наиболее важных направлений в области микробиологии, интенсивно разрабатываемых зарубежными и отечественными учеными, относятся:

- изучение физиологии и популяционной изменчивости микроорганизмов, разработка способов контроля и направленной стимуляции их метаболизма;
- разработка технологий микробиологической очистки воды и почвы от загрязнения нефтью и нефтепродуктами, токсическими металлами, отходами производства;
- получение трансгенных микроорганизмов для направленного синтеза биологически активных веществ;
- поиск новых лекарственных препаратов, продуцируемых микроорганизмами, включая антибиотики, пробиотики, ферменты и иммуномодуляторы; разработка индикаторных тест-систем на основе микроорганизмов;
- создание микробных препаратов для защиты растений;
- изучение биологического разнообразия микроорганизмов с целью выделения и селекции практически ценных штаммов, контроля численности и состава популяций микроорганизмов в естественных биоценозах.

В Казахстане исследования в области микробиологии осуществляются, в основном, по трем направлениям: физиология микроорганизмов, экология микроорганизмов, биотехнология. Головной организацией по данным направлениям является РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК. Исследования в этой области проводятся также на кафедре микробиологии КазНУ им. аль-Фараби, в Южно-Казахстанском Университете, на кафедре микробиологии Медицинской Академии (г. Астана) и ряде других организаций Республики Казахстан.

Изучение физиологии и популяционной изменчивости микроорганизмов позволяет решать фундаментальные проблемы клеточной биологии, разрабатывать механизмы контроля и управления микробным биосинтезом и повышения продукции биологически активных веществ, получать промышленно ценные продуценты с высокой активностью и устойчивостью к неблагоприятным факторам окружающей среды.

В Казахстане, как и в других странах, наблюдается массовое заражение почв под культурные растения грибными и бактериальными фитопатогенами, что способствует не только снижению урожая и ухудшению качества готовой продукции, но и обсеменению сырья для пищевой промышленности и кормов микромицетами и их токсинами. Это является причиной отмечаемых в последние годы всплеск микозов у людей и сельскохозяйственных животных. По данным Продовольственного и Сельскохозяйственного Департамента при ООН, ежегодные потери урожая сельскохозяйственных культур от различных заболеваний, вызываемых фитопатогенными микроорганизмами, составляет 35 %. К этому следует добавить потери при хранении, которые достигают 10-12 %.

В настоящее время во всех крупных странах мира ведутся научные изыскания, связанные с разработкой микробиологических средств защиты растений от фитопатогенов различной этиологии. Проведенный в 2009 году Международный Конгресс, посвященный ризосферным микроорганизмам, способствующим росту растений (International PGPR Congress, 2009), подтвердил важность развития исследований в этой области. В Оборнском Университете (США) под руководством доктора М.С. Риди и Раттгерском Университете (США) под руководством доктора Дж. Вайта [1] проводятся исследования, связанные с выделением из ризосферы растений или частей растений полезных микроорганизмов для создания на их основе препаратов целевого назначения. В Манитобском Университете (Канада, г. Виннипег) существует программа по изучению возможности биоконтроля уровня фитопатогенных грибов в почвах под культурными растениями [2]. В Южной Корее в Национальной Академии Сельскохозяйственных Наук (г. Сьювонг) под руководством доктора К. Пака разработан новый подход к культивированию расте-

ний в гидропонной системе. Из ризосферы здоровых растений огурцов выделены бактерии *Basillus vallismortis* EXTN-1, повышающие неспецифическую устойчивость растений к бактериям, грибам и способствующие их росту [3]. Много работ в данном направлении проводится в Китайской Народной Республике и Тайланде [4,5]. Разработки ученых Ближнего зарубежья – России, Беларуси и Украины также свидетельствуют о высокой перспективности развития этого направления исследований [6-14].

В РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК проводятся фундаментальные исследования физиологии микроорганизмов, разработка микробных препаратов для повышения устойчивости растений к инфекционным заболеваниям и стимуляции роста растений. На основе выявленной у ряда целлюлолитических бактерий способности к синтезу метаболитов антибиотического действия разработаны и успешно апробированы новые способы защиты растений от заболеваний, вызываемых фитопатогенными грибами. Разработан препарат комплексного действия «Бацирин» для повышения урожайности зерновых растений не только путем устранения ингибирующего действия фитопатогенов, но и стимуляции роста растений с помощью синтезируемых ими аминокислот, витаминов и факторов роста [15-17]. Проводятся исследования по разработке эффективных способов микробиологической защиты овощных культур, в частности, сахарной свеклы и сои, осуществляется создание экологически безопасных биопестицидов для контроля головни пшеницы и парши яблони.

Во всем мире происходят экологические изменения в сторону ухудшения обстановки, в основном из-за деятельности человека. Из всех живых существ – животных, растений, микроорганизмов, последние – единственные, потребляющие и перерабатывающие органические вещества, и тем самым способствующие очистке среды от органических загрязнений. Экология микроорганизмов как научная дисциплина опирается на достижения физиологии микроорганизмов, в прикладной части широко использует биотехнологические приемы. Благодаря чрезвычайно высокой изменчивости и приспособляемости к самым разнообразным условиям, а также способности разлагать и утилизировать практичес-

ки любые, в том числе и токсичные соединения, микроорганизмы являются незаменимым инструментом для разработки биотехнологии очистки окружающей среды.

Загрязнение природной среды нефтью и сопутствующими загрязнителями – острейшая экологическая проблема многих нефтедобывающих стран. В ряде научных центров мира ведутся исследования в области биологической очистки окружающей среды. НТО «Приборсервис» (г. Томск) для очистки засоленных степных почв использует метод гипсования в комплексе с органическими удобрениями и мелиорирующими добавками с целью снижения токсичности почвы, что способствует повышению эффективности фитомелиорации и ускорению процессов очистки. Этот метод способствует стимуляции естественной микрофлоры [18].

В Институте биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук разработан способ очистки почвы от нефтяных загрязнений путем стимуляции аборигенной микрофлоры [19].

В Американском Центре биотехнологии и междисциплинарных исследований исследуются углеводородокисляющие микроорганизмы, продуцирующие эмульсифицирующие агенты, которые способны снижать поверхностное натяжение и повышать их способность деградировать углеводороды [20]. Изучена биodeградация углеводородов псевдоманадами в присутствии циклодекстрина, уменьшающего гидрофобность углеводородов, что способствует увеличению их деструкционной способности [21].

В Башкирском государственном университете (г. Уфа) проводятся исследования по влиянию рекультивации нефтезагрязненных почв биопрепаратами Бациспектин, Деворойл и Белвитамины на содержание фитотоксичных микромицетов. Обнаружено увеличение их обилия после загрязнения почв нефтью и уменьшение через три месяца рекультивации [22, 23].

В ИБФМ им. Г.К. Скрыбина (г. Пущино) проводится изучение природных и генетически модифицированных микроорганизмов для биоремедиации. Совмещение в подходящих бактериях различных плазмид позволяет получать штаммы для эффективной деградации поллютантов в различных условиях окружающей среды и при комплексном ее загрязнении [24].

В МГУ им. М.В. Ломоносова сотрудниками химического факультета исследуются механизмы потребления углеводородных субстратов. Установлено, что микроорганизмы одного рода могут использовать различные механизмы захвата углеводов, что напрямую зависит от строения их клеточной стенки [25]. Проведены испытания биопрепарата «Родер» по утилизации застарелого мазута и железнодорожного шлама. Установлено, что препарат за три обработки способен снизить концентрацию углеводов в мазутном загрязнении на 65-84%, а в шламе – на 22-54% [26]. Там же проводятся работы по выделению штаммов микроорганизмов – активных деструкторов полиароматических углеводородов, таких как нафталин, фенантрен и пирен. Получен штамм бактерий, который в течение 5 суток потребляет эти соединения на 95-100% [27].

Подобные исследования проводятся сотрудниками Санкт-Петербургского государственного технологического института. В разрабатываемых ими биопрепаратах клетки иммобилизуются на носителях, поскольку в таком состоянии они более устойчивы к неблагоприятному воздействию факторов окружающей среды, таких как пониженная температура, засоленность почвы, экстремальные значения pH, высокие концентрации загрязнителей [28].

В Астраханском государственном техническом университете разработан биопрепарат на основе штамма *Phyllobacterium myrsinacearium*, способный активно утилизировать нефтяные углеводороды в морской среде [29].

В КНР также ведутся работы по оздоровлению поверхностных вод, загрязненных нефтью, при помощи иммобилизованных микроорганизмов. При этом удаляется 75,6% нефти за 2-е суток и, благодаря иммобилизации, клетки могут длительное время использоваться повторно. Установлено, что они выдерживают широкий диапазон величин pH в сточных водах [30].

Одним из перспективных направлений являются исследования по микробиологическому повышению нефтеизвлечения. В Институте микробиологии им. С.Н. Виноградского РАН совместно с учеными КНР проводятся работы по повышению нефтеизвлечения, основанные на активации микрофлоры нефтяного пласта нагнетанием раствора солей азота и фосфора и раствора H_2O_2 . Нагнетание H_2O_2 способствует росту

аэробных бактерий и подавлению анаэробных процессов. В результате проведенных исследований получено 2743 тонны дополнительной нефти [31].

Изучаются микробные метаболиты, которые способствуют дополнительному вытеснению нефти из пласта. В результате снижается содержание воды и увеличивается содержание нефти в продукционной жидкости. За 3,5 года испытаний дополнительно получено более 14 тыс. т нефти [32, 33].

Исследования в области экологии микроорганизмов в Казахстане проводятся с начала 60-х годов. Данное направление, в основном, связано с решением экологических проблем республики, одной из которых является очистка почв Казахстана от нефтяного загрязнения. На большинстве месторождений Казахстана нефть высокопарафинистая, и ее добыча сопряжена с определенными трудностями, в частности неполным ее извлечением из пласта. Поэтому микробиологическая технология повышения нефтеотдачи, основанная на активации жизнедеятельности пластовой микрофлоры, является актуальной для Республики Казахстан. В настоящее время в РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК ведутся исследования по биодеструкции нефтяных загрязнений в почве. Сотрудниками института разрабатывается технология рекультивации нефтезагрязненных почв в условиях аридного климата, основанная на регуляции активности микробоценоза почв и использовании ассоциаций нефтеокисляющих микроорганизмов, а также способ очистки почв, сильнозагрязненных нефтью. Для создания препаратов, способных разлагать массивные скопления нефтепродуктов, используют штаммы-деструкторы, обладающие способностью усваивать алифатические и ароматические углеводороды в качестве источника углерода. Сотрудниками института разработаны высокоэффективные бактериальные препараты «Бакойл КЗ» для микробиологической очистки водоемов, почвы и промышленных стоков от нефтяных загрязнений. Результаты полевых испытаний препарата показали снижение содержания нефти в нефтезагрязненной почве на 77-86 % [34-38].

Другим перспективным направлением, разрабатываемым казахстанскими микробиологами, является создание технологий микробиологичес-

кой очистки от токсичных металлов. Серьезной проблемой является ртутное загрязнение окружающей среды. В ряде стран проводятся исследования микроорганизмов, способных адсорбировать ртуть. Изучена способность метилировать ртуть железовосстанавливающими бактериями. Эти микроорганизмы восстанавливают Fe (III), нитрат и фумарат [39]. Исследована особенность адсорбции ртути биомассой *Aspergillus versicolor*. Эта биомасса успешно используется для снижения уровня ртути в промышленных сточных водах. Показано, что 1г биомассы адсорбирует 75,6 мг ртути [40]. В РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН активно проводятся исследования, связанные с проблемой ртутного загрязнения в Казахстане. В рамках проекта МНТЦ изучается влияние ртутного загрязнения на разнообразие микроорганизмов. Сотрудниками института выделены и изучены бактерии, устойчивые к ртути, перспективные для разработки биотехнологии очистки промышленных сточных и грунтовых вод, загрязненных ртутью. Исследования направлены на разработку биологических фильтров для удаления растворимых ртутных соединений из загрязненных вод [41-45]. Данные разработки проводятся при финансовой поддержке Агентства по охране окружающей среды США.

Биотехнологическое направление является одним из основных в микробиологии. Это направление связано с поиском культур-продуцентов биологически активных веществ, селекцией микроорганизмов в целях повышения выхода целевого продукта, отработкой технологий производства микробных препаратов и т.д. К числу объектов микробной биотехнологии относятся антибиотики, пробиотики, ферментные препараты, сахара, липиды, витамины, органические кислоты и многое другое.

Поиск новых медицинских антибиотиков является в настоящее время насущной необходимостью в связи с широким распространением устойчивых возбудителей инфекций и расширением их спектра действия. В РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК в течение многих лет проводится скрининг антибактериальных и противогрибковых антибиотических веществ из микроорганизмов, изучаются их физико-химические и биологические свойства, проводится их идентификация. Исследования

проводятся совместно с сотрудниками Института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе Российской Академии медицинских наук (г. Москва). В результате описаны новые природные антибиотики и новые продуценты известных антибиотических веществ. В рамках проекта МНТЦ получены производственно-ценные штаммы микроорганизмов – продуцентов антибактериальных антибиотиков, активных против клинических возбудителей инфекций с множественной ассоциированной лекарственной устойчивостью [46]. Получен препарат антибактериального антибиотика-гетеропептидолактона А-70 с высокой активностью против клинических возбудителей инфекций: метициллинрезистентных стафилококков, стрептококков, микрококков, энтерококков, аэрококков с множественной ассоциированной устойчивостью к лекарственным препаратам (бета-лактамам, аминогликозидам, макролидам, фторхинолонам, линкозамидам, рифампицину) а также против вирулентных культур возбудителей чумы и листериоза [47]. Получен препарат комплексного противоопухолевого антибиотика актиномициновой группы А-36 [48]. Выделены из уникальных экосистем Казахстана экстремофильные микроорганизмы – продуценты высокоактивных антибиотиков широкого спектра действия.

В РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК проводятся исследования, связанные с созданием новых микробных препаратов пробиотиков ветеринарного и медицинского назначения для профилактики и лечения кишечных инфекций и дисбактериозов у людей и сельскохозяйственных животных. О благоприятном воздействии пробиотиков на здоровье людей свидетельствуют разноплановые положительные результаты [49-55]. Пробиотики характеризуются выраженным клиническим эффектом при лечении ряда острых кишечных и урогенитальных инфекций, антибиотикоассоциированной диареи, *H. pylori*-инфекции, пищевой аллергии у часто и длительно болеющих детей [56-59]. У пробиотиков выявлено противораковое, антимутагенное, противолучевое и антихолестериновое действие за счет стимуляции иммунного ответа и повышения неспецифической иммунорезистентности [60, 61].

Для создания современных пробиотиков с более высокой биологической активностью ис-

пользуются новые технологии, основанные на научных достижениях последних лет [62, 63]. Недавно за рубежом на рынок вышли генномодифицированные пробиотики на основе *Lactococcus lactis*, в геном которых искусственно введены структурные гены эукариотических клеток, детерминирующие продукцию функциональных цитокинов (IL-10) и других регуляторных протеинов (TFF-фактор). В экспериментах на животных и в клинических наблюдениях показана высокая эффективность подобного пробиотика в лечении болезни Крона и язвенного колита [64]. Новые научные данные, полученные с помощью молекулярно-генетических методов, позволили выяснить, какие виды бифидо- и лактобактерий заселяют те или иные биотопы организма хозяина и доминируют в разных возрастных группах взрослых и детей [65]. Приведенные данные послужили основанием для создания поликомпонентных пробиотиков, содержащих различные виды и штаммы представителей нормальной микрофлоры человека (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*).

Ведущее место в Республике Казахстан по созданию лечебно-профилактических препаратов занимает РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, где в течение более 15 лет проводятся фундаментальные исследования особенностей обмена веществ молочнокислых, пропионовокислых и бифидобактерий, изучаются условия биосинтеза, природа и механизм действия антимикробных веществ, продуцируемых ими. Это позволяет создавать эффективные препараты с заданными свойствами. В институте создана коллекция молочнокислых и бифидобактерий, выделенных из кишечника здоровых людей и животных, безвредных для человека и животных, обладающих антагонистической активностью в отношении энтеропатогенных микроорганизмов, адгезивной способностью, продуцирующих гидролитические ферменты и витамины группы В. Сотрудниками института разработан ряд препаратов - эубиотик ПЛАНТАФЕРМИН для лечения и профилактики дисбактериозов различной этиологии, воспалительных и инфекционных заболеваний желудочно-кишечного и урогенитального трактов [66, 67], ФЕРМЕНТИРОВАННЫЙ СВЕКОЛЬНЫЙ СОК, продукт для диетического и лечебного питания [68-70], пробиотик “Полилактобак”, обладающий высокой

антагонистической активностью в отношении госпитальной инфекции [71-73]; биопрепарат, эффективный при лечении смешанной кишечной инфекции, а также оказывающий профилактический эффект против вируса болезни Ньюкасла птиц [74-77]. Разработаны принципы создания экологически чистых комплексных биопрепаратов направленного действия, содержащих молочнокислые и пропионовокислые бактерии в сочетании с лекарственными растениями и биодобавками [78]. Организация производства и применения препаратов позволит повысить терапевтическую эффективность лечения социально значимых инфекций.

ВИРУСОЛОГИЯ

1. Анализ современного состояния и тенденций развития мировой и отечественной вирусологии.

Вирусология – синтетическая наука, развивающаяся на стыке классической вирусологии, молекулярной биологии, иммунологии, генетики и биохимии. На протяжении немногим более чем 100-летней истории в области вирусологии достигнуты выдающиеся успехи, связанные с разработкой эффективных вакцин против многих вирусных инфекций и позволивших искоренить такие опасные и тяжелые заболевания, как оспа и полиомиелит, в значительной мере ограничить распространение бешенства, клещевого энцефалита, геморрагических лихорадок. Налажена довольно эффективная система слежения за распространением наиболее массовых и опасных вирусных инфекций в мире с несколькими крупными центрами в США, Европе и Юго-Восточной Азии. Вместе с тем, число вирусных инфекций, представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни человека, а также наносящих значительный экономический ущерб, не сокращается, а в последние годы даже возросло. Другой реальной опасностью является потенциальная угроза использования вирусов в качестве биологического оружия. Все это заставляет ученых всего мира повысить усилия в разработке средств диагностики, профилактики и лечения вирусных инфекций, а также в изучении фундаментальных механизмов появления, распространения и изменчивости вирусов.

Важным направлением в вирусологии, повсеместно развиваемым в мире, является выделе-

ние новых вирусов или новых штаммов уже известных вирусов и проведение их биологического, иммунологического и молекулярного анализа, с целью изучения природы возбудителей и разработки эффективных средств их диагностики и вакцинопрофилактики. На сегодняшний день, несмотря на имеющиеся разработки в области создания противовирусных средств (мегосин, фамвир, флореналь, тербофен, неовир), лишь единичные препараты широко используются в химиотерапии вирусных инфекций (аселтамивир, рибавирин, ремантадин, азидотимидин) [79]. Для нашего региона большую опасность представляет появление и распространение новых штаммов вирусов гриппа человека и животных и вируса болезни Ньюкасла. Эти вирусы способны вызывать массовые заболевания у людей и животных и наносить значительный ущерб здоровью человека и экономический урон сельскому хозяйству. Изоляция данных вирусов, изучение механизмов их появления, изменчивости и переноса на территории Центрально-Азиатского региона, являются важными задачами в разработке системы контроля и мероприятий по ограничению распространения этих массовых и опасных вирусных инфекций.

В РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК проводится мониторинг вирусов гриппа человека и птиц и вируса болезни Ньюкасла, циркулирующих на территории Республики Казахстан и стран Центральной Азии, изучение эволюционной изменчивости этих вирусов, а также молекулярно-биологический и филогенетический анализ штаммов этих вирусов.

Грипп является самым распространенным инфекционным заболеванием человека вирусной этиологии и представляет большую угрозу общественному здравоохранению; он служит причиной смерти более 30 000 человек в год только в США, инфицирует миллионные контингенты населения и наносит огромный экономический урон. Из трех серотипов вируса гриппа – А, В и С, наибольшую опасность вызывает вирус гриппа А, вызвавший три глобальных пандемии, одна из которых в 1918 года унесла жизни более 40 млн. людей по всему миру. Пандемии 1957 и 1968 гг., будучи менее опустошительными, также вызвали гибель сотен тысяч людей [80].

Вирус гриппа А является одним из важнейших инфекционных агентов человека и животных. В естественных условиях он способен поражать

как млекопитающих, включая свиней, лошадей, китов, тюленей, так и различные виды птиц, преимущественно водного комплекса. На сегодняшний день получено много данных о структуре вируса гриппа, его генетической изменчивости, способах экспрессии и репликации генов, взаимодействии с иммунной системой хозяина. Тем не менее, происхождение пандемических вариантов до сих пор остается неясным. Характерная «многохозяинность» возбудителей гриппа, то есть их способность размножаться в различных вирусносителях, а также межвидовой перенос представляются ключевым моментом этого процесса [81, 82].

Последние экологические и филогенетические исследования показывают, что «птичий» резервуар, вероятно, содержит большинство возможных комбинаций генов вируса гриппа. Некоторые из таких мутантных штаммов могут циркулировать среди млекопитающих, в том числе в человеческой популяции. Возможно, быстрая эволюция вирусов гриппа А у человека и других млекопитающих связана с периодическим внедрением сегментов генов или самих вирусов гриппа из птичьего генного пула [83, 84].

Вирус гриппа А с подтипом гемагглютинина Н5 в течение многих лет вызывал инфекции диких и домашних птиц различной тяжести – от бессимптомной до тяжелых эпизоотий с 100% гибелью поголовья. Установлено, что патогенные варианты вируса гриппа Н5 возникают из умеренно патогенных в результате мутаций. Постепенное накопление мутаций и последующая реассортация вируса с другими штаммами, циркулирующими среди диких или домашних птиц может приводить к возникновению высоко патогенного вируса [85].

В 1997 г. произошло событие, показавшее возможность межвидового переноса вируса гриппа А от птиц к человеку. В мае 1997 г. в Гонконге из трахеального смыва 3-летнего ребенка, умершего от пневмонии, был выделен вирус гриппа птиц А (H5N1). Эти факты свидетельствуют о возможности прямого заражения человека вирусом гриппа птиц без участия промежуточных хозяев. Последующие исследования природы генов 7 штаммов вируса гриппа, выделенных от больных людей, показали, что все они происходят от птичьего вируса, но имеют большое количество мутаций во всех вирусных генах [86, 87].

По данным ВОЗ в период с 2003 по 2010 гг. он вызвал среди населения 14 стран более 492 случаев тяжелого заболевания с 291 летальным исходом. Инфекция характеризуется пневмонией, часто прогрессирующей до острого респираторного дистресс-синдрома и поражения многих органов; смертность при гриппе H5N1 по-прежнему превышает 60% [88, 89].

Возрастающее число случаев заражения человека вирусом гриппа птиц, чрезвычайно высокая патогенность вируса, приводящая в летальному исходу, вызывают большую тревогу у многих ученых в связи с возможностью возникновения обширной пандемии вируса гриппа подтипа Н5, способной привести к гибели десятков миллионов людей, подобно пандемии «испанского» гриппа в начале двадцатого века. Сотрудниками РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК проводится эпизоотологический мониторинг и разработка средств специфической профилактики и лабораторной диагностики гриппа птиц. Разработан способ получения антигенного эритроцитарного диагностикума для выявления специфических антител к вирусу гриппа А (H5N1) [90]. Казахстанские штаммы вируса гриппа А подтипов H2N2, H4N6, H5N1 и H16N3 рекомендованы в качестве антигенов для проведения серологических и молекулярно-биологических исследований [91]. С целью разработки вакцины против гриппа А/H5N1 для здравоохранения Республики Казахстан проведен подбор высокоактивного малотоксичного адъюванта растительного происхождения для повышения эффективности вакцин против высокопатогенного гриппа H5N1 [92].

Другой инфекцией, имеющей большое значение для сельского хозяйства Казахстана, является болезнь Ньюкасла, вызываемая парамиксовирусом птиц. Вирус болезни Ньюкасла (ВБН) остается одним из основных источников возникновения спорадических вспышек инфекционных заболеваний среди домашних птиц. ВБН внесен ОИЕ в лист А возбудителей особо опасных инфекций, способных стать основой для бактериологического оружия, в котором находятся такие вирусы как высокопатогенный вирус гриппа птиц, вирус африканской лихорадки свиней и др. [93]. Впервые ВБН был выделен от домашних птиц в Индонезии на острове Ява в 1926 г. [94], а в 1927 г. отмечена эпизоотия на птицеферме близ горо-

да Ньюкасл (Англия), откуда впоследствии болезнь получила свое название (болезнь Ньюкасла, БН). С тех пор сведения о ВБН-инфекциях различной степени тяжести поступают практически из всех государств, где проводится регулярное обследование авиафауны [95-98].

В Казахстане эпизоотии болезни Ньюкасла регулярно регистрируются с 1965 года. После 1998 года патогенные варианты вируса изолируются практически ежегодно [99-101]. Сотрудниками РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК установлено отличие антигенного состава высоковирулентных вариантов от эталонных и вакцинных штаммов и доказано экзогенное происхождение от диких природных вариантов. Доказана способность высоковирулентных штаммов ВБН преодолевать межвидовой барьер и вызывать заболевания у водоплавающих, синантропных и домашних видов птиц и человека. На основе оригинальных казахстанских штаммов и новых конъюгирующих и стабилизирующих агентов, разработаны эффективные способы приготовления эритроцитарных диагностических тест-систем для обнаружения вируса болезни Ньюкасла. Методы хорошо воспроизводимы, по чувствительности в 2-8 раз превосходят общепринятые способы, не требуют сложного дорогостоящего оборудования и могут быть использованы в условиях вирусологических лабораторий птицеводческих хозяйств [102].

Молекулярно-биологический и филогенетический анализ штаммов вируса гриппа и вируса болезни Ньюкасла, циркулирующих на территории Казахстана и стран Центральной Азии, является одним из важнейших направлений исследований в области вирусологии в Казахстане. В практическом отношении проводимые в этой области работы способствуют созданию эффективных вакцинных и диагностических препаратов на основе наиболее актуальных штаммов орто- и парамиксовирусов. По результатам молекулярно-биологического и филогенетического анализа казахстанских изолятов вируса болезни Ньюкасла, проведенного учеными Института микробиологии и вирусологии, в Казахстане одновременно циркулируют штаммы 3 различных генотипов данного вируса, принадлежащих к Европейской и Азиатской эволюционным ветвям [103]. Подобная социркуляция штаммов ВБН, относящихся к разным генотипам, может приводить к возник-

новению новых, более патогенных вирусов, способных наносить значительный экономический ущерб.

В результате вирусологических исследований Института микробиологии и вирусологии разработан высокотехнологичный способ получения очищенных вирусных антигенов из широкого круга оболочечных вирусов (вирусы гриппа, парагриппа, бешенства, везикулярного стоматита, герпеса, клещевого энцефалита, венесуэльского энцефаломиелимита лошадей). Данный способ может быть применен для производства субъединичных вакцин против широкого круга оболочечных вирусов. Разработаны субъединичные вакцины нового поколения на основе иммуностимулирующих комплексов ИСКОМ, включающих очищенные вирусные антигены и сапонины растительного происхождения [104]. Сотрудниками Института микробиологии и вирусологии созданы эритроцитарные диагностикумы для быстрой индикации вирусов гриппа и парагриппа. Разработаны тест-системы упрощенного иммуноферментного анализа на мембранных сорбентах для диагностики ВИЧ, вируса гриппа и вируса болезни Ньюкасла. Разработана тест-система иммуноблотинга для подтверждающей диагностики инфицированности ВИЧ. Из ряда растений местной казахстанской флоры выделены очищенные субстанции с высокой антивирусной активностью, перспективные для создания новых эффективных противовирусных препаратов [105].

Сотрудниками РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК проводится эпидемиологический мониторинг вируса гриппа человека, изучение структурно-биологических особенностей новых ежегодных эпидемических изолятов вируса гриппа человека и разработка диагностикумов для субтиповой серодиагностики. Актуальность направления определяется большим экономическим уроном, связанным с заболеваемостью гриппом в мире в целом и в Казахстане, в частности. Оперативность получения результатов лабораторной диагностики становится одним из главных условий своевременного анализа ситуации по гриппу и ОРЗ, в частности, определение этиологической природы сезонных подъемов заболеваемости, что представляет чрезвычайную важность в случае возникновения нового пандемического вируса. Такие исследования в мире проводятся под руко-

водством ВОЗ, СДС и НИЗХ США. Система наблюдения за гриппом является самой старой программой контроля заболеваний, она включает сеть лабораторий, задачей которых является изучение вирусов гриппа, циркулирующих в разных частях мира, и регистрация генетических характеристик этих вирусов. Например, начиная с 28 сентября 2008 г. по 4 апреля 2009 г., в лабораториях США, сотрудничающих с ВОЗ и Национальной системой надзора над респираторными и кишечными вирусами, протестировано 173397 образцов и в 14,3% установлено наличие вируса гриппа [106]. Ущерб, наносимый гриппом и ОРЗ здоровью населения, гораздо значительнее вследствие того, что во время эпидемии эти инфекции понижают сопротивляемость организма к другим болезням, вызывая серьезные осложнения и повышая смертность, особенно детей раннего возраста. В эпидсезоне 2007-2008 гг. зафиксировано 45 случаев летального исхода среди детей до 12 лет от гриппозной инфекции в ассоциации с бактериальной [107].

Начиная с апреля 2009 г., глобальная вспышка эпидемии, вызванная вирусом А (H1N1), распространилась на многие страны [108-109]. Всемирная организация здравоохранения вынуждена была официально объявить с 11 июня 2009 года «Пандемию А (H1N1)». Необычайная сложность эпидемической ситуации по гриппу в последние годы связана с одновременной циркуляцией вирусов гриппа А различной антигенной структуры с вирусами гриппа типа В, а также появлением новой пандемии, вызванной вирусом H1N1sw, что определяет необходимость проведения постоянного мониторинга, независимо от эпидемического сезона [110], а также разработки диагностических препаратов на основе наиболее репрезентативных местных штаммов с широким спектром антигенной активности, способных улавливать антитела к гетерогенным дрейф-вариантам вирусов при сохранении субтиповой специфичности [111, 112]. Особого внимания требует вопрос конструирования препаратов для диагностики гриппа В в связи с низкой авидностью большинства современных диагностических штаммов к антителам человеческих сывороток, производимых зарубежными разработчиками. Кроме того, серологическая диагностика гриппа обеспечивает точное определение этиологии путем выявления в крови количествен-

ного увеличения специфических антител в динамике заболевания. Серологическая диагностика особенно незаменима при атипичном или бессимптомном течении гриппозной инфекции. В таких случаях независимо от результатов вирусологического исследования обнаружение в крови обследуемых лиц и поголовья животных противогриппозных антител в динамически нарастающей концентрации является единственным достоверным доказательством участия вируса гриппа в возникновении заболевания, его взаимодействия с организмом человека и животных. В этом плане исследования по разработке диагностикумов, проводимых в РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК являются решением проблем, связанных с отсутствием на территории Казахстана диагностических препаратов для серологии, основанных на местных штаммах.

2. Анализ достижений и тенденций развития ведущих научных школ микробиологии и вирусологии Казахстана и развитых стран мира.

Школа казахстанской микробиологии заложена исследованиями член-корреспондента АН КазССР Д.Л.Шамиса, первого директора Института микробиологии и вирусологии АН КазССР, развита под руководством академика НАН РК А.Н.Илялетдинова, член-корреспондента НАН РК М.Х. Шигаевой, профессора Е.Т.Никитиной, профессора Саубеновой М.Г. Первоначально научные исследования проводились в области технической микробиологии – изучались дрожжи винодельческого и хлебопекарного производства и кормовые дрожжи, на основе которых создавались бактериальные закваски для силосования кормов. Тогда же получило развитие направление по изысканию и изучению новых практически ценных антибиотиков из микрофлоры почв Казахстана. Успешно развивая данные разработки к настоящему времени, микробиологические исследования пополнились новыми направлениями, такими как физиология, биохимия, селекция и экология микроорганизмов, создание пробиотиков. Научная школа академика НАН РК Илялетдинова А.Н. разрабатывает новые технологии для микробиологической утилизации тяжелых металлов и очистки почв и водоемов от нефтяных загрязнений. Его учениками созданы высо-

коэффициентные бактериальные препараты для микробиологической очистки водоемов, почвы и промышленных стоков от нефтяных загрязнений, которые в настоящее время внедряются в практику. Под руководством д.б.н., профессора Никитиной Е.Т. разработана уникальная микробная модель опухолевого роста - тест-система для отбора противоопухолевых соединений и выявления канцерогенов, приоритет и новизна которой подтверждены миссией ООН по маркетингу науки. Разработан ряд новых оригинальных препаратов для улучшения качества и питательной ценности кормов (руководители - д.б.н., профессор Саубенова М.Г., д.б.н., профессор Чуканов Н.К., д.б.н., профессор Гаврилова Н.Н.). Под руководством профессора Н.Н.Гавриловой развивается новое направление микробиологии по разработке научных основ создания пробиотиков направленного действия. Получены эффективные микробные препараты для медицины, ветеринарии, сельского хозяйства, готовые к промышленному производству. Усовершенствована технология приготовления цельномышечных варено-копченых мясных продуктов на основе разработанной бактериальной закваски, сокращающая продолжительность технологического процесса и улучшающая качественные и количественные показатели готовой продукции. Успешно проводятся работы по селекции микроорганизмов, штаммов-продуцентов биологически активных веществ и изысканию новых антибиотиков (руководитель к.б.н. Треножникова Л.П.). В рамках проекта МНТЦ проведено исследование антибиотиков из актиномицетов почв Казахстана, активных в отношении метициллинрезистентных стафилококков с множественной ассоциированной лекарственной устойчивостью. Получены продуценты новых перспективных антибиотиков, активных в отношении бактериальных тест-моделей с множественной лекарственной устойчивостью к бета-лактамам, макролидам, аминогликозидам, стрептомицину, рифампицину. Разработанные в институте терапевтически ценные антибиотики Розеофунгин и Целикомицин являются новыми природными соединениями, не описанными ранее в мировой литературе (руководители - д.б.н., профессор Е.Т.Никитина, д.б.н., профессор Л.А.Ветлугина).

Под руководством академика НАН РК Х.Ж. Жуматова, долгое время работавшего в Инсти-

туте микробиологии и вирусологии АН КазССР, основана казахстанская школа вирусологов. Вирусологические исследования того времени касались, в основном, изучения вирусов, циркулирующих в Казахстане и их воздействия на организм человека и животных. Отличительной особенностью современного состояния казахстанских вирусологических исследований является сочетание современных методов биохимии, молекулярной биологии, генетики и иммунологии с системным подходом к вирусам, как неотъемлемому звену в популяциях человека и животных. Под руководством член-корреспондента НАН РК Саятова М.Х. проводится выделение и анализ новых штаммов вирусов гриппа и парогриппа, циркулирующих в регионах Казахстана и Центральной Азии. Под руководством д.б.н., профессора В.Э.Березина разработана тест-система для диагностики СПИДа, развивается новое направление вирусологии по изучению механизмов иммуностимулирующей и антивирусной активности комплексов вирусных антигенов и субстанций растительного и микробного происхождения, разработаны новые оригинальные методы получения очищенных антигенов широкого круга наиболее распространенных и опасных вирусов, проводится разработка биосистем на основе композитных наночастиц для создания вакцинных препаратов нового поколения. Под руководством д.б.н., профессора Чуваковой З.К. выявлены новые данные о патогенности вирусов и их структурных компонентов, установлена возможность внутриутробной передачи вирусов гриппа при персистирующей гриппозной инфекции и значение этого процесса в патологии новорожденных, разработаны новые способы диагностики актуальных и реликтовых вирусов гриппа в природных популяциях. В настоящее время учениками профессора Чуваковой З.К. проводится эпидемиологический мониторинг вируса гриппа человека в различных областях Казахстана и разработка диагностикумов для субтиповой серодиагностики.

Казахстанские ученые-микробиологи и вирусологи являются высококвалифицированными специалистами в своей области. Результаты исследований сотрудников Института микробиологии и вирусологии публикуются как в зарубежных, так и отечественных рейтинговых изданиях, таких как «Nauka I Studia», «World Academy of

Science. Engineering and Technology», «Virus Genes», «Journal of Parasitology», «Biotechnology. Theory and Practice», «Антибиотики и химиотерапия», «Мясная индустрия», «Микология и фитопатология», «Биофизика», «Русский иммунологический журнал», «Медицинская иммунология», «Цитокины и воспаление», «Аллергология и иммунология», «Вопросы вирусологии», «Известия НАН РК», «Доклады НАН РК», «Вестник НАН РК» и др. В институте проводятся научные исследования по 6-ти проектам Программы фундаментальных исследований, 17 проектам РНТП, 5 грантам МНТЦ. Всего сотрудниками института получено более 30-ти грантов на научные проекты и стажировки.

Традиционно ведущие научные школы в области микробиологии и вирусологии развивались в ведущих индустриальных странах Европы, Америки и Азии. В Европе классические научные школы были основаны во Франции, Германии, Голландии, Бельгии, Великобритании и связаны с именами таких выдающихся ученых как Пастер, Кох, Львов, Бейеринк, Шмальгаузен, Мечников и др. В настоящее время крупнейшие научно-исследовательские микробиологические и вирусологические центры функционируют в Париже, Лионе, Лондоне, Солсбери, Бристоле, Глазго, Роттердаме, Гиссене, Берлине, Гамбурге. Практически при каждом крупном университете имеются институты или отделы микробиологии и вирусологии. В США, Канаде, Японии и Австралии имеются очень сильные научные школы по молекулярной биологии микроорганизмов и вирусов. В последнее время активное развитие микробиологии и вирусологии происходит в Бразилии, Индии, Китае. В целом, ведущие позиции в мире в области микробиологии и вирусологии занимают научные школы Франции, Великобритании, Германии, США, Японии и России.

В России бурное развитие данной отрасли началось в конце XIX-XX вв. В этот период были сформированы научные школы мирового значения в области физиологии и биохимии микроорганизмов, антибиотиков, систематики микроорганизмов, эпидемиологии микробных и вирусных инфекций, классической и молекулярной вирусологии. Данные школы связаны с именами выдающихся ученых - Ивановского, Гамалеи, Ермольевой, Гаузе, Мишустина, Зильбера, Жданова, Львова и др. Советская и российская шко-

лы микробиологов и вирусологов входят в число ведущих в мире. Крупные научные микробиологические и вирусологические центры имеются в Москве, Пушкино, Оболенске, Загорске, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Новосибирске, Иркутске, Томске.

Результаты исследований казахстанских научных школ во многом соответствуют мировым тенденциям развития микробиологии и вирусологии. В целом микробиология и вирусология в Казахстане по своему интеллектуальному потенциалу и научно-методическому уровню не уступает зарубежным исследованиям в этих областях науки.

Выводы и рекомендации

Предложения по развитию науки и научно-технической деятельности:

- укрепление материально-технической базы научных организаций для улучшения проведения исследований;
- сохранение и развитие кадрового потенциала, подготовка и аттестация научных кадров высшей квалификации по приоритетным направлениям научно-технологического развития;
- приведение лабораторных и производственных баз НИИ в соответствие с требованиями GLP и GMP, аккредитация НИИ и отдельных структурных подразделений на выполнение международных заказных работ;
- создание необходимых условий для роста молодых талантливых ученых, обеспечение возможности стажировки специалистов в лучших научных центрах мира;
- обеспечение условий для интеграции казахстанской науки с международным научно-технологическим сообществом.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Reddy M.S. et al. Scope and potential of First Asian Congress for Sustainable Agriculture // Abstr. First Asian PGPR Congress. 21-24 June 2009. Hyderabad, India. P.1-4.
2. Fernando Dilantha W.G. et al. Deducing the mechanisms of biocontrol and PGPR activity by *Pseudomonas chlororapidis* P423- an ideal biocontrol agent for the tropics // Abstr. First Asian. 21-24 June 2009. Hyderabad, India. P.10.
3. Park K. et al. Application of Bacillus-mediated induced system against multiple plant pathogens and its mode of action // Abstr. First Asian. 21-24 June 2009. Hyderabad, India. P.12.

4. S. Prathuangwong, N. Buensanteai L. *Bacillus amylolyquefaciens* induced systemic resistance against bacterial pustule pathogen with increased phenol, phenylalanine, ammonia lyase, peroxidases and 1,3-β-glucanases in soybean blunts // Acta phytopathol. et entomol. 2007. V. 42, № 2, P. 323-330.
5. J.R. Zang et al. Screening of high effective alfalfa rhizobial strains with a comprehensive protocol // Ann. Microbial., 2008. V.5, №4, P.731-739.
6. Дашкевич В.С. и др. Способ хранения корнеплодов сахарной свеклы в кагатах // Патент РФ № 2006112359, опублик. 27.10.2007.
7. Проскурин А.В. и др. Биопрепарат для стимуляции роста и защиты растений от фитопатогенов // Патент РФ № 2005129544, опублик. 27.03.2007.
8. Менликиев М.Я. и др. Штамм бактерий *Bacillus subtilis* M1, обладающий фунгицидной и фунгистатической активностью по отношению к возбудителям болезней культурных растений // Патент РФ № 2307158, опублик. 27.09.2007.
9. Иванов А.А. Препарат «Экстрагран» для стимуляции роста и защиты растений от болезней // Патент РФ № 2302114, опублик. 10.07.2007.
10. Дашкевич В.С. и др. Штамм бактерий *Bacillus subtilis*, используемый для защиты растений от фитопатогенных грибов и бактерий // Патент РФ № 2337955, опублик. 10.11.2008.
11. Гайдамакина Е.В. и др. Способ возделывания яровой пшеницы предпочтительно в зоне светло-каштановых почв Нижнего Поволжья (варианты) // Патент РФ № 2348137, опублик. 10.03.2009.
12. Коломбет Л.В. и др. Самоконсервирующийся биопрепарат для защиты растений от болезней (варианты) и способ его получения (варианты) // Патент РФ № 2380906, опублик. 10.02.2010.
13. Захаренко Н.С. и др. Способ защиты посадочного материала растений против заболеваний, вызываемых фитопатогенными микроорганизмами // Патент РФ № 2380886, опублик. 10.02.2010.
14. Угодчиков Г.А. и др. Способ приготовления бактериального удобрения «Стим» на основе бактерий рода *Azotobacter* // Патент РФ № 2008129928, опублик. 27.01.2010.
15. Смирнова И.Э., Койшибаев М.К., Саубенова М.Г., Олейникова Е.А., Курманов М.Д., Талип Ж.Ш. Способ биологической защиты сельскохозяйственных растений от фитопатогенных грибов // Патент РК № 18025, опублик. 15.12.2006. бюл. №12.
16. Смирнова И. Э., Койшибаев М.К., Талип Ж.Ш. Биологическая защита сельскохозяйственных растений от фитопатогенных грибов // Новости науки Казахстана, 2008, №2. С. 124-126.
17. Smirnova I.E., Saybenova M.G. Cellulolytic bacteria perspective for using in protect of agricultural cultures from phytopathogenic fungi // Abstr. First Asian PGPR Congress. 21-24 June 2009. Hyderabad, India. P.103.
18. Терещенко Н.Н., Лушиников С.В., Митрофанова Н.А., Пилипенко С.В. Особенности биологической рекультивации нефтезагрязненных и техногенно засоленных почв // Экология и промышленность России. – 2005. - № 6. – С. 33-36.
19. Дубровская Е.В., Плешакова Е.В., Турковская О.В. Способ очистки почвы от нефтяных загрязнений: Пат. 2301258 Россия. Опублик. 20.06.2007.
20. Hickey A.M., Gordon L., Dobson A., Kelly C.T., Doyle E.M. Effect of surfactants on fluoranthene degradation by *Pseudomonas alcaligenes* PA-10 // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2007. – V. 74 – P. 851-856.
21. C. Sivaraman, Anasuya Ganguly and Srikanth Muturi Biodegradation of hydrocarbons in the presence of cyclodextrins // World J. Microbiol. Biotechnol. – 2010. – V. 26, №2. – P. 227-232.
22. Биккинина А. Г. Разработка технологии рекультивации нефтезагрязненных объектов с использованием комплекса микробиологических препаратов: Автореф. Дис. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук. Ин-т биол. УНЦ РАН, Уфа, 2007.
23. Киреева Н.А., Бакаева Н.Д., Галимзянова Н.Ф. Влияние различных способов биоремедиации нефтезагрязненных почв на характеристику комплекса микромицетов // Прикл. Биохим. и микробиол. – 2008. – Т.44, №1. – С. 63-68.
24. Ветрова А.А., Нечаева И.А., Боронин А.М. и др. Влияние каталитических плазмид на физиологические параметры бактерий рода *Pseudomonas* и эффективность биодеструкции нефти // Микробиология. – 2007. – Т.76, №3. – С. 354-360.
25. Жуков Д.В., Мурыгина В.П., Калюжный С.В. Кинетические закономерности биодegradации алифатических углеводородов бактериями *Rhodococcus ruber* и *Rhodococcus erythropolis* // Прикл. Биохим. и микробиол. – 2007. – Т.43, №6. – С. 657-663.
26. Мурыгина В.П., Тумасянц А.И., Янкевич М.И., Жуков Д.В., Калюжный С.В. Биоремедиация застарелого мазута и железнодорожного шлама препаратом-нефтедеструктором «Родер» // 4 Московский междунар. конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» - Москва, 2007. – С. 132.
27. Белова О.М., Жуков Д.В., Калюжный С.В. Выделение штамма – активного деструктора полиароматических углеводородов (ПАУ), и изучение его кинетических характеристик // 4 Московский междунар. конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» - Москва, 2007. – С. 263.
28. Анкудинова А.В., Орина А.С., Малахова Д.В., Гарабаджиу А.В. Выделение микроорганизмов-деструкторов полициклических ароматических углеводородов из загрязненных экосистем // 4 Московский междунар. конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» - Москва, 2007. – С. 136.
29. Куликова И.Ю., Дзержинская И.С. Микробиологические способы ликвидации последствий аварийных разливов нефти в море // Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе – 2008. - №5. – С. 24-29.
30. Zhang Hui, Li Pei-jun, Hu Xiaomin Nongye huanjing kexue xuebao // J. Agro-Environ. Sci. – 2007. – 26, N3. – P. 915-919.
31. Павлова Н.К. Влияние технологического воздействия на биоразнообразие и активность микроорганизмов нефтяной залежи Ганси // 4 Московский междунар. конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» - Москва, 2007. – С. 343.
32. Назина Т.Н., Павлова Н.К., Ни Фангшан и др. Регуляция геохимической активности микроорганизмов в нефтяном пласте путем нагнетания водно-воздушной смеси или H_2O_2 // Микробиология. – 2008. – 77, №3. – С. 370-379.
33. Плакунов В.К., Журина М.В., Безрукова Е.А., Лебедева И.В. Взаимоотношения микроорганизмов нефтяных

месторождений в реконструированных биопленках //4 Московский межд. конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» - Москва, 2007. – С. 344.

34. Айткельдиева С.А., Курманбаев А.А., Файзулина Э.Р., др. Биопрепараты для охраны окружающей среды // Сб. Тр. Московского международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития» 15-17 марта 2010 г. С.

35. Айткельдиева С.А., Файзулина Э.Р., Ауэзова О.Н., Курманбаев А.А., Ибрагимова С.Т., Липова Р. Биоремедиация загрязненной нефтью почвы ассоциациями активных нефтеокисляющих микроорганизмов // Известия НАН РК. Сер. Биологическая и медицинская. 2009. №4. С.23-27.

36. Саданов А.К., Айткельдиева С.А., Файзулина Э.Р., Ауэзова О.Н., Курманбаев А.А. Инновационный патент № 21710 Консорциум штаммов *Micrococcus roseus* 34, *Rhodococcus maris* 65 и *Arthrobacter globiformis* 44А, используемый для очистки почвы от нефти и нефтепродуктов. Бюл. № 9. 15.09.09 г.

37. Саданов А.К., Айткельдиева С.А., Ауэзова О.Н., Файзулина Э.Р., Курманбаев А.А. Инновационный патент № 22170 Консорциум штаммов *Acinetobacter calcoaceticus* 2А и *Microbacterium lacticum* 41-3, используемый для очистки почвы от нефти и нефтепродуктов. Бюл. № 1. 15.01.10 г.

38. Ayteldiyeva S.A., Sadanov A.K., Faizulina E.R., Kurmanbayev A.A. Bioremediation of Oil-Polluted Soil of Western Kazakhstan // Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology. - 2008. - V. 35, N.10. – P. 628-630.

39. Kerin E.J., Gilmoir C.C., Roden E. et. all Mercury methylation by dissimilatory iron-reducing bacteria // Appl. and Environ. Microbiol. – 2006. – 72, N12. – P.7919-7921.

40. Das Sujoy K., Das Akhil R., Guha Arun K. A study of the adsorption mechanism of mercury on *Aspergillus versicolor* biomass // Environ. Sci. and Technol. - 2007. - 41, № 24. – P. 8281-8287.

41. С.А. Абдрашитова, Ричард Деверо, Венди Дэвис-Хувер, К.М.Кебекбаева, Ж.А. Байгунусова, А.А. Курманбаев. Использование бактерий для ремедиации подземных вод, загрязненных ртутью. // VI международная научно-практическая конференция «Тяжелые металлы и радионуклиды в окружающей среде» Семипалатинск. 4-7 февраля 2010 г. С. 78-81.

42. Abdrashitova S., Devereux R., Aitkeldieva S., Kurmanbaev A., Tleulina Zh., Davis-Hoover W.J. Evaluation of sulfate-reducing bacteria to precipitate mercury from contaminated groundwater // Биотехнология, 2008. № 3. С. 78-85.

43. Абдрашитова С.А., Айткельдиева С.А., Курманбаев А.А., Калмыков Е.Л., Тлеулина Ж.А., Дэвис-Хувер В., Девирекс Р. Использование сульфатредуцирующих бактерий для очистки загрязненных ртутью природных вод // Биотехнология, 2006. № 1. С. 44-52.

44. Abdrashitova S., Devereux R., Devis-Hoover W., Aitkeldieva S., Kurmanbayev A., Tleulina Zh.. Study of Sulfate Reducing Bacteria to Precipitate Mercury // Проблемы биогеохимии и геохимической экологии. 2006. №1. С. 89-94.

45. Абдрашитова С.А., Айткельдиева С.А., Курманбаев А.А., Тлеулина Ж.А., Фаломеева О.В. Исследование возможности использовать бактерии для биоремедиации подземных вод пригорода Павлодара, загрязненных ртутью. /Мат. межд. н-практич. конф. «Актуальные проблемы экологии и природопользования в Казахстане и сопредельных терри-

ториях» 25-26 мая 2006 года. 1 том. Павлодар, 2006 С.46-47.

46. Треножникова Л.П., Федорова Г.Б., Хасенова А.Х., Сагымбек У. А., Мека-Меченко Т. В., Балгимбаева А.С., Камруха Г.С. Methicillin-resistant *Staphylococci* in Kazakhstan: their prevalence, susceptibility to antibiotics, and the screening of natural antibiotics, effective against them». Материалы 3-го Конгресса Европейских микробиологов (FEMS), г. Гётеборг (Швеция), 28 июня - 4 июля 2009 г., С. 83.).

47. Федорова Г.Б., Треножникова Л.П., Балгимбаева А.С., Хасенова А.Х. и Камруха Г.С. «Выделение и исследование физико-химических свойств антибиотика А-70-А», материалы 5-го Московского Международного Конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития», г. Москва, 16-20 марта 2009 г., Часть 1, С. 132.).

48. Федорова Г.Б., Треножникова Л.П., Хасенова А.Х., Балгимбаева А.С., Камруха Г.С. «Выделение и изучение антибиотика № 36, активного в отношении метициллинорезистентных стафилококков (MRSA)». Материалы V-й Всероссийской конференции-школы «Химия и технология растительных веществ», г. Уфа, 8-12 июня 2008 г. С.49-52.

49. Walker R, Buckley M. Probiotic Microbes: The Scientific Basis. Report of an American Society for Microbiology colloquium; November 5-7, 2005.

50. Гаврилова Н. Н., Ратникова И. А., Баякышова К. , Грушина Отбор активных штаммов вариантов *Lactobacillus salivarius* 8Д – ингибиторов роста бруцелл. //Материалы международного. н-п конф. “Состояние и перспективы оздоровления хозяйств от инфекционных и незаразных болезней сельскохозяйственных Алматы, 2006.- С.69-71.

51. M.J. Butel et al. Conditions of Bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis // J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 2007. V. 44. № 5. P. 577-582).

52. Конев Ю. В. Дисбиозы и их коррекция // Consilium medicum. 2005. Т. 7, № 6. С. 432-437.

53. Reid G, Hammond JA. Probiotics: some evidence of their effectiveness. Canadian Family Physician. 2005;51:1487-1493.

54. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. Journal of Nutrition. 2005.-135(5):1294-1298.

55. Huebner ES, Surawicz CM. Probiotics in the prevention and treatment of gastrointestinal infections. Gastroenterology Clinics of North America. 2006; 35(2):355-365).

56. Hoesl C?, Altwein JE. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology// Eur Urol 2005;47. P.288-296.

57. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, et al. Clin Nutr 2005;24(4) . С.69-71.

58. Fitzpatrick L. R. L. R. et al. Effects of the probiotic formulation VSL3 on colitis in weanling rats // J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 2007. V. 44. № 5. P. 561-570.

59. Непребенко О. К. Пробиотики и пребиотики в питании детей грудного возраста // Педиатрия. 2007. Т. 86, № 1. С. 80-87.

60. Ezendam J, van Loveren H. Probiotics: immunomodulation and evaluation of safety and efficacy. Nutrition Reviews. 2006;64(1):1-14.

61. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современ-

ное состояние проблемы. Руководство для врачей// – М. «ГЭОТАР-Медиа», 2007, 300 с.

62. *Vandenbroucke K., Hans W., Van Huysse J. et al.* Active delivery of trefoil factors by genetically modified *Lactococcus* lactic prevents and heals acute colitis in mice// *Gastroenterology*, 2004, v.127, 502-513.

63. *Глушанова Н.А., Б.А. Шендеров.* Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования *in vitro*// *Журнал. Микробиол.* 1005. № 2, 75-79.

64. *Steidler L., Neirynck S., Vandenbroucke K. et al.* Genetically Modified *Lactococcus*: Novel Tools for Medicine/ / *The XVth International Symposium on Gnotobiology*, June 20-24, 2005. Tokyo, Japan, 48.

65. *R. Walker, M. Buckley.* Probiotic microbes: the scientific basis. A report from the American Academy of Microbiology.

66. *Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Карибаев М.С., Верболович В.П., Саякова Г.М.* Пантафермин сухой//Фармакопейная статья Республики Казахстан (ФС РК 42-535-2003 от 20.10.2003. Регистрационное удостоверение РК-ЛС-№ №000272 от 01.10.2003). 2003.

67. *Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А.* Ассоциация бактерий для производства препарата плантафермин // Патент 21861. опубли. 25.08.2009. Бюл.12. 3 с.

68. *Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А.* Способ получения обогащенного ферментированного свекольного сока для лечебного и диетического питания// Патент РК № 34.

69. *Ратникова И.А., Гаврилова Н.Н.* Материалы тезисов Международного конгресса по пробиотикам. Санкт-Петербург. 2009. С. 48-49.

70. *Ratnikova I., Gavrilo N.* Beet juice by lactic acid bacteria as a product for functional food and dietotherapy// Abstract of 2010. - Annual Meeting of the Japan Society for Lactic Acid Bacteria. Tohoku, 2010. P. 38.

71. *Алчинбаев М.К., Гаврилова Н.Н., Урашев А.С., Сарсенбеков Е.К., Ратникова И.А., Курманов Б.С., Бектасова Л.С.* Оценка эффективности эндовизикального применения зубиотиков при госпитальной инфекции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы//Тезисы докладов на международной конференции «Новые технологии в медицине и фармации», посвященной 10-летию независимости Республики Казахстан. – Астана. 2001. С. 191.

72. *Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А.* Штамм бактерий *Lactobacillus plantarum* 53Н, предназначенный для включения в состав лечебно-профилактических препаратов против гнойной инфекции и желудочно-кишечных заболеваний// ПП № 11845. опубли. 15.08.2002, Бюл. №8. - 3с.

73. *Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Алчинбаев М.К., Урашев А.С., Курманова Б.С., Бектасова Л.С.* Оценка эффективности зубиотика «Полилактобак» в лечении инфекций мочевых путей //Биотехнология. Теория и практика. 2002. №3. С. 68-70.

74. *Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А.* Штамм бактерий *Lactobacillus plantarum* 2, предназначенный для включения в состав лечебно-профилактических препаратов против желудочно-кишечных заболеваний // ПП. № 11843. опубли. 15.08.2002, Бюл. №8. 3 с.

75. *Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Баякышова К., Захаренко Л.И.* Создание ассоциации из молочнокислых и про-

пионовокислых бактерий, активной в отношении колибактериоза и сальмонеллеза // Биотехнология. 2005. №2. С. 26-32.

76. *Гаврилова Н.Н., Березин В.Э., Ратникова И.А., Кадырбаев Ж.* Средство для профилактики болезни Ньюкасла // ПП № 17845. опубли. 16.10.2006. Бюл. №10- 5с.

77. *Гаврилова Н.Н., Березин В.Э., Ратникова И.А., Кадырбаев Ж.* Профилактика болезни Ньюкасла с помощью ассоциации молочнокислых и пропионовокислых бактерий// Антибиотики и химиотерапия. 2005. №10-11. С. 55-57.

78. *Gavrilova N.N., Ratnikova I.A.* Development of combined probiotics against the socially significant infection (Lecture) // Abstr. of ISTC TI "Probiotics and Health" Workshop October 5-7, P.15, 2010, Yerevan, Armenia.

79. *Monto A.S.* Epidemiology of influenza // *Vaccine*, 2008 Suppl.4. – p.45-48.

80. *Ann H. Reid A.H., J.K. Taubenberger* The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *Journal of General Virology* (2003), 84, 2285-2292220.

81. *Easterday B.C., Hinshaw V.S., Halvorson D.A.* In "Diseases of Poultry. 22. Influenza" (Eds. B.W. Calnek et al.), Ames: Iowa State University Press, p. 583-605, 2007.

82. *Banks J., Speidel E., Alexander D. J.* Characterization of an avian influenza A virus isolated from a human – is an intermediate host necessary for the emergence of pandemic influenza viruses. *Arch. Virol.*, v. 143, p.781-787, 2008.

83. *Makarova N.V., Kaverin N.V., Krauss S., Senne D., Webster R.G.* Transmission of Eurasian avian H2 influenza virus to shorebirds in North America. *J.Gen. Virol.*, v.80, p.3167-3171, 1999.

84. *Zhou N.N., Shortridge K.F., Claas E.C., Krauss S.L., Webster R.G.* Rapid evolution of H5N1 influenza viruses in chickens in Hong Kong. *J. Virol.*, v. 73, p.3366-3374, 1999.

85. *Suarez D. L.* Evolution of avian influenza viruses. *Veterinary Microbiology*, v. 74, p.15-27, 2000.

86. *Subbarao K., Klimov A., Katz J. et al.* Comparisons of highly virulent H5N1 influenza viruses isolates from child with a fatal respiratory illness. *Science*, v. 279, p. 393-396, 1998.

87. *Claas, E. C., Osterhaus, A. D. M. E., van Beek R., Delong J.C., Rimmelzwaan G.F. et al.* Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*, v.351, p. 472-477, 1998.

88. *De Jong M.D.* H5N1 Transmission and disease: observations from the frontlines/ *Pediatr Infect Dis J.*2008 Oct 27 (10 Suppl): S54-6.

89. World Health Organization (WHO), 2010 // www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/index.html.

90. *Асанова С.Е., Карамендин К.О., Кыдырманов А.И. и др.* Разработка способа получения иммунореагентов для диагностики гриппа в реакции непрямой гемагглютинации / *Вестник сельскохозяйственной науки Казахстана*. – 2006. - №3. -С. 75-82.

91. *Саятов М.Х., Кыдырманов А.И., Ишимухаметова Н.Г.* Высокопатогенный грипп птиц, ситуация в мире и Казахстане // Биотехнология. Теория и практика. 2006, №2. С.5-13.

92. *Bogoyavlenskiy A.P., Zaitseva I.A., Korotetskiy I.S., Prilipov A.G., Lyapina O., Kydyrmanov A., Asanova S., Zhumatov K.Kh., Sayatov M.Kh., Berезин V.E.* Molecular Analysis of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus of Subtype H5N1

Isolated From Wild and Domestic Birds In Kazakhstan // In: International Conference Materials "Preparedness to the Influenza Pandemic – An International Outlook", Saint-Petersburg, Russia, March 15-17, 2007. P.83.

93. *Weir E, Wong T, Gemmill I.* Avian influenza outbreak: update. // CMAJ. 2004 170(5):785-796.

94. *Bonn D.* Avian influenza: the whole world's business. // Lancet Infect Dis. 2004 ;4(3):128

95. *Alexander D.J.* Newcastle disease and other avian paramyxoviruses // Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. -2000. -Vol.19, № 2. -P.443-462.

96. *Lei-Tao Tan, Huai-Ying Xu, You-Ling Wang, Zhuo-Ming Qin, * Lei Sun, Wen-Jun Liu, and Zhi-Zhong Cui.* Molecular Characterization of Three New Virulent Newcastle Disease Virus Variants Isolated in China// JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Feb. 2008, p. 750–753.

97. *Zhuo-Ming Qin, * Lei-Tao Tan, Huai-Ying Xu, Bao-Chen Ma, You-Ling Wang, Xiao-Yuan Yuan, and Wen-Jun Liu.* Pathotypical Characterization and Molecular Epidemiology of Newcastle Disease Virus Isolates from Different Hosts in China // JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Feb. 2008, p. 601–611.

98. *Kang-Seuk Choi, Eun-Kyoung Lee, Woo-Jin Jeon, Jin-Ju Nah, Young-Jun Kim, Mu-Yeong Lee, Hang Lee, and Jun-Hun Kwon.* Isolation of a Recent Korean Epizootic Strain of Newcastle Disease Virus from Eurasian Scops Owls Affected with Severe Diarrhea// Journal of Wildlife Diseases, 44(1), 2008, pp. 193–198.

99. *Panshin A., Shihmanter E., Weisman Y., Orvell C., Kydyrmanov A., Sayatov M., Asanov N., Nyaga J.L., Macharia M.J., Lipkind M.* The comparative antigenic characterization of Newcastle disease virus strains isolated in Kenya and Kazakhstan// Comp. Immunol., Microbiology and Inf. Dis. - 2001. - V.24. № 1. - p.21-37.

100. *Kydyrmanov A., Sayatov M., Daulbaeva K., Butakova I., Zhumatov K., Panshin A., Shihmanter E., Weisman Y., Orvell C. & Lipkind M.* (2001). Comparative antigenic characterization of Newcastle disease viruses isolated in republic of Kazakhstan during the last decade / Annual Meeting of the Israel Society for Microbiology. Tel Aviv, Israel. February 26-27, 2001. - P.45. - P.46.

101. *Асанова С.Е., Богомолова Т.С., Асанов Н.Г., Саятов М.Х.* Способ приготовления антигенных эритроцитарных диагностикумов для выявления специфических антител к вирусу болезни Ньюкасла // Изв. МОН РК, НАН РК. Сер. биол. и мед. 2002. - №4. С. 48-55.

102. *Богоявленский А.П., Левандовская С.В., Коротецкий И.С., Прилипов А.Г., Ляпина О., Усачев Е.В., Худякова*

С.С., Толмачева В.П., Тустикбаева Г.Б., Зайцева И.А., Омиртаева. Э.С., Даулбаева К.Д., Асанова С.Е., Бутакова И.Ш., Саятов М.Х., Березин В.Э. Результаты молекулярно-биологического анализа велогенных штаммов вируса болезни Ньюкасла, выделенных на территории Республики Казахстан // Доклады МОН, НАН РК, 2004. - № 2. - С.49-57.

103. *Berezin V.E., Bogoyavlenskiy A.P., Tolmacheva V.P., Makhmudova N.R., Levandovskaya S.V., Khudyakova S.S., Ermakova O.S. Tustikbaeva G. B., Zaitceva I. A., Omirtaeva E. S. Fetterer R., Barfield R., Danforth H.* Development of ISCOM delivery system for coccidia antigen immunization // Modern Vaccines Adjuvants and Delivery Systems. MVADS 2003 – 4 – 6 June 2003, Dublin, Ireland. p. 173 – 176.

104. *Березин В.Э., Богоявленский А.П., Худякова С.С., Зайцева И.А., Алексюк П.Г., Коротецкий И.С., Омиртаева Э.С.* Разработка субъединичной гриппозной вакцины на основе наночастиц, содержащих иммуностимуляторы растительного происхождения // Международная научная конференция «Противогриппозные вакцины нового поколения», 28-29 октября.- 2009 г.- Санкт-Петербург.

105. CDC. Influenza activity – United States, September 28, 2009 – April 9, 2009. MMWR 2009, No14. -Vol.58. – P.370-374.

106. *Finelli L. Fiore A., Dhara R., et al.* Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. Pediatrics 2008. – N122. – P.805-811.

107. *Wang TT, Palese P.* Unraveling the mystery of swine influenza virus //Cell. 2009. - 12;137(6). – P.983-5.

108. *Peiris JS, Hui KP, Yen HL.* Host response to influenza virus: protection versus immunopathology.//Curr Opin Immunol. – 2010. - 22(4). – P.475-81.

109. *Чувакова З.К., Икранбегийн Р.* Механизмы сохранения вируса гриппа А в природных популяциях //Доклады МОН РК. – 2006. – №2. – С.87–94.

110. *Икранбегийн Р., Баймаханова Б.Б., Сансызбай А.Р.* Разработка иммуноферментных тест-систем для детекции антигена НР вируса гриппа лошадей //КазНАУ. Исследования, результаты. Алматы, 2008. - №4.–С.81–86.

111. *Икранбегийн Р.* Эволюционное происхождение алмадинских изолятов субтипа HSW1N1//Ветеринария - 2009.№6 (9). С.48-51.

112. *Саятов М.Х., А.И. Кыдырманов, К.Д. Даулбаева, Н.Г. Асанов, Т.С. Богомолова, С.Е. Асанова, Бутакова И.Ш..* Сравнительная антигенная характеристика штаммов вируса болезни Ньюкасла, выделенных от домашних птиц на юго-востоке Казахстана в эпизоотию 1998 года // Изв. МОиН РК, НАН РК. Сер. биол. и мед. 2002. № 1. 20-32.