

ISSN 2616-7034

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің

ХАБАРШЫСЫ

BULLETIN
of the L.N. Gumilyov Eurasian
National University

ВЕСТНИК
Евразийского национального
университета имени Л.Н. Гумилева

БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы

BIOSCIENCE Series

Серия **БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**

№2(123)/2018

Founded in 1995

1995 жылдан бастап шығады

Published 4 times a year

Издается с 1995 года

Жылына 4 рет шығады

Выходит 4 раза в год

Астана, 2018
Astana, 2018

Бас редакторы
ҚР ҰҒА академигі, б.ғ.д, профессор
Р.І. Берсімбаи (Қазақстан)

Бас редактордың орынбасары

Р.Т. Омаров, PhD, б.ғ.к.,
профессор (Қазақстан)

Редакция алқасы

Абжалелов А.Б.	б.ғ.д., проф. (Қазақстан)
Акильжанова А.Р.	PhD, м.ғ.д.(Қазақстан)
Алиқулов З.А.	б.ғ.к., проф. (Қазақстан)
Антипов А.Н.	б.ғ.к. (Ресей)
Аскарова Ш.Н.	б.ғ.к., PhD (Қазақстан)
Ау У.	PhD, проф. (АҚШ)
Бисенбаев А.К.	б.ғ.д., проф., ҚР ҰҒА академигі (Қазақстан)
Высоцкая Л.В.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Закиян С.М.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Изотти А.	PhD, проф. (Италия)
Ильдербаев О.З.	м.ғ.д., проф. (Қазақстан)
Константинов Ю.М.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Кухар Е.В.	б.ғ.д., доцент (Қазақстан)
Масалимов Ж.К.	PhD, б.ғ.к. (Қазақстан)
Моше Саги	PhD, проф. (Израиль)
Сарбасов Д.Д.	PhD, проф. (АҚШ)
Стегний В.Н.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Шустов А.В.	PhD, б.ғ.к. (Қазақстан)

Редакцияның мекенжайы: 010008, Қазақстан, Астана қ., Сәтпаев к-сі, 2, 408 б.
Тел.: (7172) 709-500 (ішкі 31-428)
E-mail: eurjourbio@enu.kz

Жауапты хатшы, компьютерде беттеген
А. Нұрболат

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің хабаршысы.
БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы

Меншіктенуші: ҚР БжҒМ "Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті" ШЖҚ РМК
Мерзімділігі: жылына 4 рет.

Қазақстан Республикасының Ақпарат және коммуникациялар министрлігімен тіркелген.
27.03.2018ж. №16998-Ж тіркеу куәлігі.

Тиражы: 20 дана

Типографияның мекенжайы: 010008, Қазақстан, Астана қ., Қажымұқан к-сі ,12/1,
тел.: (7172)709-500 (ішкі 31-428)

Editor-in-Chief

Academician of NAS RK, Doctor of Biological Sciences, Pof.
R.I. Bersimbaev (Kazakhstan)

Deputy Editor-in-Chief

R.T. Omarov, Prof., Candidate of Biological
Sciences, PhD (Kazakhstan)

Editorial board

Abzhalelov A.B.	Doctor of Biological Sciences, Prof. (Kazakhstan)
Akilzhanova A.R.	PhD, Doctor of Medical Sciences (Kazakhstan)
Alikulov Z.A.	Prof., Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Antipov A.N.	Can. of Biological Sciences (Russia)
Askarova Sh.N.	PhD, Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Au W.	PhD, Prof. (USA)
Bisenbayev A.K.	Doctor of Biological Sciences, prof. , academician of NAS RK, (Kazakhstan)
Ilderbayev O.Z.	Doctor of Medical sciences, Prof. (Kazakhstan)
Izzotti A.	PhD, Prof. (Italy)
Konstantinov Yu. M.	Doctor of Biological Sciences, Prof. (Russia)
Kukhar E.V.	Ass. Prof. Doctor of Biological Sciences (Kazakhstan)
Massalimov Zh.K.	PhD, Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Moshe Sagi	PhD, Prof. (Israel)
Shustov A.V.	PhD, Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Stegniy V.N.	Doctor of Biological Sciences, prof. (Russia)
Sarbasov D.D.	PhD, Prof. (USA)
Vycotskaya L.V.	Doctor of Biological Sciences, prof. (Russia)
Zakiyan S.M.	Doctor of Biological Sciences, prof. (Russia)

Editorial address: 2, Satpayev str., of. 408, Astana, Kazakhstan, 010008
Tel.: (7172) 709-500 (ext.31-428)
E-mail: eurjourbio@enu.kz

Responsible secretary, computer layout:
A.Nurbolat

Bulletin of the L.N. Gumilyov Eurasian National University. BIOSCIENCE Series

Owner: Republican State Enterprise in the capacity of economic conduct "L.N. Gumilyov Eurasian National University" Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan

Periodicity: 4 times a year

Registered by the Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan. Registration certificate №16998-ЖК from 27.03.2018. Circulation: 20 copies

Address of printing house: 12/1 Kazhimukan str., Astana, Kazakhstan 010008;
tel.: (7172) 709-500 (ext.31-428)

Главный редактор
профессор, д.б.н., академик НАН РК
Р.И. Берсимбай (Казахстан)

Зам. главного редактора

Р.Т. Омаров, PhD, к.б.н.,
профессор (Казахстан)

Редакционная коллегия

Абжалелов А.Б.	д.б.н., проф. (Казахстан)
Акильжанова А.Р.	PhD, д.м.н. (Казахстан)
Аликулов З.А.	к.б.н., проф. (Казахстан)
Антипов А.Н.	к.б.н. (Россия)
Аскарлова Ш.Н.	к.б.н., PhD (Казахстан)
Ау У.	PhD, проф. (США)
Бисенбаев А.К.	д.б.н., проф., академик НАН РК (Казахстан)
Высоцкая Л.В.	д.б.н., проф. (Россия)
Закиян С.М.	д.б.н., проф. (Россия)
Изотти А.	PhD, проф. (Италия)
Ильдербаев О.З.	д.м.н., проф. (Казахстан)
Константинов Ю.М.	д.б.н., проф. (Россия)
Кухар Е.В.	д.б.н., доцент (Казахстан)
Масалимов Ж.К.	PhD, к.б.н. (Казахстан)
Моше Саги	PhD, проф. (Израиль)
Сарбасов Д.Д.	PhD, проф. (США)
Стегний В.Н.	д.б.н., проф. (Россия)
Шустов А.В.	PhD, к.б.н. (Казахстан)

Адрес редакции: 010008, Казахстан, г. Астана, ул. Сатпаева, 2, каб. 408
Тел.: (7172) 709-500 (вн. 31-428)
E-mail: eurjourbio@enu.kz

Ответственный секретарь, компьютерная верстка
А. Нурболат

Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
Серия БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Собственник: РГП на ПХВ "Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева" МОН РК
Периодичность: 4 раза в год
Зарегистрирован Министерством информации и коммуникаций Республики Казахстан.
Регистрационное свидетельство №16998-Ж от 27.03.2018г.
Тираж: 20 экземпляров
Адрес типографии: 010008, Казахстан, г. Астана, ул. Кажимукана, 12/1,
тел.: (7172)709-500 (вн.31-428)

Л.Н. ГУМИЛЕВ АТЫНДАҒЫ ЕУРАЗИЯ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІНІҢ
ХАБАРШЫСЫ. БИОЛОГИЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР СЕРИЯСЫ

№2(123)/2018

МАЗМҰНЫ

Биология	
<i>Ақбасова А.Ж., Ермухамбетова Р.Ж., Муқиянова Г.С., Тлеуқұлова Ж.Б., Касенова С.М., Ділдабек А.Б., Ильясова Б.Б., Стамғалиева З.Б., Омаров Р.Т.</i> TBSV P19 ақуызы <i>Solanum lycopersicum</i> өсімдігінің салицил қышқылымен белсендендірілетін қорғаныс механизмінің триггері ретінде	8
<i>Бектұрова А.Ж., Сағындықов У.З., Масалимов Ж.К.</i> Кейбір көмірсутектотықтырушы микроағзалардың эмульгирлеуші белсенділігі	19
<i>Бисенова Г.Н., Закаръя К.Д., Сармурзина З.С., Уразова М.С., Шахабаева Г.С., Рысбек А.Б.</i> Балықтың инфекциялық ауыру қозығуларына арналған пробиотиктерді қолдану	24
<i>Жантөлеуова А.К., Уқбаева Т.Д.</i> Патогендік микроорганизмдерді генотиптеу әдістері	34
<i>Наекова С.К., Құлатаева М.С., Алиқұлов З.А.</i> Өсімдіктердің құрғақшылыққа және тұздылыққа төзімділігіне диатомиттің биохимиялық әсері	41
<i>Қуанбай Ж.І., Адманова Г.Б.</i> Доңызтау флорасы мен өсімдіктерін зерттеу тарихы	49
<i>Уқбаева Т.Д., Дюсембекова Д.А.</i> Балалық аутизм проблемасы	54
<i>Стамғалиева З.Б., Ильясова Б.Б., Ділдабек А.Б., Тлеуқұлова Ж.Б., Муқиянова Г.С., Ақбасова А.Ж., Омаров Р.Т.</i> Патогенезді дамытуда сатилеттердің вирусының биологиялық рөлі.	61
<i>Секенова А.Е., Оғай В.Б.</i> Иммундық жауаптарды реттеудегі мезенхималды дңгек жасушаларының рөлі	69
<i>Тасбулатова Г.С., Мұқатаева Ж.М.</i> Павлодар қаласындағы төменгі сынып оқушыларының морфологиялық жағдайы	84
<i>Чуленбаева Л.Е., Кашанский С.В., Ілдербаев О.З.</i> Шаң-радиация факторының қосарлы әсерінің кейінгі кезеңіндегі иммуноглобулин-дердің салыстырмалы сараптамасы	89

BULLETIN OF L.N. GUMILYOV EURASIAN NATIONAL UNIVERSITY. BIOSCIENCE
SERIES

№2(123)/2018

CONTENTS

Biology	
<i>Akbassova A.Zh., Yermukhambetova R.Zh., Mukiyanova G.S., Tleukulova Z h.B., Kassenova S.M., Dildabek A.B., Ilyasova B.B., Stamgaliyeva Z.B., Omarov R.T.</i> TBSV P19 protein as a trigger of salicylic acid-induced resistance of <i>Solanum lycopersicum</i>	8
<i>Bekturova A.Zh., Sagyndykov U.Z., Masalimov Zh.K.</i> The emulsifying activity of several hydrocarbon-degrading microorganisms	19
<i>Bissenova G.N., Zakarya K.D., Sarmurzina Z.S., Urazova M.S., Shahabayeva G.S., Rysbek A.B.</i> The use of probiotics for infectious agents of fish	24
<i>Zhantleuova A.K., Ukbaeva T.D.</i> Methods of genotyping of pathogenic microorganisms	34
<i>Nayekova S.K., Kulataeva M.S., Alikulov Z.A.</i> Biochemical Mechanisms of the Improvement of Plant Tolerance to the Salinity and Frought by the Diatomite	41
<i>Kuanbai Zh.I., Admanova G.B.</i> The History of Donyztau flora and vegetation research	49
<i>Ukbaeva T.D., Djusembekova D.A.</i> The problem of childhood autism	54
<i>Stamgaliyeva Z.B., Ilyasova B.B., Dildabek A.B., Tleukulova Z.B., Mukiyanova G.S., Akbasova A.Z., Omarov R.T.</i> Biological role of the satellite virus in the development of pathogenesis	61
<i>Sekenova A., Ogay V.</i> Role of mesenchymal stem cells in the regulation of immune response	69
<i>Tasbulatova G.S., Mukataeva Zh.M.</i> The primary school kids' morphological status of Pavlodar city	84
<i>Chulenbayeva L.E ., Kashanskiy S.V., Ilderbayev O.Z.</i> Comparative analysis of immunoglobulins in case of combined exposure of dust-radiation factors at remote period	89

ВЕСТНИК ЕВРАЗИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА
ИМЕНИ Л.Н.ГУМИЛЕВА. СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

№2(123)/2018

СОДЕРЖАНИЕ

Биология	
<i>Акбасова А.Ж., Ермухамбетова Р.Ж., Муқиянова Г.С., Тлеуқұлова Ж.Б., Касенова С.М., Ділдабек А.Б., Ильясова Б.Б., Стамғалиева З.Б., Омаров Р.Т.</i> Р19 белок TBSV в качестве триггера индуцированной салициловой кислотой резистентности <i>Solanum lycopersicum</i>	8
<i>Бектурова А.Ж., Сағындыков У.З., Масалимов Ж.К.</i> Эмульгирующая активность ряда углеводородокисляющих микроорганизмов	19
<i>Бисенова Г.Н., Закарья К.Д., Сармурзина З.С., Уразова М.С., Шахабаева Г.С., Рысбек А.Б.</i> Применение пробиотиков в отношении возбудителей инфекционных заболеваний рыб	24
<i>Жантлеуова А.К., Укбаева Т.Д.</i> Методы генотипирования патогенных микроорганизмов	34
<i>Наекова С.К., Кулатаева М.С., Аликулов З.А.</i> Биохимический механизм воздействия диатомита на засухоустойчивость и солеустойчивость растений	41
<i>Куанбай Ж.І., Адманова Г.Б.</i> Сравнительный анализ иммуноглобулинов при сочетанном воздействии пыль-радиационного фактора в отдаленном периоде	49
<i>Укбаева Т.Д., Дюсембекова Д.А.</i> Проблема детского аутизма	54
<i>Стамғалиева З.Б., Ильясова Б.Б., Ділдабек А.Б., Тлеуқұлова Ж.Б., Муқиянова Г.С., Ақбасова А.Ж., Омаров Р.Т.</i> Биологическая роль сатиллетного вируса в развитии патогенеза.	61
<i>Секенова А.Е., Огай В.Б.</i> Роль мезенхимальных стволовых клеток в регуляции иммунного ответа	69
<i>Тасбулатова Г.С., Мукатаева Ж.М.</i> Морфологическое состояние младших школьников г.Павлодара	84
<i>Чуленбаева Л.Е., Кашанский С.В., Ильдербаев О.З.</i> Сравнительный анализ иммуноглобулинов при сочетанном воздействии пыль-радиационного фактора в отдаленном периоде	89

А.К. Жантлеуова , Т.Д. Укбаева

*Евразийский национальный университет и.м. Л.Н. Гумилева, Астана, Республика
Казахстан*

(E-mail: ah-s-ia@mail.ru, toma.ukbaeva@mail.ru)

Методы генотипирования патогенных микроорганизмов

Аннотация: Существуют различные фенотипические методы идентификации микроорганизмов, недостатки которых привели к формированию новейших инновационных способов типирования на основе последовательности ДНК микроорганизмов, которые сводят к минимуму проблемы с дискриминирующей силой и воспроизводимостью и, в некоторых случаях, позволяют создавать большие совместимые базы данных охарактеризованных организмов. В данном обзоре дается характеристика некоторых молекулярно-генетических методов типирования патогенных микроорганизмов, в том числе и основанных на полимеразной цепной реакции: MLVA, гер-PCR, WGS. Приведенные данные могут быть использованы исследователями в их практической деятельности, так как дают некоторые данные о их свойствах и значимости. Применение этих методов позволяет проводить долгосрочный эпидемиологический надзор над инфекционными заболеваниями, что в свою очередь повлечет к существенному сокращению числа инфицированных людей и устранению путей распространения заболеваний.

Ключевые слова: геном, молекулярная диагностика, генотипирование, микроорганизмы, инфекционные заболевания, полимеразная цепная реакция, электрофорез.

Своевременная идентификация и типирование патогенных штаммов микроорганизмов имеет особую важность не только для лечения людей и животных, но также и для обнаружения источника заражения, устранения путей распространения и проведения профилактических мероприятий. Несмотря на огромное количество методов типирования, их многообразие оправдано различными характеристиками и целью проводимого исследования. Наиболее оптимальным методом является тот, который, имея высокую дискриминирующую силу и воспроизводимую, прост в исполнении и имеет низкую себестоимость [1]. В настоящее время для идентификации микроорганизмов все чаще используются молекулярно-генетические методы исследования, что связано с быстрым развитием инновационных технологий в практической генетике. К таким методам можно отнести исследования, основанные на анализе плазмидной или хромосомной ДНК [2].

Плазмидный анализ (ПА), или анализ плазмидного профиля, является классическим генетическим методом, который используется на протяжении многих лет. Суть ПА заключается в анализе картины электрофореза целостных плазмид или их фрагментов. Это дает возможность изучить количество и молекулярную массу плазмидного спектра. Плазмиды, не являясь обязательным компонентом клетки, могут легко приобретаться либо теряться в результате горизонтального переноса генов. Однако, некоторые виды имеют серовароспецифические плазмиды, ответственные за вирулентность штаммов и имеющие разные размеры. ПА характеризуется как простой в исполнении метод при хорошей воспроизводимости, невысокой стоимости и неплохой разрешающей возможности [3].

Пульс-электрофорез (ПЭФ) признан «золотым стандартом» генотипирования, он часто является основой для разработки новых методов. Несомненным недостатком ПЭФ является резкое изменение электрофоретического профиля всего лишь из-за одной мутации. Кроме того, данный метод является длительным (3-4 дня) и достаточно трудоемким. Суть метода состоит в разделении крупных молекул ДНК, предварительно обработанных рестриктазами, с помощью электрофореза с периодически меняющимся направлением тока. Таким образом, большие рестрикционные фрагменты разделяются независимым образом, и этот способ дает относительно немного полос на геле, что облегчает анализ результатов [4]. Для большинства бактерий ПЭФ может кластиризовать фрагменты ДНК размером от 30 кб до более 1 Мб [5]. В течение многих лет ПЭФ был основным инструментом для

генотипирования в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях, а также успешно использовался для передачи данных между лабораториями. Успех ПЭФ обусловлен его превосходной дискриминирующей силой, относительной низкой себестоимостью и отличной воспроизводимостью. Благодаря стандартизации протоколов для ПЭФ стало возможно межлабораторное сравнение [6].

Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) основан на свойстве рестриктаз «разрезать» целостную ДНК на многочисленные фрагменты, количество и размеры которых сильно отличаются у разных штаммов. Несмотря на простоту выполнения, методика сложна для интерпретации, что вызвано большим количеством фрагментов ДНК. Поэтому данный метод, как правило, используется в сочетании с молекулярными зондами, и чаще всего для рибосомальных генов [7].

Полиморфизм длин амплифицированных фрагментов (ПДАФ) базируется на лигировании расщепленной ДНК с помощью адаптеров. В начале тотальную ДНК обрабатывают частоцепящими и редкоцепящими рестриктазами, с последующим само лигированием. После амплификации с флуоресцентно-мечеными праймерами проводят капиллярный электрофорез [8]. На эффективность ПДАФ сильно влияет адаптер, при недостаточной оптимизации метод может иметь меньшую разрешающую способность. ПДАФ описывается как метод, имеющий столь же высокую дискриминирующую силу, что и ПЭФ [9]. Кроме того, ПДАФ является высокопроизводимым методом и, как и другие методы, основанные на ДНК, может быть автоматизирован [10]. Основные ограничения включают в себя тот факт, что метод трудоемкий (типичный анализ занимает около трех дней), а комплекты для экстрагирования ДНК, систем обнаружения флуоресценции и адаптеров являются дорогостоящими [11].

ПЦР с произвольными праймерами (RAPD) основан на использовании произвольных олигонуклеотидных праймеров длиной 9–10 нуклеотидов, в результате чего получается разное количество фрагментов. RAPD-типирование имеет множество достоинств: быстрота исполнения, низкая себестоимость, высокая показательная способность. Также при использовании данного метода не требуется дополнительно подбирать праймеры и сам процесс нельзя назвать трудоемким. Основным минусом RAPD-типирования является то, что результат исследования находится в тесной зависимости от качественного выделения ДНК и протокола проведения ПЦР [12]. Метод RAPD основан на параллельной амплификации набора фрагментов с использованием праймеров, которые нацелены на несколько неуточненных геномных последовательностей. Амплификацию проводят при низкой, не строгой температуре отжига, что позволяет гибридизировать несколько несоответствующих последовательностей. Важно отметить, что количество и положение сайтов связывания праймера уникальны для конкретного бактериального штамма. RAPD ампликоны могут быть проанализированы электрофорезом в агарозном геле или секвенированием ДНК в зависимости от маркировки праймеров соответствующими флуоресцентными красителями. Хотя, RAPD и имеет более низкую дискриминирующую способность, этот метод широко используется в случаях вспышек [13,14], поскольку он прост, недорог, быстр и прост в использовании. К недостаткам метода RAPD так же можно отнести его низкую внутрिलाбораторную воспроизводимую, так как используются очень низкие температуры отжига. Более того, RAPD испытывает недостаток в межлабораторной воспроизводимости, поскольку он чувствителен к тонким различиям в реагентах, протоколах и лабораторном оборудовании [15].

ПЦР с праймерами на повторяющиеся элементы называют гер-PCR. Увеличение количества нужных фрагментов проводится с использованием праймеров к консенсусной последовательности повторяющихся элементов, расположенных по всему геному. Совокупность амплифицированных последовательностей разной длины, расположенных между повторами, визуализируется с помощью гель-электрофореза. Из числа повторяющихся нуклеотидных последовательностей можно отметить 3 группы: экстрагенные - повторяющиеся палиндромы длиной 35–40 п.н. REP, повторяющиеся межгенные последовательности длиной 124–127 п.н., ERIC и BOX-элементы длиной 154 п.н. [16]. Поскольку этот подход к генотипированию основан на ПЦР-амплификации и последующем электрофорезе ДНК, результаты гер-PCR могут быть получены за относительно короткий период времени. Это

также является причиной того, что данный подход очень дешев. Для многих бактериальных организмов гер-PCR может иметь весьма высокую дискриминирующую способность [17, 18]. Основным ограничением гер-PCR в сочетании с гель-электрофорезом является то, что метод не обладает достаточной воспроизводимостью. Примером гер-PCR может служить ERIC-PCR. Эукариотический геном в своем составе имеет большой объем некодирующей информации, в том числе повторяющиеся последовательности ДНК, функция которых остается в основном неизученной. Геном прокариот в процессе эволюционного давления для быстрой реакции на изменения окружающей среды стал намного меньше и в основном некодирующая ДНК в них сведена к минимуму, так у прокариот отсутствуют интроны, геном демонстрирует высокую плотность транскрибируемых последовательностей. Есть даже примеры кодирующих областей, где терминальный кодон одного гена перекрывается с начальным кодоном следующего гена. Тем не менее, в 1990 году Sharples и Lloyd сообщили о повторяющемся элементе семейства *Enterobacteriaceae*, который был назван энтеробактериальной повторяющейся межгенной консенсусной последовательностью (ERIC). Последовательность ERIC представляет собой элемент длиной 126 bp, содержащий высококонсервативные инвертированные повторы, праймеры для которого были разработаны в 1991 году Versalovic и другими. Олигонуклеотид ERICALL содержит центральный коровый инвертированный повтор. Праймеры ERIC1R и ERIC2 были сконструированы из каждой половины ERICALL в противоположных ориентациях, так что 3'-концы направлены наружу от центра элемента ERIC [19].

Принцип мультилокусного анализа числа переменных tandemных повторов (MLVA) заключается в выявлении tandemно расположенных повторяющихся последовательностей, число повторов которых варьирует у различных штаммов. Варибельное число tandemных повторов (VNTR) в зависимости от длины можно разделить на три класса: более 7 нуклеотидов, 2–6 нуклеотидов и однонуклеотидные повторы. Последний тип относят к анализу однонуклеотидных повторов (SNR), когда как первые два - к MLVA-типированию. Анализировать tandemные повторы можно несколькими техническими приемами: с использованием полиакриламидного или агарозного геля, капиллярного электрофореза. Применение полиакриламидного или агарозного геля намного доступнее и дешевле, однако, использование автоматических анализаторов повышает точность результата [20]. Преимущество данного метода состоит в том, что вся процедура может быть выполнена в лаборатории без сложного оборудования. Когда MLVA не позволяет удобно и однозначно вычислить количество повторов на locus, некоторые исследователи называют его мультилокусным фингерпринтингом переменных tandemных повторов (MLVF) [21]. Недостатком MLVF является то, что полученные данные не могут сравниваться напрямую между различными лабораториями. Это связано с тем, что сгенерированные ампликоны представлены как полосы на агарозных гелях с низким разрешением. Оба метода не позволяют определить точное количество повторов в полученных ампликонах. Достоинством MLVF является возможность определения длины нескольких последовательностей одновременно за счет различных меток [22].

Однако наилучшим способом внутривидового типирования считается метод секвенирования нуклеиновых кислот. Именно использование этого метода позволяет провести не только первичную характеристику, но и обнаружить взаимосвязь между различными бактериями. В процессе используется так называемый «cycle sequencing», то есть полимеразная реакция, в которой в качестве матрицы применяется очищенная ДНК из предыдущего ПЦР, и используется один из праймеров (forward или reverse). Количество циклов может варьировать в относительно широких пределах, но в большинстве случаев составляет 25. Продуктом реакции являются последовательности ДНК различных длин, что достигается случайной остановкой реакции в ходе присоединения «терминатора» (специфическое меченное основание). Выравнивая полученные последовательности можно собрать всю ДНК, которую и сравнивают с библиотеками баз данных [23].

Сравнительная геномная гибридизация представляет собой метод, в котором для типирования используют микроматрицу ДНК - набор ДНК-зондов, упорядоченно

прикрепленных к твердой поверхности. Эти зонды могут быть использованы для обнаружения комплементарных нуклеотидных последовательностей, в частности бактериальных изолятов. Таким образом, микрочипы представляют собой легкие инструменты для обнаружения генов, которые служат маркерами для специфических бактериальных штаммов, или для обнаружения аллельных вариантов гена, который присутствует во всех штаммах конкретного вида. Зондами могут быть ПЦР-ампликоны или олигонуклеотиды. В зависимости от количества зондов, помещенных на твердую поверхность, различают низкоплотные (сотни зондов) и высокоплотные (сотни тысяч зондов) ДНК-микрочипы. Экстрагированную ДНК метят либо химическим, либо ферментативным способом, после чего проводят гибридизацию с микрочипом ДНК. Не связавшуюся ДНК удаляют во время последующих стадий, а сигнал от гибридизации между меченой ДНК-мишенью и иммобилизованным зондом автоматически регистрируется сканером. Затем эти данные анализируются с использованием специального программного обеспечения. В настоящее время микрочипы широко используются для анализа геномных мутаций, таких как однонуклеотидные полиморфизмы (SNP). Кроме того, технология микрочипов является эффективным инструментом для обнаружения внегеномных элементов [24, 25].

В настоящее время происходит настоящая трансформация молекулярно-генетических методов типирования. Секвенирование нового поколения (WGS), представляет собой экономически эффективный способ определения нуклеотидной последовательности всего генома. Явным преимуществом данного метода по сравнению с традиционным секвенированием является способность генерировать миллионы чтений в одиночных сериях при сравнительно низких затратах. WGS становится мощным и привлекательным инструментом для эпидемиологических исследований [26-29], и весьма вероятно, что в ближайшем будущем применение технология WGS в клинике позволит точно идентифицировать и характеризовать бактериальные изоляты.

В последние годы мы стали свидетелями существенных биотехнологических улучшений в существующих подходах к генотипированию бактериальных изолятов, появились совершенно новые технологии, которые существенно повлияют на то, как в ближайшем будущем можно будет определить и выделить патогенные микроорганизмы. Это связано с большим прогрессом в автоматизации методов, улучшению их дискриминирующей способности, а также разработке новых и совершенствованию старых инструментов биоинформатики. Постоянно увеличивающееся число баз данных генотипирования теперь позволяет легче и быстрее проводить межлабораторные сравнения и долгосрочный эпидемиологический надзор за бактериальными инфекциями. К сожалению, в настоящее время нет единого идеального метода генотипирования, и каждый подход имеет различные преимущества и недостатки. Поэтому, в зависимости от цели исследования необходимо применять один или несколько разных методов типирования.

Список литературы

- 1 Van Belkum A. et al. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology //Clinical Microbiology and Infection. – 2007. – Т. 13. № 3. – Р. 1-46.
- 2 Леванова Г.Ф., Сидорова Н.Н. и др. Эпидемические штаммы различных плазмидоваров бактерий рода SHIGELLA //Микробиология. - 2008г. - № 3. - С. 13-15.
- 3 Ломов Ю.М., Телесманич Н.Р., Кругликов В.Д. и др. Фенотипическая и молекулярно-биологическая характеристика штаммов холерных вибрионов Эль-Тор, выделенных из водных объектов окружающей среды Ростова-на-Дону в 2003–2008 гг. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. - № 1. - С. 24–28.
- 4 Li Z.J., Cui B.Y., Chen H. et al. Molecular typing of *Brucella suis* collected from 1960s to 2010s in China by MLVA and PFGE //Biomed. Environ. Sci. – 2013. – Т. 26. № 6. - Р. 504–508.
- 5 Goering R. V. Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease //Infection, Genetics and Evolution. – 2010. – Т. 10. № 7. – Р. 866-875.
- 6 McDougal L. K. et al. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database //Journal of clinical microbiology. – 2003. – Т. 41. № 11. – Р. 5113-5120.
- 7 Ерошенко Г.А., Павлова А.И., Куклева Л.М. и др. Генотипирование штаммов *Yersinia pestis* на основе варибельности генов биосинтеза рРНК //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. - № 3. - С. 6–10.

- 8 Cariri F.A., Costa A.P., Melo C.C., Theophilo G.N., Hofer E., de Melo Neto O.P. et al. Characterization of potentially virulent non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strains isolated from human patients // *J. Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Т. 16. № 1. - P. 62–67.
- 9 Zhao S. et al. Genomic typing of *Escherichia coli* O157: H7 by semi-automated fluorescent AFLP analysis // *Microbes and infection.* – 2000. – Т. 2. № 2. – P. 107-113.
- 10 Duim B. et al. High-Resolution Genotyping of *Campylobacter* Strains Isolated from Poultry and Humans with Amplified Fragment Length Polymorphism Fingerprinting // *Applied and environmental microbiology.* – 1999. – Т. 65. №. 6. – P. 2369-2375.
- 11 Talkington D., Bopp C., Tarr C., Parsons M.B., Dahourou G., Freeman M. et al. Characterization of toxigenic *Vibrio cholerae* from Haiti, 2010-2011 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Т. 17. № 11. - P. 2122–2129.
- 12 Ерошенко Г.А. Молекулярное типирование штаммов *Vibrio cholerae* не O1/не O139, выделенных на территории Российской Федерации и других стран СНГ от больных людей // *Проблемы особо опасных инфекций.* – 2005. – Т. 2. № 90. - С. 64-67.
- 13 Lanini S. et al. Molecular epidemiology of a *Pseudomonas aeruginosa* hospital outbreak driven by a contaminated disinfectant-soap dispenser // *PloS one.* – 2011. – Т. 6. №. 2. – P. e17064.
- 14 Chang H. L. et al. Nosocomial outbreak of infection with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical center in Taiwan // *Infection Control & Hospital Epidemiology.* – 2009. – Т. 30. №. 1. – P. 34-38.
- 15 Sabat A. J. et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance // *Eurosurveillance.* – 2013. – Т. 18. №. 4. – P. 20380.
- 16 de la Puente-Redondo V.A., del Blanco N.G., Gutiérrez-Martín C.B., García-Peca F.J., Rodríguez Ferri E.F. Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains // *J. Clin. Microbiol.* - 2000. – Т. 38. № 3. - P. 1016–1022.
- 17 Sabat A. et al. Comparison of PCR-based methods for typing *Staphylococcus aureus* isolates // *Journal of Clinical Microbiology.* – 2006. – Т. 44. №. 10. – P. 3804-3807.
- 18 Wilson M. K. et al. Analysis of the pan genome of *Campylobacter jejuni* isolates recovered from poultry by pulsed-field gel electrophoresis, multilocus sequence typing (MLST), and repetitive sequence polymerase chain reaction (rep-PCR) reveals different discriminatory capabilities // *Microbial ecology.* – 2009. – Т. 58. №. 4. – P. 843.
- 19 Рязанова А.Г., Еременко Е.И., Цыганкова О.И., Цыганкова Е.А., Куличенко А.Н. Использование методов молекулярного типирования *Bacillus anthracis* в референс-центре по мониторингу за возбудителем сибирской язвы // *Проблемы особо опасных инфекций.* – 2011. – Т. 4. № 110. - С. 68–70.
- 20 Danin-Poleg Y., Cohen L.A., Gancz H., Broza Y.Y., Goldshmidt H., Malul E. et al. *Vibrio cholerae* strain typing and phylogeny study based on simple sequence repeats // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – Т. 45. № 3. – P. 736–46.
- 21 Cavanagh J. P. et al. Core genome conservation of *Staphylococcus haemolyticus* limits sequence based population structure analysis // *Journal of microbiological methods.* – 2012. – Т. 89. №. 3. – P. 159-166.
- 22 Vogler A.J., Birdsell D., Wagner D.M., Keim P. An optimized, multiplexed multi-locus variable-number tandem repeat analysis system for genotyping // *Francisella tularensis. Lett. Appl. Microbiol.* – 2009. – Т. 48. № 1. – P. 140–144.
- 23 Ахметова Д.Г. Современные методы типирования микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae // *Клиническая медицина Казахстана.* – 2011. – Т. 2. № 21. – С. 155-159.
- 24 McCarthy A. J., Breathnach A. S., Lindsay J. A. Detection of mobile genetic element (MGE) variation between colonising and infecting hospital-associated (HA)-MRSA isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Т. 50. №. 3. – P. 1073-1075.
- 25 McCarthy A. J., Lindsay J. A. The distribution of plasmids that carry virulence and resistance genes in *Staphylococcus aureus* is lineage associated // *BMC microbiology.* – 2012. – Т. 12. №. 1. – P. 104.
- 26 Mellmann A. et al. Prospective genomic characterization of the German enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 outbreak by rapid next generation sequencing technology // *PloS one.* – 2011. – Т. 6. №. 7. – P. e22751.
- 27 Zakour N. L. B. et al. Analysis of a *Streptococcus pyogenes* puerperal sepsis cluster by use of whole-genome sequencing // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Т. 50. №. 7. – P. 2224-2228.
- 28 Chin C. S. et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain // *New England Journal of Medicine.* – 2011. – Т. 364. №. 1. – P. 33-42.
- 29 Grad Y. H. et al. Genomic epidemiology of the *Escherichia coli* O104: H4 outbreaks in Europe, 2011 // *Proceedings of the national academy of sciences.* – 2012. – Т. 109. №. 8. – P. 3065-3070.

А.К. Жантлеуова, Т.Д. Укбаева

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

Патогендік микроорганизмдерді генотиптеу әдістері

Аннотация: Микроорганизмдерді анықтау үшін түрлі фенотиптік әдістер бар. Олардың кемшіліктері ДНҚ негізінде типтеудің жаңа инновациялық тәсілдерінің қалыптастыруға әкелді. Бұл әдістер кемсітушілік күші мен қайталанатын қабілеті мәселелерді азайтады. Және, кейбір жағдайларда, сипатталған организмдердің үлкен үйлесімді деректер қорын жасауға мүмкіндік береді. Осы шолуда патогендік микроорганизмдердің генотиптеу үшін пайдаланатын кейбір молекулалық-генетикалық әдістердің сипаттамасы берілген. Оның ішінде полимеразды тізбекті реакцияға негізделген әдістері бар: MLVA, гер-PCR, WGS. Берілген деректер зерттеушілердің практикалық қызметінде пайдаланылуы мүмкін, себебі осы генотиптеу әдістердің қасиеттері мен маңыздылығы туралы мәліметтер беріледі.

Генотиптеу әдістерді қолдану инфекциялық ауруларды ұзақ мерзімді эпидемиологиялық қадағалауды жүргізуге мүмкіндік береді, бұл өз кезегінде жұқтырған адамдар санының төмендеуіне және аурулардың таралу жолдарын жоюға әкеледі.

Түйін сөздер: геном, молекулярлық диагностика, генотиптеу, микроорганизмдер, жұқпалы аурулар, полимеразды тізбекті реакция, электрофорез.

А.К. Zhantleuova, T.D. Ukbaeva

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

Methods of genotyping of pathogenic microorganisms

Abstract: There are various phenotypic methods for typing microorganisms, the deficiencies of which have led to the formation of new innovative typing methods on the basis of microorganisms' DNA sequence. These methods minimize problems with discriminating power and reproducibility and, in some cases, allow the creation of large compatible databases of specified organisms. In this review a description of some molecular genetic methods of typing are given including those based on the polymerase chain reaction: MLVA, rep-PCR, WGS. This data can be used by researchers in their practical activities, as they provide some information on the content and properties of genotypic methods.

The application of these methods enables to carry out long-term epidemiological surveillance of infectious diseases, which in turn will lead to a significant reduction in the number of infected people and elimination of the ways of spreading diseases.

Keywords: genome, molecular diagnostics, genotyping, microorganisms, infectious diseases, polymerase chain reaction, electrophoresis.

References

- 1 Van Belkum A. et al. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology, *Clinical Microbiology and Infection*, **13** (3), 1-46 (2007).
- 2 Levanova G.F., Sidorova N.N. et al. Epidemicheskie shtammy razlichnykh plazmidovarov bakterii roda SHIGELLA [Epidemic strains of various plasmidoviruses of the genus SHIGELLA], *Mikrobiologiya* [Microbiology], (3), 13-15 (2008).
- 3 Lomov Iu.M., Telesmanich N.R., Kruglikov V.D. et al. Fenotipicheskaia i molekuliarno-biologicheskaiia kharakteristika shtammov kholernykh vibriinov El'-Tor, vydelennykh iz vodnykh ob'ektov okruzhaiushchei sredy Rostovana-Donu v 2003–2008 gg [Phenotypic and molecular biological characteristics of strains of cholera *Vibrio* El Tor isolated from water objects of the environment of Rostov-on-Don in 2003-2008], *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and infectious diseases.], (1), 24–28 (2011).
- 4 Li Z.J., Cui B.Y., Chen H. et al. Molecular typing of *Brucella* suis collected from 1960s to 2010s in China by MLVA and PFGE, *Biomed. Environ. Sci.*, **26** (6), 504–508 (2013).
- 5 Goering R. V. Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease, *Infection, Genetics and Evolution*, **10** (7), 866-875 (2010).
- 6 McDougal L. K. et al. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database, *Journal of clinical microbiology*, **41** (11), 5113-5120 (2003).
- 7 Eroshenko G.A., Pavlova A.I., Kukleva L.M. et al. Genotipirovanie shtammov *Yersinia pestis* na osnove variabel'nosti genov biosinteza rRNK [Genotyping of strains of *Yersinia pestis* on the basis of variability of rRNA biosynthesis genes], *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], (3), 6–10 (2007).
- 8 Cariri F.A., Costa A.P., Melo C.C., Theophilo G.N., Hofer E., de Melo Neto O.P. et al. Characterization of potentially virulent non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strains isolated from human patients, *J. Clin. Microbiol. Infect.*, **16** (1), 62–67 (2010).
- 9 Zhao S. et al. Genomic typing of *Escherichia coli* O157: H7 by semi-automated fluorescent AFLP analysis, *Microbes and infection*, **2** (2), 107-113 (2000).
- 10 Duim B. et al. High-Resolution Genotyping of *Campylobacter* Strains Isolated from Poultry and Humans with Amplified Fragment Length Polymorphism Fingerprinting, *Applied and environmental microbiology*, **65** (6), 2369-2375 (1999).
- 11 Talkington D., Bopp C., Tarr C., Parsons M.B., Dahourou G., Freeman M. et al. Characterization of toxigenic *Vibrio cholerae* from Haiti, 2010-2011, *Emerg. Infect. Dis.*, **17** (11), 2122–2129 (2011).
- 12 Eroshenko G.A. Molekuliarnoe tipirovanie shtammov *Vibrio cholerae* ne O1/ne O139, vydelennykh na territorii Rossiiskoi Federatsii i drugikh stran SNG ot bol'nykh liudei [Molecular typing of strains of *Vibrio cholerae* not O1 / not O139 isolated in the territory of the Russian Federation and other CIS countries from sick people], *Problemy osobo opasnykh infektsii* [Problems of especially dangerous infections], **2** (90), 64 (2005).
- 13 Lanini S. et al. Molecular epidemiology of a *Pseudomonas aeruginosa* hospital outbreak driven by a contaminated disinfectant-soap dispenser, *PloS one*, **6** (2), e17064 (2011).
- 14 Chang H. L. et al. Nosocomial outbreak of infection with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical center in Taiwan, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **30** (1), 34-38 (2009).
- 15 Sabat A. J. et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance, *Eurosurveillance*, **18** (4), 20380 (2013).

- 16 de la Puente-Redondo V.A., del Blanco N.G., Gutiérrez-Martín C.B., García-Peca F.J., Rodríguez Ferri E.F. Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains, *J. Clin. Microbiol.*, **38** (3), 1016–1022 (2000).
- 17 Sabat A. et al. Comparison of PCR-based methods for typing *Staphylococcus aureus* isolates, *Journal of Clinical Microbiology*, **44** (10), 3804–3807 (2006).
- 18 Wilson M. K. et al. Analysis of the pan genome of *Campylobacter jejuni* isolates recovered from poultry by pulsed-field gel electrophoresis, multilocus sequence typing (MLST), and repetitive sequence polymerase chain reaction (rep-PCR) reveals different discriminatory capabilities, *Microbial ecology*, **58** (4), 843 (2009).
- 19 Riazanova A.G., Eremenko E.I., Tsygankova O.I., Tsygankova E.A., Kulichenko A.N. Ispol'zovanie metodov molekuliarnogo tipirovaniia *Bacillus anthracis* v referens-tsentre po monitoringu za vzbuditelem sibirskoi iazvy [Use of methods of molecular typing of *Bacillus anthracis* in the reference center for monitoring the causative agent of anthrax], *Problemy osobo opasnykh infektsii* [Problems of especially dangerous infections], **4** (110), 68–70 (2011).
- 20 Danin-Poleg Y., Cohen L.A., Gancz H., Broza Y.Y., Goldshmidt H., Malul E. et al. *Vibrio cholerae* strain typing and phylogeny study based on simple sequence repeats, *J. Clin. Microbiol.*, **45** (3), 736–46 (2007).
- 21 Cavanagh J. P. et al. Core genome conservation of *Staphylococcus haemolyticus* limits sequence based population structure analysis, *Journal of microbiological methods*, **89** (3), 159–166 (2012).
- 22 Vogler A.J., Birdsell D., Wagner D.M., Keim P. An optimized, multiplexed multi-locus variable-number tandem repeat analysis system for genotyping, *Francisella tularensis*. *Lett. Appl. Microbiol.*, **48** (1), 140–144 (2009).
- 23 Akhmetova D.G. Sovremennye metody tipirovaniia mikroorganizmov semeistva Enterobacteriaceae [Modern methods of typing microorganisms of the Enterobacteriaceae family], *Klinicheskaia meditsina Kazakhstana* [Clinical medicine of Kazakhstan], **2** (21), 155–159 (2011).
- 24 McCarthy A. J., Breathnach A. S., Lindsay J. A. Detection of mobile genetic element (MGE) variation between colonising and infecting hospital-associated (HA)-MRSA isolates, *J. Clin. Microbiol.*, **50** (3), 1073–1075 (2011).
- 25 McCarthy A. J., Lindsay J. A. The distribution of plasmids that carry virulence and resistance genes in *Staphylococcus aureus* is lineage associated // *BMC microbiology*, **12** (1), 104 (2012).
- 26 Mellmann A. et al. Prospective genomic characterization of the German enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 outbreak by rapid next generation sequencing technology, *PloS one*, **6** (7), e22751 (2011).
- 27 Zakour N. L. B. et al. Analysis of a *Streptococcus pyogenes* puerperal sepsis cluster by use of whole-genome sequencing, *J. Clin. Microbiol.*, **50** (7), 2224–2228 (2012).
- 28 Chin C. S. et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain, *New England Journal of Medicine*, **364** (1), 33–42 (2011).
- 29 Grad Y. H. et al. Genomic epidemiology of the *Escherichia coli* O104:H4 outbreaks in Europe, 2011, *Proceedings of the national academy of sciences*, **109** (8), 3065–3070 (2012).

Сведения об авторах:

Жантлеуова А.К. - биология бакалавры, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көш. 13, Астана, Қазақстан.

Укбаева Т.Д. - медицина ғылымдарының докторы, жалпы биология және геномика кафедрасының профессоры, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көш. 13, Астана, Қазақстан.

Жантлеуова А.К. - бакалавр биология, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Кажымукана 13, Астана, Казахстан.

Укбаева Т.Д. - доктор медицинских наук, профессор кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Кажымукана 13, Астана, Казахстан.

Zhantleuova A.K. - bachelor of Science in Biology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazhmukan str. 13, Astana, Kazakhstan.

Ukbaeva T.D. - doctor of medical sciences, professor of the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazhmukan str. 13, Astana, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 25.05.2018

«Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің Хабаршысы. Биологиялық ғылымдар сериясы» журналында мақала жариялау ережесі

1. Журнал мақсаты. Биохимия, молекулалық биология, биотехнология, биоинформатика, вирусология, биофизика, биоинженерия, физиология, ботаника, зоология, эволюциялық биология, генетика, микробиология, биомедицина салалары бойынша мұқият тексеруден өткен ғылыми құндылығы бар мақалалар жариялау.

2. Журналда мақала жариялаушы автор мақаланың қол қойылған бір дана қағаз нұсқасын Ғылыми басылымдар бөліміне (редакцияға, мекенжайы: 010008, Қазақстан Республикасы, Астана қаласы, Қ. Сәтпаев көшесі, 2, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Бас ғимарат, 408 кабинет) және *eurjourbio@enu.kz* электрондық поштасына PDF, Tex форматтарындағы нұсқаларын жіберу қажет. Мақаланың мәтінінің қағаз нұсқасы мен электронды нұсқалары бірдей болулары қажет. Мақалалар қазақ, орыс, ағылшын тілдерінде қабылданады. Мақаланың тех фарматындағы үлгісі *bulbio.enu.kz* журнал сайтында берілген.

3. Автордың қолжазбаны редакцияға жіберуі мақаланың Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің хабаршысында басуға келісін, шетел тіліне аударылып қайта басылуына келісін білдіреді. Автор мақаланы редакцияға жіберу арқылы автор туралы мәліметтің дұрыстығына, мақала көшірілмегендігіне (плагиаттың жоқтығына) және басқа да заңсыз көшірмелердің жоқтығына кепілдеме береді.

4. Мақаланың көлемі 18 беттен аспауға тиіс (6 беттен бастап).

5. Мақаланың құрылымы

ГТАМРК <http://grnti.ru/>

Автор(лар)дың аты-жөні

Мекеменің толық атауы, қаласы, мемлекеті (егер авторлар әртүрлі мекемеде жұмыс жасайтын болса, онда әр автор мен оның жұмыс мекемесі қасында бірдей белгі қойылу керек)

Автор(лар)дың E-mail-ы

Мақала атауы

Аннотация (100-200 сөз; формуласыз, мақаланың атауын мейлінше қайталамауы қажет; әдебиеттерге сілтемелер болмауы қажет; мақаланың құрылысын (кіріспе /мақаланың мақсаты/ міндеттері /қарастырылып отырған сұрақтың тарихы, зерттеу әдістері, нәтижелер/талқылау, қорытынды) сақтай отырып, мақаланың қысқаша мазмұны берілуі қажет).

Түйін сөздер (6-8 сөз не сөз тіркесі. Түйін сөздер мақала мазмұнын көрсетіп, мейлінше мақала атауы мен аннотациядағы сөздерді қайталамай, мақала мазмұнындағы сөздерді қолдану қажет. Сонымен қатар, ақпараттық-ізвестіру жүйелерінде мақаланы жеңіл табуға мүмкіндік беретін ғылым салаларының терминдерін қолдану қажет).

Негізгі мәтін мақаланың мақсаты/ міндеттері/ қарастырылып отырған сұрақтың тарихы, зерттеу әдістері, нәтижелер/талқылау, қорытынды бөлімдерін қамтуы қажет.

Таблица, суреттер – аталғаннан кейін орналастырылады. Әр таблица, сурет қасында оның аталуы болуы қажет. Сурет айқын, сканерден өтпеген болуы керек.

Мақаладағы **формулалар** тек мәтінде оларға сілтеме берілсе ғана нөмірленеді.

Жалпы қолданыста бар **аббревиатуралар** мен **қысқартулардан** басқалары міндетті түрде алғаш қолданғанда түсіндірілуі берілуі қажет. **Қаржылай көмек туралы** ақпарат бірінші бетте көрсетіледі.

Әдебиеттер тізімі

Мәтінде әдбиеттерге сілтемелер тікжақшаға алынады. Мәтіндегі әдебиеттер тізіміне сілтемелердің нөмірленуі мәтінде қолданылуына қатысты жүргізіледі: мәтінде кездескен әдебиетке алғашқы сілтеме [1] арқылы, екінші сілтеме [2] арқылы т.с.с. жүргізіледі. Кітапқа жасалатын сілтемелерде қолданылған беттер де көрсетілуі керек (мысалы, [1, 45 бет]). Жарияланбаған еңбектерге сілтемелер жасалмайды. Сонымен қатар, рецензиядан өтпейтін басылымдарға да сілтемелер жасалмайды (әдебиеттер тізімінің әзірлеу үлгілерін төмендегі мақаланы рәсімдеу үлгісінен қараңыз).

Мақала соңындағы әдебиеттер тізімінен кейін **библиографиялық мәліметтер** орыс және ағылшын тілінде (егер мақала қазақ тілінде жазылса), қазақ және ағылшын тілінде (егер мақала орыс тілінде жазылса), орыс және қазақ тілінде (егер мақала ағылшын тілінде жазылған болса) беріледі.

Авторлар туралы мәлімет: автордың аты-жөні, ғылыми атағы, қызметі, жұмыс орны, жұмыс орнының мекен-жайы, телефон, e-mail – қазақ, орыс және ағылшын тілдерінде толтырылады.

6. Қолжазба мұқият тексерілген болуы қажет. Техникалық талаптарға сай келмеген қолжазбалар қайта өңдеуге қайтарылады. Қолжазбаның қайтарылуы оның журналда басылуына жіберілуін білдірмейді.

7. Редакцияға түскен мақала жабық (анонимді) тексеруге жіберіледі. Барлық рецензиялар авторларға жіберіледі. Автор (рецензент мақаланы түзетуге ұсыныс берген жағдайда) үш күн аралығында қайта қарап, қолжазбаның түзетілген нұсқасын редакцияға қайта жіберуі керек. Рецензент жарамсыз деп таныған мақала қайтара қарастырылмайды. Мақаланың түзетілген нұсқасы мен автордың рецензентке жауабы редакцияға жіберіледі.

8. Төлемақы. Басылымға рұқсат етілген мақала авторларына төлем жасау туралы ескертіледі. Төлем көлемі 2018 жылы 4500 тенге – ЕҰУ қызметкерлері үшін және 5500 тенге басқа ұйым қызметкерлеріне.

**Provision on articles submitted to the journal "Bulletin of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
BIOSCIENCE Series"**

1. Purpose of the journal. Publication of carefully selected original scientific works in the fields of Biochemistry, Molecular Biology, Biotechnology, Bioinformatics, Virology, Biophysics, Bioengineering, Physiology, Botany, Zoology, Evolutionary Biology, Genetics, Microbiology, Biomedicine.

2. An author who wishes to publish an article in a journal must submit the article in hard copy (printed version) in one copy, signed by the author to the scientific publication office (at the address: 010008, Republic of Kazakhstan, Astana, Satpayev St., 2. L.N. Gumilyov Eurasian National University, Main Building, room 408) and by e-mail eurjourbio@enu.kz in Word, PDF and Tex format. At the same time, the correspondence between Tex-version, PDF-version and the hard copy must be strictly maintained. Article template in tex-format you can find on the journal web-site bulbio.enu.kz

Language of publications: Kazakh, Russian, English.

3. Submission of articles to the scientific publication office means the authors' consent to the right of the Publisher, L.N. Gumilyov Eurasian National University, to publish articles in the journal and the re-publication of it in any foreign language. Submitting the text of the work for publication in the journal, the author guarantees the correctness of all information about himself, the lack of plagiarism and other forms of improper borrowing in the article, the proper formulation of all borrowings of text, tables, diagrams, illustrations.

4. The volume of the article should not exceed 18 pages (from 6 pages).

5. Structure of the article

GRNTI <http://grnti.ru/>

Initials and Surname of the author (s)

Full name of the organization, city, country (if the authors work in different organizations, you need to put the same icon next to the name of the author and the corresponding organization)

Author's e-mail (s)

Article title

Abstract (100-200 words, it should not contain a formula, the article title should not repeat in the content, it should not contain bibliographic references, it should reflect the summary of the article, preserving the structure of the article - introduction/ problem statement /goals/ history, research methods, results /discussion, conclusion).

Keywords (6-8 words/word combination. Keywords should reflect the main content of the article, use terms from the article, as well as terms that define the subject area and include other important concepts that make it easier and more convenient to find the article using the information retrieval system).

The main text of the article should contain an introduction/ problem statement/ goals/ history, research methods, results / discussion, conclusion. Tables, figures should be placed after the mention. Each illustration should be followed by an inscription. Figures should be clear, clean, not scanned.

In the article, only those **formulas** are numbered, to which the text has references.

All **abbreviations**, with the exception of those known to be generally known, must be deciphered when first used in the text.

Information on **the financial support** of the article is indicated on the first page in the form of a footnote.

References

In the text references are indicated in square brackets. References should be numbered strictly in the order of the mention in the text. The first reference in the text to the literature should have the number [1], the second - [2], etc. The reference to the book in the main text of the article should be accompanied by an indication of the pages used (for example, [1, 45 p.]). References to unpublished works are not allowed. Unreasonable references to unreviewed publications (examples of the description of the list of literature, descriptions of the list of literature in English, see below in the sample of article design).

At the end of the article, after the list of references, it is necessary to indicate bibliographic data in Russian and English (if the article is in Kazakh), in Kazakh and English (if the article is in Russian) and in Russian and Kazakh languages (if the article is English language).

Information about authors: surname, name, patronymic, scientific degree, position, place of work, full work address, telephone, e-mail - in Kazakh, Russian and English.

6. The article must be **carefully verified**. Articles that do not meet technical requirements will be returned for revision. Returning for revision does not mean that the article has been accepted for publication.

7. Work with electronic proofreading. Articles received by the Department of Scientific Publications (editorial office) are sent to anonymous review. All reviews of the article are sent to the author. The authors must send the proof of the article within three days. Articles that receive a negative review for a second review are not accepted. Corrected versions of articles and the author's response to the reviewer are sent to the editorial office. Articles that have positive reviews are submitted to the editorial boards of the journal for discussion and approval for publication.

Periodicity of the journal: 4 times a year.

8. Payment. Authors who have received a positive conclusion for publication should make payment on the following requisites (for ENU employees - 4,500 tenge, for outside organizations - 5,500 tenge):

Положение о рукописях, представляемых в журнал «Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н.Гумилева. Серия Биологические науки»

1. Цель журнала. Публикация тщательно отобранных оригинальных научных работ по направлениям биохимия, молекулярная биология, биотехнология, биоинформатика, вирусология, биофизика, биоинженерия, физиология, ботаника, зоология, эволюционная биология, генетика, микробиология, биомедицина.

2. Автору, желающему опубликовать статью в журнале необходимо представить рукопись в твердой копии (распечатанном варианте) в одном экземпляре, подписанном автором в Отдел научных изданий (по адресу: 010008, Казахстан, г.Астана, ул. Сатпаева, 2, Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, Учебно-административный корпус, каб. 408) и по e-mail eurjourbio@enu.kz в формате Tex и PDF. При этом должно быть строго выдержано соответствие между Tex-файлом, PDF-файлом и твердой копией. Шаблон статьи в формате tex приведен на сайте журнала bulbio.enu.kz.

Язык публикаций: Казахский, русский, английский.

3. Отправление статей в редакцию означает согласие авторов на право Издателя, Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева, издания статей в журнале и переиздания их на любом иностранном языке. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправомерного заимствования в рукописи, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций.

4. Объем статьи не должен превышать 18 страниц (от 6 страниц).

5. Схема построения статьи

ГРНТИ <http://grnti.ru/>

Инициалы и Фамилию автора(ов)

Полное наименование организации, город, страна (если авторы работают в разных организациях, необходимо поставить одинаковый значок около фамилии автора и соответствующей организации)

E-mail автора(ов)

Название статьи

Аннотация (100-200 слов; не должна содержать формулы, по содержанию повторять название статьи; не должна содержать библиографические ссылки; должна отражать краткое содержание статьи, сохраняя структуру статьи – введение/ постановка задачи/ цели/ история, методы исследования, результаты/обсуждения, заключение/выводы).

Ключевые слова (6-8 слов/словосочетаний). Ключевые слова должны отражать основное содержание статьи, использовать термины из текста статьи, а также термины, определяющие предметную область и включающие другие важные понятия, позволяющие облегчить и расширить возможности нахождения статьи средствами информационно-поисковой системы).

Основной текст статьи должен содержать введение/ постановку задачи/ цели/ историю, методы исследования, результаты/обсуждение, заключение/выводы.

Таблицы, рисунки необходимо располагать после упоминания. С каждой иллюстрацией должна следовать надпись. Рисунки должны быть четкими, чистыми, несканированными.

В статье нумеруются лишь те **формулы**, на которые по тексту есть ссылки.

Все **аббревиатуры и сокращения**, за исключением заведомо общеизвестных, должны быть расшифрованы при первом употреблении в тексте.

Сведения о **финансовой поддержке** работы указываются на первой странице в виде сноски.

Список литературы

В тексте ссылки обозначаются в квадратных скобках. Ссылки должны быть пронумерованы строго по порядку упоминания в тексте. Первая ссылка в тексте на литературу должна иметь номер [1], вторая - [2] и т.д. Ссылка на книгу в основном тексте статьи должна сопровождаться указанием использованных страниц (например, [1, 45 стр.]). Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Нежелательны ссылки на нецензурируемые издания (примеры описания списка литературы, описания списка литературы см. ниже в образце оформления статьи).

В конце статьи, после списка литературы, необходимо указать **библиографические данные** на русском и английском языках (если статья оформлена на казахском языке), на казахском и английском языках (если статья оформлена на русском языке) и на русском и казахском языках (если статья оформлена на английском языке).

Сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, научная степень, должность, место работы, полный служебный адрес, телефон, e-mail – на казахском, русском и английском языках.

6. Рукопись должна быть **тщательно выверена**. Рукописи, не соответствующие техническим требованиям, будут возвращены на доработку. Возвращение на доработку не означает, что рукопись принята к опубликованию.

7. Работа с электронной корректурой. Статьи, поступившие в Отдел научных изданий (редакция), отправляются на анонимное рецензирование. Все рецензии по статье отправляются автору. Авторам в течение трех дней необходимо отправить корректуру статьи. Статьи, получившие отрицательную рецензию к повторному рассмотрению не принимаются. Исправленные варианты статей и ответ автора рецензенту присылаются в редакцию. Статьи, имеющие положительные рецензии, представляются редколлегии журнала для обсуждения и утверждения для публикации.

Периодичность журнала: 4 раза в год.

8.Оплата. Авторам, получившим положительное заключение к опубликованию необходимо произвести оплату по следующим реквизитам (для сотрудников ЕНУ – 4500 тенге, для сторонних организаций – 5500 тенге):

Мақаланы рәсімдеу үлгісі

МРНТИ 27.25.19

А.Ж. Жубанышева¹, Н. Темиргалиев², А.Б. Утесов³

¹ *Институт теоретической математики и научных вычислений Евразийского национального университета имени Л.Н.Гумилева, Астана, Казахстан*

² *Актюбинский региональный государственный университет имени К. Жубанова, Актюбе, Казахстан*

(Email: ¹ *axaulezh@mail.ru*, ² *ntmath10@mail.ru*, ³ *adilzhan_71@mail.ru*)

Численное дифференцирование функций в контексте Компьютерного (вычислительного) перечника

Аннотация: В рамках компьютерного (вычислительного) перечника полностью решена задача приближенного дифференцирования функций, принадлежащих классам Соболева по неточной информации, полученной от произвольного конечного множества тригонометрических коэффициентов Фурье-Лебега дифференцируемой функции... [100-200 слов]

Ключевые слова: приближенное дифференцирование, восстановление по неточной информации, предельная погрешность, компьютерный (вычислительный) перечник. [6-8 слов/словосочетаний]

Введение

Текст введения...

Авторам не следует использовать нестандартные пакеты LaTeX (используйте их лишь в случае крайней необходимости)

Заголовок секции

1.1 Заголовок подсекции

Окружения.

Теорема 1. ...

Лемма 1. ...

Предложение 1. ...

Определение 1. ...

Следствие 1. ...

Замечание 1. ...

Теорема 2 (Темиргалиев Н. [2]). *Текст теоремы.*

Д о к а з а т е л ь с т в о. Текст доказательства.

2. Формулы, таблицы, рисунки

$$\delta_N(\varepsilon_N; D_N)_Y \equiv \delta_N(\varepsilon_N; T; F; D_N)_Y \equiv \inf_{(l^{(N)}, \varphi_N) \in D_N} \delta_N \left(\varepsilon_N; \left(l^{(N)}, \varphi_N \right) \right)_Y, \quad (1)$$

где

$$\begin{aligned} & \delta_N \left(\varepsilon_N; \left(l^{(N)}, \varphi_N \right) \right)_Y \equiv \delta_N(\varepsilon_N; T; F; \left(l^{(N)}, \varphi_N \right))_Y \equiv \\ & \equiv \sup_{f \in F} \left\| Tf(\cdot) - \varphi_N \left(l_N^{(1)}(f) + \gamma_N^{(1)} \varepsilon_N^{(1)}, \dots, l_N^{(N)}(f) + \gamma_N^{(N)} \varepsilon_N^{(N)}; \cdot \right) \right\|_Y. \\ & \left| \gamma_N^{(\tau)} \right| \leq 1 (\tau=1, \dots, N) \end{aligned}$$

Таблицы, рисунки необходимо располагать после упоминания. С каждой иллюстрацией должна следовать надпись.

3. Ссылки и библиография

Таблица 3 – Название таблицы

Простые	Не простые
2, 3, 5, 7, 11, 13, 17, 19, 23, 29	4, 6, 8, 9, 10, 12, 14



Рисунок 1 – Название рисунка

Для ссылок на утверждения, формулы и т. п. можно использовать метки. Например, теорема 2, Формула (1)

Для руководства по \LaTeX и в качестве примера оформления ссылок, см., например, *Львовский С.М.* Набор и верстка в пакете \LaTeX . Москва: Космосинформ, 1994.

Список литературы оформляется следующим образом.

Список литературы

- 1 Локуциевский О.М., Гавриков М.Б. Начала численного анализа. –М.: ТОО "Янус", 1995. –581 с. - **книга**
- 2 Темиргалиев Н. Компьютерный (вычислительный) поперечник как синтез известного и нового в численном анализе // Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева –2014. –Т.4. №101. –С. 16-33. **doi: ... (при наличии) - статья**
- 3 Жубанышева А.Ж., Абикенова Ш. О нормах производных функций с нулевыми значениями заданного набора линейных функционалов и их применения к поперечниковым задачам // Функциональные пространства и теория приближения функций: Тезисы докладов Международной конференции, посвященная 110-летию со дня рождения академика С.М.Никольского, Москва, Россия, 2015. – Москва, 2015. –С.141-142. - **труды конференций**
- 4 Курмуков А.А. Ангиопротекторная и гипополипидемическая активность леукомизина. –Алматы: Бастау, 2007. –С. 3-5 - **газетные статьи**
- 5 Кыров В.А., Михайличенко Г.Г. Аналитический метод вложения симплектической геометрии // Сибирские электронные математические известия –2017. –Т.14. –С.657-672. doi: 10.17377/semi.2017.14.057. – URL: <http://semr.math.nsc.ru/v14/p657-672.pdf>. (дата обращения: 08.01.2017). - **электронный журнал**

А.Ж. Жұбанышева¹, Н. Темірғалиев¹, А.Б. Утесов²

¹ *Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің теориялық математика және ғылыми есептеулер институты, Астана, Қазақстан*

² *Қ.Жұбанов атындағы Ақтөбе өңірлік мемлекеттік университеті, Ақтөбе, Қазақстан*

Компьютерлік (есептеуіш) диаметр мәнмәтінінде функцияларды сандық дифференциалдау

Аннотация: Компьютерлік (есептеуіш) диаметр мәнмәтінінде Соболев класында жататын функцияларды олардың тригонометриялық Фурье-Лебег коэффициенттерінің ақырлы жиынынан алынған дәл емес ақпарат бойынша жуықтау есебі толығымен шешілді [100-200 сөз]

Түйін сөздер: жуықтап дифференциалдау, дәл емес ақпарат бойынша жуықтау, шектік қателік, Компьютерлік (есептеуіш) диаметр [6-8 сөз/сөз тіркестері].

A.Zh.Zhubanysheva¹, N. Temirgaliyev¹, A.B. Utesov²

¹ *Institute of Theoretical Mathematics and Scientific Computations of L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan*

² *K.Zhubanov Aktobe Regional State University, Aktobe, Kazakhstan*

Numerical differentiation of functions in the context of Computational (numerical) diameter

Abstract: The computational (numerical) diameter is used to completely solve the problem of approximate differentiation of a function given inexact information in the form of an arbitrary finite set of trigonometric Fourier coefficients. [100-200 words]

Keywords: approximate differentiation, recovery from inexact information, limiting error, computational (numerical) diameter, massive limiting error. [6-8 words/word combinations]

References

- 1 Lokucievskij O.M., Gavrikov M.B. Nachala chislenogo analiza [Elements of numerical analysis] (Yanus, Moscow, 1995). [in Russian]
- 2 Temirgaliyev N. Komp'yuternyj (vychislitel'nyj) poperechnik kak sintez izvestnogo i novogo v chislenom analize [Computational (numerical) diameter as a synthesis of the known and the new in numerical analysis], Vestnik Evrazijskogo nacional'nogo universiteta imeni L.N. Gumileva [Bulletin of L.N. Gumilyov Eurasian National University], 4 (101), 16-33 (2014). [in Russian]
- 3 Zhubanysheva A.Zh., AbikenovaSh.K. O normah proizvodnyh funkcij s nulevymi znachenijami zadannogo nabora linejnyh funkcionalov i ih primenenija k poperechnikovym zadacham [About the norms of the derivatives of functions with zero values of a given set of linear functionals and their application to the width problems]. Tezisy dokladov Mezhdunarodnoj konferencii, posvjashhennaja 110-letiju so dnja rozhdenija akademika S.M.Nikol'skogo "Funkcional'nye prostranstva i teorija priblizhenija funkcij" [International conference on Function Spaces and Approximation Theory dedicated to the 110th anniversary of S. M. Nikol'skii]. Moscow, 2015, pp. 141-142. [in Russian]
- 4 Kurmukov A. A. Angioprotekturnaja i gipolipidemicheskaja aktivnost' leukomizina [Angioprotective and lipid-lowering activity of leukomycin] (Bastau, Almaty, 2007, P. 3-5). [in Russian]
- 5 Куров В.А., Мижличенко Г.Г. Аналитический метод вложения симплектической геометрии [The analytic method of embedding symplectic geometry], Сибирские электронные математические известия [Siberian Electronic Mathematical Reports], 14, 657-672 (2017). doi: 10.17377/semi.2017.14.057. Available at: <http://semr.math.nsc.ru/v14/p657-672.pdf>. [in Russian]. (accessed 08.01.2017).

Сведения об авторах:

Жубанышева А.Ж. - Старший научный сотрудник Института теоретической математики и научных вычислений, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатапаева 2, Астана, Казахстан.

Темиргалиев Н. - Директор Института теоретической математики и научных вычислений, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатапаева 2, Астана, Казахстан.

Утесов А.Б. - кандидат физико-математических наук, доцент кафедры Математики, Актюбинский региональный государственный университет имени К. Жубанова, пр. А.Молдагуловой 34, Актобе, Казахстан.

Zhubanysheva A.Zh. - Senior researcher of the Institute of Theoretical Mathematics and Scientific Computations, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Temirgaliyev N. - Head of the Institute of Theoretical Mathematics and Scientific Computations, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Astana, Kazakhstan.

Utesov A.B. - candidate of physical and mathematical sciences, Associate Professor of the Department of Mathematics, K.Zhubanov Aktobe Regional State University, A.Moldagulova Prospect, 34, Aktobe, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 15.05.2017

Редакторы: Р.І. Берсімбай

Шығарушы редактор, дизайн: А. Нұрболат

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің
Хабаршысы. Биологиялық ғылымдар сериясы.
- 2018. 2(123) - Астана: ЕҰУ. 104-б.
Шартты б.т. - 8,48. Таралымы - 20 дана.

Мазмұнына типография жауап бермейді

Редакция мекен-жайы: 010008, Астана қ.,
Сәтпаев 2, көшесі, 13.
Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті
Тел.: (8-717-2) 70-95-00(ішкі 31-428)

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің баспасында басылды