

ISSN 2224-5308

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ

Х А Б А Р Л А Р Ы

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА
СЕРИЯСЫ**



**СЕРИЯ
БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ**



**SERIES
OF BIOLOGICAL AND MEDICAL**

2 (308)

**НАУРЫЗ – СӘУІР 2015 ж.
МАРТ – АПРЕЛЬ 2015 г.
MARCH – APRIL 2015**

**1963 ЖЫЛДЫҢ ҚАҢТАР АЙЫНАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ИЗДАЕТСЯ С ЯНВАРЯ 1963 ГОДА
PUBLISHED SINCE JANUARY 1963**

**ЖЫЛЫНА 6 РЕТ ШЫҒАДЫ
ВЫХОДИТ 6 РАЗ В ГОД
PUBLISHED 6 TIMES A YEAR**

**АЛМАТЫ, ҚР ҰҒА
АЛМАТЫ, НАН РК
ALMATY, NAS RK**

Б а с р е д а к т о р

ҚР ҰҒА академигі

Ж. А. Арзықұлов

Р е д а к ц и я а л қ а с ы:

биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Айтхожина Н.А.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Байтулин И.О.** (бас редактордың орынбасары); биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Берсімбаев Р.И.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаева Н.К.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Күзденбаева Р.С.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Рахышев А.Р.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Ақшолақов С.К.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Алшынбаев М.К.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Березин В.Э.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Ботабекова Т.К.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Қайдарова Д.Р.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Огарь Н.П.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рахыпбеков Т.К.**

Р е д а к ц и я к е ң е с і:

Абжанов Архат (Бостон, АҚШ); **Абелев С.К.** (Мәскеу, Ресей); **Лось Д.А.** (Мәскеу, Ресей); **Бруно Луненфелд** (Израиль); доктор, проф. **Харун Парлар** (Мюнхен, Германия); философия докторы, проф. **Стефано Перни** (Кардиф, Ұлыбритания); **Саул Пуртон** (Лондон, Ұлыбритания); **Сапарбаев Мурат** (Париж, Франция); **Сарбассов Дос** (Хьюстон, АҚШ); доктор, проф. **Гао Энджун** (Шэньян, ҚХР)

Главный редактор

академик НАН РК

Ж. А. Арзыкулов

Редакционная коллегия:

доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Н.А. Айтхожина**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **И.О. Байтулин** (заместитель главного редактора); доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Р.И. Берсимбаев**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Н.К. Бишимбаева**; доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Р.С. Кузденбаева**; доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **А.Р. Рахишев**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **С.К. Акшулаков**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.К. Алчинбаев**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Э. Березин**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.К. Ботабекова**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Д.Р. Кайдарова**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Н.П. Огарь**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.К. Рахыпбеков**

Редакционный совет:

Абжанов Архат (Бостон, США); **С.К. Абелев** (Москва, Россия); **Д.А. Лось** (Москва, Россия); **Бруно Луненфельд** (Израиль); доктор, проф. **Харун Парлар** (Мюнхен, Германия); доктор философии, проф. **Стефано Перни** (Кардиф, Великобритания); **Саул Пуртон** (Лондон, Великобритания); **Сапарбаев Мурат** (Париж, Франция); **Сарбассов Дос** (Хьюстон, США); доктор, проф. **Гао Энджун** (Шэньян, КНР)

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская». ISSN 2224-5308

Собственник: РОО «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5546-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год

Тираж: 300 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28, ком. 219, 220, тел. 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz / biological-medical.kz

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2015

Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75

Editor in chief

Zh.A. Arzykulov,
academician of NAS RK

Editorial board:

N.A. Aitkhozhina, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **I.O. Baitulin**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK (deputy editor); **R.I. Bersimbayev**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **N.K. Bishimbayeva**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **R.S. Kuzdenbayeva**, dr. med. sc., prof., academician of NAS RK; **A.R. Rakhishev**, dr. med. sc., prof., academician of NAS RK; **S.K. Akshulakov**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **M.K. Alchinbayev**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **V.E. Berezin**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **T.K. Botabekova**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **D.R. Kaidarova**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **N.P. Ogar**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **T.K. Rakhypbekov**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK

Editorial staff:

Abzhanov Arkhat (Boston, USA); **S.K. Abelev** (Moscow, Russia); **D.A. Los** (Moscow, Russia); **Bruno Lunenfeld** (Israel); **Harun Parlar**, dr., prof. (Munich, Germany); **Stefano Perni**, dr. phylos., prof. (Cardiff, UK); **Saparbayev Murat** (Paris, France); **Saul Purton** (London, UK); **Sarbassov Dos** (Houston, USA); **Gao Endzhun**, dr., prof. (Shenyang, China)

News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.
ISSN 2224-5308

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of information and archives of the Ministry of culture and information of the Republic of Kazakhstan N 5546-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 300 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of. 219, 220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,
<http://nauka-nanrk.kz/> / biological-medical.kz

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2015

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 2, Number 308 (2015), 97 – 100

**ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF “BROWN IMPURITY”
ACCOMPANYING THE ANTIBIOTIC ROZEOFUNGIN****A. K. Sadanov, A. S. Balgimbaeva, L. P. Trenochnikova, V. E. Berezin**

RSOE “Institute of Microbiology and Virology”, CS MES RK, Almaty, Kazakhstan

Keywords: antibiotic, impurity, antifungal agent, complex preparation.

Abstract. The paper presents the findings of scientific research on the “brown impurity” of the antifungal antibiotic Rozeofungin. It has been established that the complex preparation comprises at least five components of which the component having Rf value of 0.68 is the main one. It is assumed that the molecule of impurity I contains tetraene system of double bonds.

УДК 615.322:547.836

**ВЫДЕЛЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА «БУРОЙ ПРИМЕСИ»,
СОПУТСТВУЮЩЕЙ АНТИБИОТИКУ РОЗЕОФУНГИНУ****А. К. Саданов, А. С. Балгимбаева, Л. П. Треножникова, В. Э. Березин**

РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, Алматы, Казахстан

Ключевые слова: антибиотик, примесь, противогрибковое средство, комплексный препарат.

Аннотация. В статье представлены результаты научных исследований по изучению «бурой примеси» противогрибкового антибиотика розеофунгина. Установлено, что комплексный препарат содержит не менее пяти компонентов, основным из которых является компонент с R_f0.68. Предполагается, что в молекуле примеси I содержится тетраеновая система двойных связей.

Введение. Поверхностные микозы кожи являются одними из наиболее распространенных заболеваний в практике врачей различных специальностей. В структуре кожной патологии заболеваемость грибковыми поражениями кожи продолжает занимать лидирующее место: по разным данным на долю микозов приходится от 37 до 42% всех заболеваний кожи и ногтей [1, 2].

На сегодняшний день арсенал противогрибковых средств чрезвычайно разнообразен. Лекарственные препараты, входящие в него, относятся к разным химическим классам и поколениям, выпускаются под разными коммерческими названиями и нередко в виде нескольких форм (мазь, крем, лосьон и т. д.).

Однако в настоящее время существует и множество неудач терапии грибковых заболеваний – отсутствие клинического и микологического излечения, частые рецидивы, отмена препарата из-за побочных эффектов, назначение препарата без учета этиологии и клиники, продолжительные схемы терапии, назначение препарата, неспособного элиминировать возбудителя инфекции.

Таким образом, препарат для проведения эффективной местной терапии поверхностных микозов кожи должен обладать следующими свойствами: широким спектром антимикотической активности действующего вещества, минимальной кратностью применения и коротким курсом терапии. В настоящее время эти критерии являются оптимальными для выбора антимикотика с позиции современной фармакотерапии микозов [3].

В Институте микробиологии и вирусологии Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан разработан новый оригинальный препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения, который является противогрибковым антибиотическим средством широкого спектра действия, предназначенным для лечения микозов. Данный препарат является новым природным соединением, к которому нет устойчивых форм возбудителей микозов. Действующим началом препарата является антибиотик «Розеофунгин» - мембранотропный карбонил-кониюгированный пентаен, имеющий формулу $C_{38}H_{68}O_{10}$. Новизна антибиотика розеофунгина защищена патентами Республики Казахстан. Антибиотик Розеофунгин *in vitro* подавляет рост возбудителей поверхностных и глубоких микозов - трихофитии, микроспории, кандидоза, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и др. Принципиально важным является то, что розеофунгин превосходит по активности в отношении патогенных грибов известные аналогичные медицинские препараты, обладает большей стабильностью и меньшей токсичностью. Кроме того, установлена высокая активность антибиотика в отношении возбудителей тропических микозов. Розеофунгин обладает мембранотропной активностью и влияет на проницаемость клеточных мембран грибов, что приводит к подавлению их роста. Также установлена высокая вирусингибирующая активность антибиотика розеофунгин по отношению к различным штаммам вируса гриппа, парамиксовируса Сендай и вируса болезни Ньюкасла. Проведены доклинические исследования и 1 фаза клинических испытаний препарата. Доклинические исследования показали его высокую эффективность в терапии поверхностных микозов кожи в модели на экспериментальных животных. Результаты 1 фазы клинических испытаний показали, что «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения обладает высоким уровнем безопасности и приемлемости.

В Институте микробиологии и вирусологии выполнены все этапы лабораторных исследований: осуществлена селекция продуцента, подобраны условия биосинтеза антибиотика, его выделения и очистки, доказана новизна антибиотика, определена его химическая структура. Отработана технология производства с высоким выходом антибиотика.

При стандартизации антибиотика розеофунгина очень важно знать состав и свойства специфических примесей, сопутствующих препарату.

Материалы и методы

Масс-спектры исследуемых соединений записывали на хромато-масс-спектрометре – LKB-9000 с прямым вводом (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионизационной камеры – 230⁰С). Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР получали на спектрофотометре AC-200 «Brucker» и записывали в режиме полного подавления спин-спинового взаимодействия с протонами. Химические сдвиги в обоих спектрах отсчитывали от внутреннего стандарта TMS. Оптическое вращение определяли на спектрополяриметре А1-ЕЛЮ.

Кислотный гидролиз. 20 мг примеси 1 и 2 нагревали в запаянной ампуле на кипящей водяной бане с 1.5 мл 2н HCl в течение 1 часа. После нейтрализации раствора Dowex1x2 (ОН/) раствор концентрировали и далее хроматографировали на пластинках скизельгелем, забуференным борной кислотой, в системе этилацетат-изопропанол-вода (65:25.5:11.5). Пятна проявляли раствором винилинового альдегида, анизидафталата и нингидрином.

Каталитическое гидрирование примесей проводили в растворе этанола в присутствии 10% Pd на асбесте.

Результаты и их обсуждение

Результаты очистки розеофунгина показали, что антибиотику сопутствует неактивная «бурая примесь». В исследуемых образцах содержание этой примеси было до 3%. Установлено также, что примесь в условиях инактивации розеофунгина не изменяется. С этой целью методом противоточного распределения выделен комплексный препарат с $K_p = 4.0$. Противоточное распределение проводилось в аппарате Крейга с объемом фаз 50/50 мл в системе хлороформ-метанол-эфир-боратный буфер pH 7.6 [2:4:3:2]. Для этого образец розеофунгина (4.5 г с $E_{1\text{см}}^{1\%} 620$ при 364 нм) растворяли в верхней и нижней фазах системы и вносили в первые две трубки. Делали

50-60 переносов, после чего из каждой трубки отбирали 0.1 мл верхней фазы (для определения розеофунгина) и 0.1 мл нижней фазы (для определения примесей), добавляли 5 мл метанола и определяли оптическую плотность при 364 нм (розеофунгин) и при 320 нм (примеси). Строили кривую противоточного распределения.

На основании данных кривой распределения розеофунгин выделяли из 15-30 трубок, примеси – из 37-46 трубок. Для выделения розеофунгина к объединенным трубкам добавляли 0.7 л петролейного эфира (т.кип.40-60⁰ С). Антибиотик при этом переходит в нижнюю фазу. Последнюю отделяли и упаривали в вакууме при роторном испарителе до вспенивания. Затем к остатку добавляли 50 мл н-бутанола и упаривали досуха. Остаток дважды промывали водой (по 100 мл), трижды – ацетоном (по 20 мл) и, наконец, – эфиром. Полученный порошок лимонно-желтого цвета, высушенный в вакуум-эксикаторе над P₂O₅ в течение 2-х суток, имел E^{1%}_{1см} 800 при 364 нм.

Примеси выделяли из нижней фазы 37-46 трубок. После удаления растворителей досуха в вакууме в остатке получали порошок коричневого цвета, который промывали дважды эфиром и высушивали.

Установлено, что выделенная примесь представляет собой кристаллический продукт, хорошо растворимый в спиртах, диметилсульфоксиде, малорастворимый в ацетоне и хлороформе, нерастворимый в воде, эфире, углеводородах. Комплексный препарат имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 318-320, 306- 310 (Sh), 340-344 (Sh) нм, в щелочном метаноле наблюдается дополнительный максимум поглощения при 275-277 нм, в кислом – при 269 нм. Препарат оптически неактивен в этаноле, диметилсульфоксиде и хлороформе, не плавится до 300⁰ С. Изучение биологической активности «бурой примеси» выявило, что она слабо подавляет дрожжи и дрожжеподобные грибы и неактивна в отношении грибов и бактерий.

Методом тонкослойной хроматографии показано, что выделенная примесь является смесью 5 компонентов. Результаты представлены в таблице.

Компонентный состав примеси

№	Система органических растворителей	R _f примеси	R _f розеофунгина
1	Метанол-хлороформ (1:1)	0.15, 0.66, 0.80, 0.90	0.82
2	Этанол-вода-конц. (8:1:1)	0.45, 0.66, 0.80, 0.88	0.80, 0.88
3	Н-бутанол-этанол-вода (4:1:5, верхняя фаза)	0.28, 0.50, 0.68, 0.80	0.74
4	Этанол-н-бутанол-0.1н (1:1:1)	0.75, 0.83	0.82
5	Н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5)	0.22, 0.40, 0.63, 0.75, 0.85	0.70
6	Этилацетат-изопропанол-вода (65:25.5: 11.5)	0.30, 0.54, 0.57, 0.65	0.52

Пятна проявляли в УФ-свете с фильтром УФС-3. Основным компонентом является примесь I (R_f 0.68 в системе 3), содержание которой в смеси составляет до 80%. Примесь I в УФ-спектре имеет максимумы поглощения при 288-292, 305, 319, 340-345 (Sh) нм. Примесь II (R_f 0.50 в системе 3) имеет максимумы поглощения в УФ-свете при 277-278, 305-307 (Sh) нм. Компоненты представляют собой светло-коричневые кристаллические соединения. Растворимость их близка к растворимости комплексного препарата. В ¹³C-ЯМР-спектре имеются сигналы 8.47, 10.22, 11.45, 12.63, 13.06, 17.20, 23.22, 23.80, 27.97, 32.98, 34.46, 35.91, 37.05, 38.17, 39.30, 41.40, 42.74, 43.45, 44.95, 45.38, 45.81, 46.66, 47.08, 47.51, 59.85, 61.95, 62.42, 63.05, 63.58, 63.88, 65.66, 67.69, 69.23, 71.36, 95.38, 168.0 неразрешенный сигнал в области 125-140 м.д. Молекулярная масса примеси I равна 824 (масс-спектрометрически). Примесь I оптически неактивна в растворах хлороформа, этанола и диметилсульфоксида.

При гидрировании над платиной поглощается 4 моля водорода, при этом в ИК-спектре исчезает полоса поглощения при 670 см⁻¹. В УФ-спектре октагидропроизводного примеси I наблюдаются максимумы поглощения при 275-277 и 306-310 (Sh) нм. На основании приведенных данных можно предположить, что в молекуле примеси I содержится тетраеновая система двойных связей. Продукт гидрирования плавится при 158-160⁰С. Его элементный состав (%): С 59.83, Н

8.70, N 337. Хроматография кислотного гидролизата показывает, что в составе примеси I присутствуют сахара. В примеси II, напротив, сахаров не обнаружено.

Таким образом, противоточным распределением из трубок 37-46 выделена примесь антибиотика розеофунгина в виде коричневых кристаллов, слабо подавляющая рост дрожжей и дрожжеподобных грибов и не обладающая активностью против грибов и бактерий. Комплексный препарат содержит не менее пяти компонентов, основным из которых является компонент с R_f0.68. Предполагается, что в молекуле примеси I содержится тетраеновая система двойных связей.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сергеев А.Ю., Иванов О.Я, Сергеев Ю.В. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 3. – С. 31-35.
- [2] Сергеев Ю.В., Кудрявцева Е.В., Сергеев А.Ю. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 1. – С. 37-41.
- [3] Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. – М.: Изд-во «Бином», 2008. – 480 с.

REFERENCES

- [1] Sergeev A.Yu., Ivanov O.Ya, Sergeev Yu.V. Journal of Dermatology and Venereology. 2002. N 3. P. 31-35. (in Russ.).
- [2] Sergeev Yu.V., Kudryavceva E.V., Sergeev A.Yu. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2004. N 1. P. 37-41. (in Russ.).
- [3] Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Fungal infections: a guide for physicians. Moscow: Publ. house «Binom», 2008. 480 p. (in Russ.).

РОЗЕОФУНГИН АНТИБИОТИГИНЕ ҚОСЫЛАТЫН «ҚОҢЫРҚОСПАНЫ» БӨЛІП АЛУ ЖӘНЕ ОҒАН СИПАТТАМА БЕРУ

А. К. Саданов, А. С. Балғымбаева, Л. П. Треножникова, В. Э. Берзин

РМК «Микробиология және вирусология институты» ҒК БҒМҚР, Алматы, Қазақстан

Тірек сөздер: антибиотик, қоспа, саңырауқұлақтарға қарсы заттар, кешенді препарат.

Аннотация. Мақалада саңырауқұлақтарға қарсы розеофунгин антибиотигінің «қоңыр қоспасын» ғылыми зерттеу бойынша нәтижелер көрсетілген. Кешенді препарат 5-тен аз емес компоненттен тұратыны анықталған, олардың ішіндегі ең негізгі компонент – R_f 0.68-бен. Қоспа I-дің молекуласы екі байланысты тетраенді жүйелерден тұрады деп жобаланған.

Поступила 27.02.2015 г.

Publication Ethics and Publication Malpractice in the journals of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the described work has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the Cross Check originality detection service <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

www:nauka-nanrk.kz

biological-medical.kz

Редактор *М. С. Ахметова*

Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 26.03.2015.

Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.

7,2 п.л. Тираж 300. Заказ 2.