

ISSN 2518-1629 (Online),
ISSN 2224-5308 (Print)

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
Өсімдіктердің биологиясы және биотехнологиясы институтының

Х А Б А Р Л А Р Ы

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
Института биологии и биотехнологии растений

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
of the Institute of Plant Biology and Biotechnology

БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА
СЕРИЯСЫ



СЕРИЯ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ



SERIES

OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

2 (320)

НАУРЫЗ – СӘУІР 2017 ж.

МАРТ – АПРЕЛЬ 2017 г.

MARCH – APRIL 2017

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, м. ғ. д., проф.

Ж. А. Арзықұлов

Абжанов Архат проф. (Бостон, АҚШ),
Абелев С.К. проф. (Мәскеу, Ресей),
Айтқожина Н.А. проф., академик (Қазақстан)
Акшулаков С.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Алшынбаев М.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Березин В.Э., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Бисенбаев А.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Бишимбаева Н.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Ботабекова Т.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Жамбакин К.Ж. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан), бас ред. орынбасары
Ishchenko Alexander, prof. (Villejuif, France)
Қайдарова Д.Р. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Күзденбаева Р.С. проф., академик (Қазақстан)
Лось Д.А. prof. (Мәскеу, Ресей)
Lunefeld Bruno prof. (Израиль)
Миербеков Е.М. проф. (Қазақстан)
Муминов Т.А. проф., академик (Қазақстан)
Purton Saul prof. (London, UK)
Рахыпбеков Т.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Сапарбаев Мұрат проф. (Париж, Франция)
Сарбассов Дос проф. (Хьюстон, АҚШ)

«ҚР ҰҒА Хабарлары. Биология және медициналық сериясы».

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Меншіктенуші: «Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы» РҚБ (Алматы қ.)

Қазақстан республикасының Мәдениет пен ақпарат министрлігінің Ақпарат және мұрағат комитетінде
01.06.2006 ж. берілген №5546-Ж мерзімдік басылым тіркеуіне қойылу туралы куәлік

Мерзімділігі: жылына 6 рет.

Тиражы: 300 дана.

Редакцияның мекенжайы: 050010, Алматы қ., Шевченко көш., 28, 219 бөл., 220, тел.: 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz / biological-medical.kz

© Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы, 2017

Типографияның мекенжайы: «Аруна» ЖК, Алматы қ., Муратбаева көш., 75.

Г л а в н ы й р е д а к т о р
академик НАН РК, д.м.н., проф.

Ж. А. Арзыкулов

Абжанов Архат проф. (Бостон, США),
Абелев С.К. проф. (Москва, Россия),
Айтхожина Н.А. проф., академик (Казахстан)
Акшулаков С.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Алчинбаев М.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Березин В.Э., проф., чл.-корр. (Казахстан)
Бисенбаев А.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Бишимбаева Н.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Ботабекова Т.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Жамбакин К.Ж. проф., чл.-корр. (Казахстан), зам. гл. ред.
Ishchenko Alexander prof. (Villejuif, France)
Кайдарова Д.Р. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Кузденбаева Р.С. проф., академик (Казахстан)
Лось Д.А. prof. (Москва, Россия)
Lunenfeld Bruno prof. (Израиль)
Миербеков Е.М. проф. (Казахстан)
Муминов Т.А. проф., академик (Казахстан)
Purton Saul prof. (London, UK)
Рахыпбеков Т.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Сапарбаев Мурат проф. (Париж, Франция)
Сарбассов Дос проф. (Хьюстон, США)

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская».

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

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, 2017

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

Editor in chief

academician of NAS RK, doctor of medical science, professor

Zh. A. Arzykulov

Abzhanov Arkhat prof. (Boston, USA),
Abelev S.K. prof. (Moscow, Russia),
Aitkhozhina N.A. prof., academician (Kazakhstan)
Akshulakov S.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Alchinbayev M.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Berezin V.Ye., prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bisenbayev A.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bishimbayeva N.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Botabekova T.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Zhambakin K.Zh. prof., corr. member. (Kazakhstan), deputy editor in chief
Ishchenko Alexander, prof. (Villejuif, France)
Kaydarova D.R. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Kuzdenbayeva R.S. prof., academician (Kazakhstan)
Los D.A. prof. (Moscow, Russia)
Lunefeld Bruno prof. (Israel)
Miyerbekov Ye.M. prof. (Kazakhstan)
Muminov T.A. prof., academician (Kazakhstan)
Purton Saul prof. (London, UK)
Rakhypbekov T.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Saparbayev Murat prof. (Paris, France)
Sarbassov Dos, prof. (Houston, USA)

News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

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, 2017

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 320 (2017), 138 – 143

A. T. Daugalieva, A. K. Musayeva, N. N. Egorova

Kazakh research veterinary institute, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: aida1979@bk.ru, musaeva.1955@mail.ru

**MOLECULAR-GENETIC TYPING OF GENE FRAGMENTS *rpsL*
OF SALMONELLA STRAINS**

Abstract. Genome of Salmonella consists of a single circular chromosome size 4.8 mln.p.n. and row plasmids from 3 kb to 100 kb with different copy number. The plasmid structure more or less specific for each serotype, although, judging by the restriction map, there is considerable homology between the virulence plasmids of different serotypes. The most studied low copy macromolecular plasmids encoding virulence factors. In *S. typhimurium* detected mutation gene *rpsL*, which cause resistance or dependence of streptomycin. The presence of mutations were determined by sequencing of the amplification *rpsL* gene. Genomic DNA was isolated from the strain Salmonella abortus-equi E - 841, which was used to identify mutations in the gene *rpsL*, encoding ribosomal protein S12 size 124 a/a. When comparing the sequenced nucleotide sequence of the gene *rpsL* tested strains, in the vaccine strain were found mutations in the 42 amino acid codon. In the field strain of Salmonella abortus-equi 7/1 in 42 amino acid codon of *rpsL* gene detected sequence AAA, which corresponds to amino acid Lys, which is also present in the sequence of the gene *rpsL* Salmonella typhimurium LT2.

Key words: genotyping, salmonellosis, a vaccine strain, a field strain, a *rpsL* gene.

УДК 619:616. 981.42-07

А. Т. Даугалиева, А. К. Мусаева, Н. Н. Егорова

ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», Алматы, Казахстан

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТИПИРОВАНИЕ
ФРАГМЕНТОВ ГЕНОВ *rpsL* ШТАММОВ САЛЬМОНЕЛЛ**

Аннотация. Для определения генетических различий между вакцинным Salmonella abortus-equi E - 841 и полевым Salmonella abortus-equi 7/1 штаммами, относящимися к одному серовару, был применен подход выявления индивидуальных мутаций, обуславливающих резистентность вакцинного штамма к антибиотикам, так как известно, что аттенуированный штамм Salmonella abortus-equi E - 841 был получен селекцией в питательной среде с высокой концентрацией антибиотиков. Изучены нуклеотидные последовательности фрагментов гена *rpsL* вакцинного Salmonella abortus-equi E - 841 и контрольного Salmonella abortus-equi 7/1 штаммов сальмонелл с целью выявления индивидуальных мутаций. В гене *rpsL* штамма Salmonella abortus-equi E - 841 замена нуклеотида А на С приводит к замене аминокислоты Lys на Gln.

Ключевые слова: генотипирование, сальмонеллез, вакцинный штамм, полевой штамм, ген *rpsL*.

Введение Сальмонеллез (Salmonellosis) – полиэтиологическая инфекционная болезнь, вызываемая бактериями рода Salmonella семейства Enterobacteriaceae, характеризуется разнообразными клиническими проявлениями от бессимптомного носительства до тяжелых септических форм.

Геном сальмонелл состоит из одной кольцевой хромосомы размером 4,8 млн.п.н. и ряда плазмид от 3 т.п.н. до 100 т.п.н. с различным количеством копий. Плазмидный состав более или менее специфичен для каждого серотипа, хотя, судя по рестрикционным картам, отмечается зна-

чительная гомология между плазмидами вирулентности различных серотипов [1-3]. Наиболее изучены низкокопийные высокомолекулярные плазмиды, кодирующие факторы вирулентности [4-6].

В последнее десятилетие отмечается увеличение количества изолятов *Salmonella enterica*, обладающих резистентностью к отдельным антибиотикам, таким как ампициллин, хлорамфеникол и тетрациклин, или к их сочетанию [7-9].

Известны три механизма проявления резистентности бактерий к антимикробным агентам – инактивация препарата, выведение препарата из бактериальной клетки или ограничение его транспорта внутрь клетки и изменение мишени, на которую воздействует антибиотик, обусловленное мутациями [10].

Известно, что стрептомицин проявляет антимикробное действие, связываясь с белками малой субъединицы рибосом и нарушая процесс синтеза бактериальных белков, резистентность к стрептомицину чаще всего обусловлена мутациями в белке S12. У *S. typhimurium* обнаружены мутации гена *grsL*, являющиеся причиной резистентности или зависимости от стрептомицина. Показано, что мутации в гене *grsL* снижают скорость трансляции мРНК за счет ее замедления, что приводит к ослаблению вирулентности бактерий [11-13]. В то же время, если такие мутантные штаммы подвергать длительному пассированию на питательных средах, не содержащих стрептомицин, они могут приобретать компенсаторные мутации в этом же [14] или других локусах, повышающие эффективность трансляции, и тем самым, повышающие вирулентность при сохранении резистентности к стрептомицину [15].

Впервые снижение вирулентности сальмонелл с сохранением их иммуногенных свойств было установлено в связи с исследованием ауксотрофов, то есть бактерий, имеющих дефект ферментов метаболизма, обусловленный мутациями, и поэтому требующих для своего роста на минимальной среде добавления витаминов, аминокислот и нуклеотидов. Для увеличения частоты таких мутаций, спонтанно возникающих очень редко, используется обработка культур физическими и химическими мутагенами. В мировой практике используются *agoA*-мутанты *Salmonella enteritidis* и двойные мутанты с делециями в генах аденилат-циклазы и рецептора цАМФ *S.typhimurium* [16-18]. Для производства живых вакцин также используют штаммы, приобретшие резистентность к антибиотикам и сниженную вирулентность в результате мутации в генах, кодирующих рибосомальные белки и РНК-полимеразу. Производятся аттенуированные вакцины, изготовленные из стрептомицинзависимых мутантов [19, 20]. Для получения аттенуированных штаммов сальмонелл также используют метод инсерционного мутагенеза [21], основанный на свойстве транспозонов встраиваться в геном клеток реципиентов и, тем самым, нарушать функционирование генов, в последовательности которых произошла инсерция. Транспозируемая последовательность, как правило, содержит гены резистентности к антибиотикам, что является маркером отбора клонов со встроенной транспозируемой последовательностью.

Целью исследования являлась разработка сухой живой вакцины из аттенуированного коллекционного штамма против сальмонеллезного аборта кобыл. В процессе работы проводились исследования по изучению нуклеотидной последовательности фрагментов гена *grsL* вакцинного и контрольного штаммов сальмонелл с целью выявления индивидуальных мутаций в ДНК, обуславливающих вирулентность.

Методы исследования. Резистентность вакцинных штаммов сальмонелл к антибиотикам тестировалась на среде Хоттингера с 1,5 % агаром с добавлением стрептомицина (500 мкг/мл). Наличие мутаций определяли методом секвенирования фрагментов амплификации гена *grsL*. Из штамма *Salmonella abortus-equi* E - 841 была выделена геномная ДНК, которая использовалась для выявления мутаций в гене *grsL*, кодирующим рибосомальный белок S12 размером 124 а/к.

Для амплификации кодирующей области гена были выбраны праймеры, специфичные для рода *Salmonella*, на основе, опубликованной в Gene Bank последовательности гена *grsL* *Salmonella typhimurium* LT 2, следующего состава:

5' –cgt cct cat att gtg tga ggg -3' и 5' –gca tgg aaa tac tcc gtt gtt -3'

Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала 10 пМ каждого праймера, и 10-50 нг ДНК.

ПЦР проводили по следующей программе: 95° С - 1 мин, 55° С - 30 сек., 72° С - 1 мин; количество циклов - 30.

Продукты реакции 544 п.о. анализировали методом горизонтального электрофореза в 1,5 % агарозном геле и 1x TAE буфере, содержащий бромистый этидий в концентрации 0,25 мкг/мл, с последующей регистрацией результатов системой гель-документирования.

Фрагменты генов *gprL* вакцинного *Salmonella abortus-equi* E - 841 и полевого *Salmonella abortus-equi* 7/1 штаммов затем были секвенированы. Секвенирование фрагментов амплификации проводилось с использованием циклического секвенирования по методу Сенгера на амплификаторе с набором ABI PRISM Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction V.1 (USA), с последующим анализом методом капиллярного электрофореза на ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

Реакция секвенирования проводилась по следующей программе: 1 мин при 96° С, а затем 25 циклов: 96° С - 10 сек., 55° С - 5 сек., 60° С - 4 мин и хранение 4° С. В качестве праймеров для секвенирования использовались те же праймеры, которые были использованы в ПЦР.

Результаты исследований. При сравнении секвенированных нуклеотидных последовательностей гена *gprL* тестируемых штаммов, в вакцинном штамме были обнаружены мутации в 42 аминокислотном кодоне.

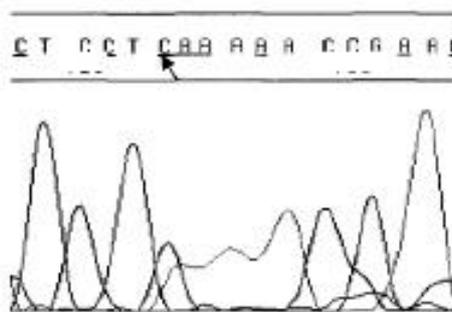


Рисунок 1 – Секвенограмма фрагментов нуклеотидных последовательностей гена *gprL* штамма *Salmonella abortus-equi* E – 841: Lys – 42 на Gln (AAA на CAA)

Подчеркнуты аминокислотные кодоны, в которых произошли мутации, приводящие к заменам аминокислот, положение мутантного нуклеотида показано стрелкой.

В гене *gprL* штамма *Salmonella abortus-equi* E - 841 замена нуклеотида А на С приводит к замене аминокислоты Lys на Gln.

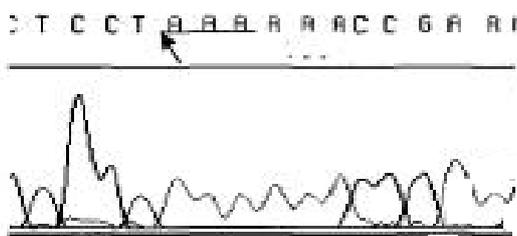


Рисунок 2 – Секвенограмма фрагментов нуклеотидных последовательностей гена *gprL* штамма *Salmonella abortus-equi* 7/1: Lys – 42 (AAA)

В полевом штамме *Salmonella abortus-equi* 7/1 в 42 аминокислотном кодоне гена *gprL* обнаружена последовательность AAA, что соответствует аминокислоте Lys, которая также присутствует в последовательности гена *gprL* *Salmonella typhimurium* LT2.

Обсуждение результатов. Генетические исследования по изучению нуклеотидной последовательности фрагментов генов *groB* и *gprL* вакцинного и контрольного штаммов сальмонелл проведены с целью выявления индивидуальных мутаций в ДНК, обуславливающих остаточную вирулентность у вакцинного штамма *Salmonella abortus – equi* E-841, вирулентность у контрольного штамма сальмонелл *Salmonella abortus – equi* 7/1. Отработана методика, позволяющая

определять индивидуальные генетические особенности аттенуированных вакцинных штаммов и контролировать возникновение дополнительных компенсаторных мутаций, которые могут приводить к повышению уровня вирулентности новых серий вакцинных препаратов.

Аттенуированный вакцинный штамм сальмонелл *Salmonella abortus-equi* E-841, полученный селекцией на среде со стрептомицином в концентрации 500 мкг/мл, имеет мутацию в гене *gprL*, что обуславливает их сниженную вирулентность и резистентность к стрептомицину.

При этом в ДНК контрольного штамма сальмонелл *Salmonella abortus-equi* 7/1 мутации не обнаружены, следовательно, вирулентность не снижена и резистентности к антибиотикам не имеет.

Таким образом, впервые молекулярно - генетическими методами изучена генетическая структура вакцинного *Salmonella abortus-equi* E-841 и контрольного штаммов *Salmonella abortus-equi* 7/1. В результате генетических исследований обнаружены мутации в нуклеотидных последовательностях гена *gprL* ДНК вакцинного штамма, обуславливающие снижение вирулентности штамма.

Впервые в Казахстане составлены генетические паспорта производственных штаммов *Salmonella abortus-equi* E-841 с мутационными изменениями в гене ДНК вакцинного штамма. Вакцина изготовлена из аттенуированного вакцинного штамма *Salmonella abortus-equi* E-841 с изученными нуклеотидными последовательностями ДНК, с выявлением мутаций, обуславливающими стойкость аттенуации и предотвращающих реверсию.

Выводы. В результате генетических исследований обнаружены мутации в нуклеотидных последовательностях ДНК вакцинного штамма, обуславливающие возникновение антибиотикорезистентности и снижение вирулентности штамма, и таким образом, можно сделать предположение, что аттенуация вакцинных штаммов сальмонелл, подвергшихся селекции в среде с высокой концентрацией антибиотиков, может быть обусловлена накоплением мутаций в генах, кодирующих РНК-полимеразу и рибосомальные белки. Поэтому логично выбрать эти области генома для поиска предполагаемых мутаций, являющихся, возможно единственными, индивидуальными генетическими особенностями этих аттенуированных вакцинных штаммов сальмонелл.

Источник финансирования исследований. Министерство науки и образования РК, грантовое финансирование научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Buisan M., Rodriguez- Pena J.M., Rotger R. Restriction map of *Salmonella enteritidis* virulence plasmid and its gemology with the plasmid of *Salmonella typhimurium*, *Microb Pathog*, 1994, Vol.16, P.165-169.
- [2] Williamson C.M., Baird G.D., Manning E.J. A common virulence region of plasmids from eleven serotypes of *Salmonella*, *J.Gen Microbiol*, 1988, Vol.134, P.975-982.
- [3] Woodward M.J., Mc Laren I., Wray C. Distribution of virulence plasmids within *Salmonella*, *J.Gen Microbiol*, 1989, Vol.135, P.503-511.
- [4] Fields P.I., Swanson R.V., Haidaris C.G., Heffron F. Mutants of *Salmonella typhimurium* that cannot survive within macrophage are avirulent, *Proc. Natl. Acad. Sci.USA*, 1986, Vol.83, P.5189-5193.
- [5] Taira S., Rhen M. Molecular organization of genes constituting the virulence determinant on the *Salmonella typhimurium* 96 kilobase pair plasmid, *FEBS LETTERS*, 1989, Vol.257, P.274-278.
- [6] Williamson C.M., Pullinger G.D., Lax A.J. Identification of an essential virulence region of *Salmonella* plasmids, *Microbiol. Pathogenesis*, 1988, Vol.5, P.469-473.
- [7] Grob U., Tshape H., Bendarek I., Frosch M. Antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serotype Typhimurium, *Eur J.Clin. Microbiol. Infect. Dis*, 1998, Vol.17, P.385-7.
- [8] Gallardo F., Ruiz J., Marco F., Towner K.J., Vila J. Increase in incidence of resistance to ampicillin, chloramphenicol and trimethoprim in clinical isolates of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium with investigation of molecular epidemiology and mechanisms of resistance, *J.Med Microbiol*, 1999.-Vol.48, P.367-74.
- [9] Mirelis B., Llovet T., Munoz C., Navarro F., Prats G. Resistance of *Salmonella* and *Campylobacter* species to antimicrobial agents, *Eur J.Clin. Microbiol. Infect. Dis*, 1999, Vol.18.-P.312.
- [10] Maloy S.R., Stewart V.J., Taylor R.K. Genetic analysis of pathogenic bacteria, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996, P. 55-60.
- [11] Zengel J.M., Young R., Dennis R.R., Nomura M. Role of ribosomal protein S12 in peptide chain elongation: analysis of pleiotropic, streptomycin-resistant mutants of *E. coli*, *J. Bacteriol*, 1977, Vol.129, P.1320-1329.
- [12] Bilgin N., Claesens F., Pahverk H., Ehrenberg M. Kinetic properties of *E. coli* ribosomes with altered forms of S12, *J.Mol.Biol*, 1992, Vol.224, P.1011-1027.
- [13] Bjorkman J., Samuelsson P., Andersson D.I., Hughes D. Novel ribosomal mutation affecting translational accuracy, antibiotic resistance and virulence of *Salmonella Typhimurium*, *J.Mol.Biol*, 1999, Vol.31,N, P.53-58.

- [14] Bjorkman J., Hughes D., Andersson D.I. Virulence and antibiotic resistance Salmonella Typhimurium, PNAS, 1998, Vol.95, P.3949-3953.
- [15] Schrag S., Perrot V. Reducing antibiotic resistance, Nature, 1996, Vol.381, P.120-121.
- [16] Cooper G.L., Venables L.M., Nicholas R.A., Cullen G.A., Hormaeche C.E. Further studies of the application of the live Salmonella enteritidis aroA vaccines in chickens, Vet.Rec, 1993, Vol.133, P.31-36.
- [17] Cooper G.L., Venables L.M., Nicholas R.A., Woodward M.J., Hormaeche C.E. Vaccination of chickens with strain CVL 30, a genetically defined Salmonella enteritidis aroA live oral vaccine candidate, Infect Immun, 1994, Vol.62, P.4747-4754.
- [18] Hassan J.O., Curtiss R. Development and evolution of an experimental typhimurium strain to protect immunized chickens against challenge with homologous and heterologous Salmonella serotype, Infect Immun, 1994, Vol.62, P.5519-5527.
- [19] Ленеv С.В., Малахов Ю.А. Профилактика и диагностика сальмонеллеза сельскохозяйственных животных, Сборник научных трудов ВГНКИ, 2001, Т.62.-С.52- 57.
- [20] Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических методов исследований. М., Медицина, 1968, С. 336-340.
- [21] Воложанцев Н.В., Светоч Э.А., Борзилов А.И. Получение вакцинных штаммов сальмонелл с помощью инсерционного мутагенеза, Ветеринария, 1997.№9, С.20-24.

REFERENCES

- [1] Buisan M., Rodriguez-Pena J.M., Rotger R. Restriction map of Salmonella enteritidis virulence plasmid and its gemology with the plasmid of Salmonella typhimurium, Microb Pathog, 1994, Vol.16, P.165-169.
- [2] Williamson C.M., Baird G.D., Manning E.J. A common virulence region of plasmids from eleven serotypes of Salmonella, J.Gen Microbiol, 1988, Vol.134, P.975-982.
- [3] Woodward M.J., Mc Laren I., Wray C. Distribution of virulence plasmids within Salmonella, J.Gen Microbiol, 1989, Vol.135, P.503-511.
- [4] Fields P.I., Swanson R.V., Haidaris C.G., Heffron F. Mutants of Salmonella typhimurium that cannot survive within macrophage are avirulent, Proc. Natl. Acad. Sci.USA, 1986, Vol.83, P.5189-5193.
- [5] Taira S., Rhen M. Molecular organization of genes constituting the virulence determinant on the Salmonella typhimurium 96 kilobase pair plasmid, FEBS LETTERS, 1989, Vol.257, P.274-278.
- [6] Williamson C.M., Pullinger G.D., Lax A.J. Identification of an essential virulence region of Salmonella plasmids, Microbiol. Pathogenesis, 1988, Vol.5, P.469-473.
- [7] Grob U., Tshape H., Bendarek I., Frosch M. Antibiotic resistance in Salmonella enterica serotype Typhimurium, Eur J.Clin. Microbiol. Infect. Dis, 1998, Vol.17, P.385-7.
- [8] Gallardo F., Ruiz J., Marco F., Towner K.J., Vila J. Increase in incidence of resistance to ampicillin, chloramphenicol and trimethoprim in clinical isolates of Salmonella enterica serotype Typhimurium with investigation of molecular epidemiology and mechanisms of resistance, J.Med Microbiol, 1999.-Vol.48, P.367-74.
- [9] Mirelis B., Llovet T., Munoz C., Navarro F., Prats G. Resistance of Salmonella and Campilobacter species to antimicrobial agents, Eur J.Clin. Microbiol. Infect. Dis, 1999, Vol.18.-P.312.
- [10] Maloy S.R., Stewart V.J., Taylor R.K. Genetic analysis of pathogenic bacteria, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996, P. 55-60.
- [11] Zengel J.M., Young R., Dennis R.R., Nomura M. Role of ribosomal protein S12 in peptide chain elongation: analysis of pleiotropic, streptomycin-resistant mutants of E. coli, J. Bacteriol, 1977, Vol.129, P.1320-1329.
- [12] Bilgin N., Claesens F., Pahverk H., Ehrenberg M. Kinetic properties of E. coli ribosomes with altered forms of S12, J.Mol.Biol, 1992, Vol.224, P.1011-1027.
- [13] Bjorkman J., Samuelsson P., Andersson D.I., Hughes D. Novel ribosomal mutation affecting translational accuracy, antibiotic resistance and virulence of Salmonella Typhimurium, J.Mol.Biol, 1999, Vol.31,N, P.53-58.
- [14] Bjorkman J., Hughes D., Andersson D.I. Virulence and antibiotic resistance Salmonella Typhimurium, PNAS, 1998, Vol.95, P.3949-3953.
- [15] Schrag S., Perrot V. Reducing antibiotic resistance, Nature, 1996, Vol.381, P.120-121.
- [16] Cooper G.L., Venables L.M., Nicholas R.A., Cullen G.A., Hormaeche C.E. Further studies of the application of the live Salmonella enteritidis aroA vaccines in chickens, Vet.Rec, 1993, Vol.133, P.31-36.
- [17] Cooper G.L., Venables L.M., Nicholas R.A., Woodward M.J., Hormaeche C.E. Vaccination of chickens with strain CVL 30, a genetically defined Salmonella enteritidis aroA live oral vaccine candidate, Infect Immun, 1994, Vol.62, P.4747-4754.
- [18] Hassan J.O., Curtiss R. Development and evolution of an experimental typhimurium strain to protect immunized chickens against challenge with homologous and heterologous Salmonella serotype, Infect Immun, 1994, Vol.62, P.5519-5527.
- [19] Ленеv С.В., Малахов Ю.А. Профилактика и диагностика сальмонеллеза сельскохозяйственных животных, Сборник научных трудов ВГНКИ, 2001, Т.62.-С.52- 57.
- [20] Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических методов исследований. М., Медицина, 1968, С. 336-340.
- [21] Воложанцев Н.В., Светоч Э.А., Борзилов А.И. Получение вакцинных штаммов сальмонелл с помощью инсерционного мутагенеза, Ветеринария, 1997.№9, С.20-24.

А. Т. Даугалиева, А. К. Мусаева, Н. Н. Егорова

Қазақ ғылыми-зерттеу ветеринария институты, Алматы, Қазақстан

**САЛЬМОНЕЛЛАЛАРДЫҢ rpsL ГЕНДЕР ФРАГМЕНТІН
МОЛЕКУЛЯРЛЫ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ӘДІСПЕН ТИПТЕУ**

Аннотация. Бір сероварға жататын *Salmonella abortus-equi* E - 841 вакциналық штаммымен *Salmonella abortus-equi* 7/1 далалық штаммының генетикалық айырмашылығын табу үшін индивидуальды мутацияларын анықтау жолы таңдалып алынды. Мутациялар вакциналық штаммның антибиотиктерге төзімділігін шарттайды, өйткені аттенуирленген *Salmonella abortus-equi* E - 841 штамм антибиотиктердің жоғары концентрациясы бар қоректік ортада селекция жолымен алынған. Сальмонеллалардың *Salmonella abortus-equi* E - 841 вакциналық және бақылау *Salmonella abortus-equi* 7/1 штаммдарының rpsL гендерінің индивидуальды мутациялары зерттелді. *Salmonella abortus-equi* E – 841 штаммында А нуклеотиді С нуклеотидіне ауысқан, сондықтан Lysаминқышқылы Glnаминқышқышымен алмастырылған.

Түйін сөздер: генотиптеу, сальмонеллез, вакциналық штамм, далалық штамм, rpsL гені.

Сведения об авторах:

А.Т. Даугалиева – кандидат вет. наук.

А.К. Мусаева – доктор биол. наук.

Н.Н. Егорова – кандидат вет. наук.

Товарищество с ограниченной ответственностью «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», Алматы, Казахстан, e-mail: kaznivialmaty@mail.ru

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

ISSN 2518-1629 (Online), ISSN 2224-5308 (Print)

<http://www.biological-medical.kz/index.php/ru/>

Редактор *М. С. Ахметова, Д. С. Аленов, Т. М. Апендиев*
Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 06.04.2017.
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
16,4 п.л. Тираж 300. Заказ 2.