

Прокариотические тест-модели в экотоксикологических исследованиях: перспективы и классификация (обзор)

© 2018. Н. В. Дудчик, д. б. н., зав. лабораторией,
С. И. Сычик, к. мед. н., директор,
В. В. Шевляков, д. мед. н., гл. н. с.,
Республиканское унитарное предприятие
«Научно-практический центр гигиены»,
220012, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, 8,
e-mail: n_dudchik@mail.ru, n_dudchik@tut.by

Биологическое моделирование в системной экологии является эффективной технологией оценки биологического действия факторов окружающей среды. В работе дано концептуальное обоснование разработки прокариотических лабораторно-аналитических моделей, оценены преимущества и ограничения их экспериментального использования. Предложена классификация прокариотических тест-моделей по уровню структурно-экологической организации, свойствам тест-объекта (клетки, сообщества, популяции, микробиоценоз) и совокупности тест-реакций (биоиндикаторов и биомаркеров). Дано определение тест-модели как единой системы, включающей тест-организм, систему биомаркеров / биоиндикаторов, методику испытаний в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики, критериальный аппарат для качественной/количественной оценки факторов окружающей среды разной природы. Обоснованы понятия субпопуляционных и надпопуляционных тест-моделей, основанных на свойствах микробных сообществ как целостных биологических единиц, регулирующих параметры жизнедеятельности в зависимости от внешних факторов. Показано, что микроорганизмы являются релевантными тест-объектами для разработки инновационных методик оценки влияния на организм факторов среды физической, химической и биологической природы, что основано на особенностях структурно-экологической организации и многообразии метаболических, динамических, морфологических, молекулярно-генетических и других свойств микроорганизмов, целостности микробной культуры как системы, циклическом развитии популяций микроорганизмов в природе и их постоянном взаимодействии с факторами окружающей среды.

Ключевые слова: микробиотесты, прокариотические тест-модели, классификация, биомаркеры, биоиндикаторы, ассоциации микроорганизмов.

Prokaryotic test models for environmental ecotoxicological research: prospects and classification (review)

© 2018. N.V. Dudchik ORCID: 0000-0002-5877-9307,
S. I. Sychik ORCID: 0000-0003-1083-8993,
V. V. Shevlyakov ORCID: 0000-0001-8226-9350,
Republican Unitary Enterprise,
“The Scientific and Practical Center of Hygiene”,
8, Akademicheskaya St., Minsk, Republic of Belarus, 220012,
e-mail: n_dudchik@tut.by, n_dudchik@mail.ru

Biological modeling in system ecology is an effective technology for assessing the biological effects of environmental factors. We provided the conceptual justification for the development of prokaryotic laboratory-analytical models, assessed the advantages and limitations of their experimental use. The classification of prokaryotic test models according to the level of the structural and ecological organization, the properties of the test object (cells, communities, populations, microbiocenosis) and a set of test reactions (bioindicators and biomarkers) is proposed. The definitions of the test model as a unified system including a test organism, a biomarker / bioindicator system, a test procedure in accordance with guidelines of good laboratory practice, a criteria apparatus for qualitative / quantitative assessment of environmental factors are given. The concepts of subpopulation and suprapopulation test models based on the properties of microbial communities as integral biological units regulating vital activity parameters depending on external factors are substantiated. It has been shown that microorganisms are relevant test objects for the development of innovative methods for assessing the impact of the physical, chemical and biological environmental factors on organism, which is based on the structural

and ecological organization and the variety of metabolic, dynamic, morphological, molecular-genetic and other properties of microorganisms, integrity microbial culture as a system, cyclical development of populations of microorganisms in environment as well as their complex interaction with environmental factors.

Keywords: microbiotests, prokaryotic test-models, classification, biomarkers, bioindicators, associations of microorganisms.

Методология прокариотических тест-моделей в экотоксикологических исследованиях в рамках современной концепции системной экологии

Развитие и обогащение концепции системной экологии как междисциплинарного научного направления на основе холистического подхода ведёт к систематизации связанных с ней экспериментальных прикладных исследований и экспериментального моделирования [1, 2].

В рамках работы проведён анализ и дано развитие концепции биотестирования и биомониторинга на основе прокариотических тест-моделей с учётом принципов микробной доминанты и положений популяционно-коммуникативной парадигмы в микробиологии, обоснована методология экспериментального моделирования с использованием прокариотических тест-моделей в экотоксикологических исследованиях, приведены результаты разработки классификации прокариотических тест-моделей, основанной на особенностях эколого-биологической организации тест-организма, проведён анализ атрибутивных параметров прокариотических тест-моделей на принципах надлежащей лабораторной практики.

Биологическое моделирование является эффективной технологией оценки биологического действия факторов окружающей среды, направленной на изучение взаимодействий в биологических системах с учётом их многокомпонентности, наличия прямых и обратных связей как между составными частями системы, так и эффектами внешних воздействий на систему в целом [3, 4].

Результаты экологических, микробиологических и гидробиологических исследований последних десятилетий показали, что активные антропогенные воздействия привели к значительным долговременным сдвигам в функционировании и свойствах экосистем, при этом было определено критическое значение микробиоты в поддержании экологического равновесия, круговорота веществ и энергии в природе, биодegradации поллютантов разной природы. Уникальные биохимические, физиологические и генетические свойства прокариотических форм живого позволяют рассматривать их в качестве релевантных

тест-моделей для оценки антропогенных воздействий в биотестировании и биомониторинге, что нашло отражение в широком использовании прокариотических тест-моделей в лабораторной практике. В настоящее время сформировались и уже достаточно широко используются в научной литературе термины «микробиотестирование» и «микробиотесты» («микротесты») [5–11]. Однако, несмотря на это, не были предприняты попытки разработки системы классификации прокариотических тест-моделей, не были оценены перспективы использования сложных форм коопераций прокариотических организмов для целей биотестирования и биомониторинга.

Моделирование в системной биологии является одним из основных инструментов как для анализа и интегрирования экспериментальных данных, так и для определения развития системы в условиях, отличных от экспериментальных.

В соответствии с положениями микробной доминанты и популяционно-коммуникативной парадигмы в микробиологии, прокариотические формы организации живой материи занимают ключевое положение в экосистемах в качестве активных деструкторов органического материала, трансформации химических веществ, формировании основных биогеоценозов, что подтверждается преобладанием суммарной биомассы прокариот над биомассой эукариот, способностью микроорганизмов трансформировать и включать в кругооборот многие минеральные и органические вещества, при этом важным феноменом является поддержание фенотипической гетерогенности клеток популяции при стабильности генотипа, целостность микробной культуры как системы в процессе её развития, циклическое развитие популяций микроорганизмов в природе, постоянное взаимодействие и взаимовлияние микробной популяции и факторов окружающей среды (единая система клеток и условий среды) [12–20].

Термины и определения, используемые для развития концепции экспериментального моделирования на основе прокариотических тест-моделей

Разработка классификации прокариотических тест-моделей потребовала уточнения

и обоснования некоторых терминов и их определений для чёткого понимания особенностей биологического моделирования как важной части системной экологии и с учётом того, что осмысливание и систематизация значительных объёмов экспериментальных данных неэффективны без привлечения современных технологий, систематизации и обобщения на основе научной методологии [9, 10]. Мы использовали следующие уточнённые и обоснованные термины и их определения.

Тест-модель – единая система, включающая тест-организм (тест-объект), стандартизованный и поддерживаемый в оптимальных условиях, тест-реакцию (систему биомаркеров и/или биоиндикаторов), методику выполнения количественных измерений/или методику качественной оценки в соответствии с известными принципами детекции (оптическим, визуальным, импедиметрическим, основанным на оценке изменений электрохимических параметров тест-системы в процессе тестирования и др.), критериальный аппарат для качественной/количественной оценки воздействия факторов среды (рис. 1).

Тест-объект – выделенный из природной среды или полученный в результате селекции прокариотический организм (консорциум организмов), обладающий чувствительностью к определённому фактору среды обитания или их комплексу, и проявляющий стабильную и достоверно измеряемую тест-реакцию (био-

маркер и биоиндикатор). Тест-реакция – закономерно возникающая ответная реакция тест-объекта на воздействие внешних факторов, выбранная для их оценки, состоящая из биомаркеров и биоиндикаторов.

Биомаркер – биологический ответ на низших уровнях биологической организации (молекулярном, биохимическом, физиологическом), который может обеспечить прямое доказательство воздействия стрессового фактора (краткосрочный ответ). В соответствии с определением Всемирной Организации Здравоохранения, биомаркер – это измеряемый показатель, отражающий взаимодействие между биологической системой и фактором окружающей среды (химический, физический или биологический). Этот показатель может быть функциональным, физиологическим или биохимическим и отражает взаимодействие на клеточном или молекулярном уровне. Биомаркер – это вещество, молекула, структура или процесс, которые могут быть измерены и коррелируют или связаны закономерными зависимостями с неблагоприятными изменениями в тест-организме или тест-культуре.

Биоиндикатор – биологический ответ на более высоких уровнях организации (консорциума, популяции, сообщества), в ответ на воздействие внешнего фактора (долговременный ответ) и имеет большую биологическую релевантность (приемлемость).

Критериальный аппарат – система формализованных математических (для количественной оценки) или качественных (для качественной оценки) показателей, устанавливающих корреляционные связи или закономерные зависимости воздействия тест-субъекта (внешнего воздействия) на биологическую тест-модель и основанных на оценке биомаркера (биоиндикатора)/системы биомаркеров (биоиндикаторов) и их соотношений. Использование критериального аппарата позволяет проводить системное изучение внешнего воздействия, т. е. факторов среды обитания, давать объективные характеристики этих факторов и выявлять корреляции или закономерные зависимости их биологического действия с помощью тест-моделей.

Популяционные тест-модели – биологические модели, при использовании которых осуществляется воздействие на популяцию микроорганизмов в оптимальной среде и оценка проводится на основании популяционных биоиндикаторов (динамические, кинетические), которые могут быть дополнены биомаркерами (биохимическими, генетическими).

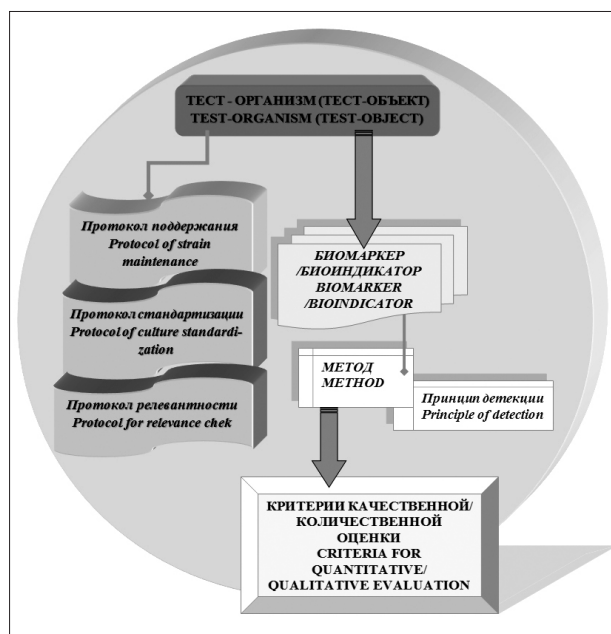


Рис. 1. Схематичное изображение биологической тест-модели и её составных частей [9]

Fig. 1. Schematic representation of the biological test-model and its components [9]

Клеточные тест-модели – биологические модели, при использовании которых осуществляется воздействие на совокупность клеток микроорганизмов, специально подготовленных для оценки воздействия вне оптимальных условий развития, и оценка проводится на основании биомаркеров (жизнеспособность, морфология клетки, тинкториальные признаки).

Субпопуляционные тест-модели – биологические модели, при использовании которых осуществляется воздействие на консорциумы микроорганизмов как целостную биологическую единицу, при этом оценка проводится на основании популяционных биоиндикаторов и клеточных биомаркеров.

Надпопуляционные тест-модели – биологические модели, при использовании которых осуществляется воздействие на микробиоценозы микроорганизмов как целостную биологическую единицу, при этом оценка проводится на основании надпопуляционных биоиндикаторов, степени межклеточных взаимодействий и клеточных биомаркеров.

Классификация прокариотических тест-моделей, основанная на особенностях эколого-биологической организации тест-организма

В современной микробиологии как науке происходит эволюционное развитие представления о микроорганизмах как строго одноклеточных организмах к пониманию микробных сообществ как целостных пространственно-функциональных структур со способностью координировать фенотипические признаки в соответствии с изменением параметров внешней среды. Эта способность чаще всего демонстрируется в природной среде обитания микроорганизмов, где они образуют сложные многоклеточные структуры с различным уровнем кооперации: сообщества/консорциумы (биоплёнки, бактериальные маты, плодовые тела и др.) и микробиоценозы [12, 21–26]. «Термин «консорциум» используется для описания различных коопераций микроорганизмов. «В примечании к Правилу 31 в «Международном кодексе номенклатуры бактерий» говорится: «Консорциум – это совокупность или ассоциация двух или более организмов» [12, 27]. Микробиоценоз – сообщество популяций разных таксономических единиц микроорганизмов, структурно локализованных в определённом биотопе, со стабильными количественными и качественными показателями с характерными как синергическими, так и антагонистическими взаимосвязями между членами микробиоценоза [9, 12].

С точки зрения развития методологии биотестирования использование в качестве тест-культур сообществ микроорганизмов имеет ряд преимуществ, так как микроорганизмы в составе сообщества могут менять свои фенотипические характеристики, а сообщество/консорциум микроорганизмов – приобретать новые свойства, не характерные для составляющих его штаммов. Генотипические и фенотипические признаки штаммов, образующих сообщество/консорциум, в значительной степени отличаются от типовых признаков микроорганизмов свободноживущих форм. Это относится к параметрам метаболической активности, способности продуцировать экзогенные ферменты, устойчивости к воздействию факторов внешней среды различной природы), наличие эпидемически значимых маркеров и т. д. Практически значимым является не только использование природных консорциумов, но и селекция консорциумов с заданными свойствами. Разработка научно-методических подходов многоступенчатой селекции в лабораторных условиях по культурально-морфологическим (размер колоний) и физиолого-биохимическим (скорость роста) параметрам с целью получения консорциумов микроорганизмов как тест-моделей в биотестировании, весьма перспективны. Нами накоплен научный и практический опыт использования сообществ/консорциумов микроорганизмов в качестве тест-объектов для оценки интегральной токсичности объектов окружающей среды, токсичности и биологического действия потенциально опасных химических веществ, их сложных смесей. В рабочей коллекции депонированы микроорганизмы, составляющие биоплёнки, выделенные из природной среды. В результате биотестирования с использованием клеточных, популяционных, субпопуляционных тест-моделей выявлены зависимости между чувствительностью ассоциаций/консорциумов и отдельных штаммов к неблагоприятным факторами среды и их способностью к плёнокообразованию, вариабельностью морфологических признаков ассоциаций и составляющих их штаммов [9, 10, 28–31].

Научная гипотеза выделения надпопуляционных и субпопуляционных тест-моделей в отдельные самостоятельные классы заключается в том, что сообщество (консорциум, микробиоценоз) как целостная структура представляет собой новый тип биологической тест-модели. В связи с тем, что под воздействием факторов среды ассоциации могут

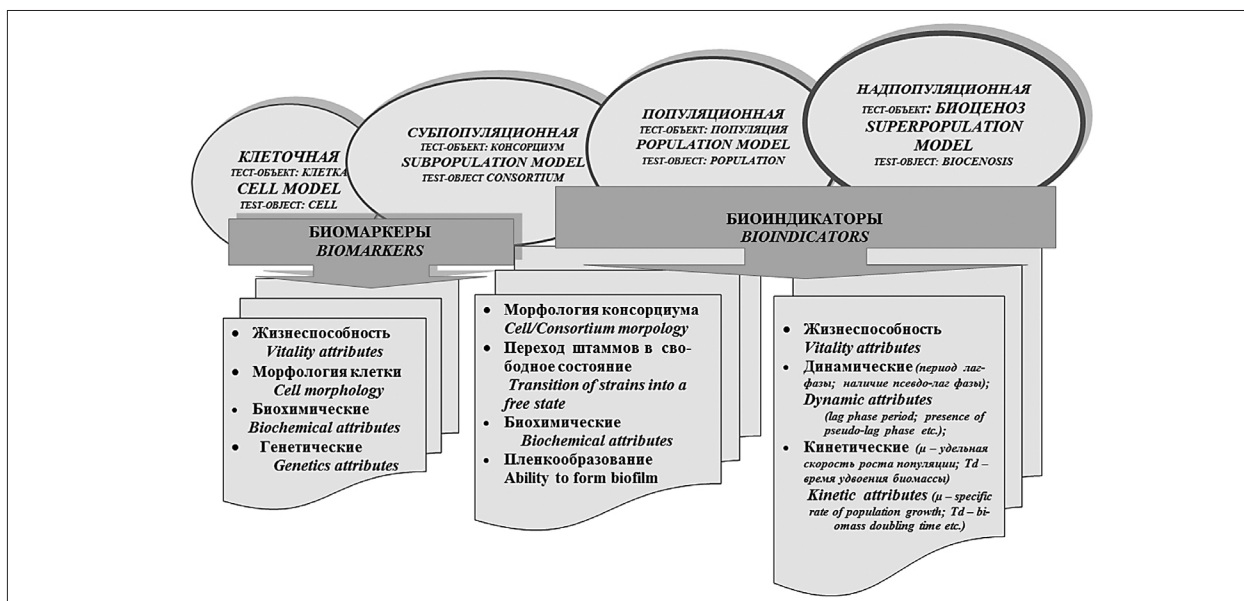


Рис. 2. Классификация прокариотических тест-моделей по организационному уровню и их эволюционная соподчинённость [9]
Fig. 2. Scheme of classification of biological models at the organizational level and their evolutionary co-ordination [9]

диссоциировать на отдельные составляющие его штаммы, тест-реакциями для разработки субпопуляционного (надклеточного) типа моделей могут являться как популяционные биоиндикаторы, так и клеточные биомаркеры [5, 6, 9, 10, 28–31].

На основе аналитического осмысления собственных экспериментальных данных, критического анализа литературных источников для разработки методологии биотестирования как элемента системной биологии, а также требований надлежащей лабораторной практики, мы предлагаем классификацию прокариотических тест-моделей по уровню структурно-экологической организации (рис. 2).

Вышеперечисленное является основанием отнести прокариотические формы живого к чувствительным мишеням вредного влияния факторов среды обитания как биотической, так и абиотической природы и выделить в отдельный класс прокариотических тест-моделей при проведении биотестирования.

Атрибутивные параметры прокариотических тест-моделей

Важно отметить следующие неотъемлемые параметры прокариотических тест-моделей, на основе которых может быть надежно обеспечена комплексная и разносторонняя оценка антропогенных факторов среды обитания методами биотестирования:

– на основе прокариотических организмов могут быть разработаны разные классы

тест-моделей: клеточные, субпопуляционные, популяционные, надпопуляционные;

– прокариотические тест-модели обладают значительным набором маркеров и индикаторов (культурально-морфологических, биохимических, динамических, молекулярно-генетических) и могут быть описаны системой терминов современной геномики, метаболомики и протеомики;

– тест-модели на основе микроорганизмов могут быть дополнены биологическими моделями как более низкого порядка, выполняемыми *in vitro* (клеточные и субклеточные структуры, мембраны, митохондрии и др.), так и более высокого порядка, выполняемыми *in vivo*, основанными на использовании культур клеток, простейших, растительных и животных организмов, что обеспечит оценку измеряемого фактора на всех уровнях биологической организации;

– на основе прокариотических тест-моделей могут быть сформированы как батареи тестов 1 уровня, основанных на использовании одного тест-организма, но с оценкой нескольких маркеров, так и быть частью батарей тестов 2 уровня, включающие несколько тест-организмов с разным уровнем организации, с оценкой соответствующих маркеров;

– процедуры стандартизации и оценка релевантности прокариотических тест-объектов могут быть выполнены в стандартных лабораторных условиях, исключая излишние материальные и временные затраты, так как

культуральные среды недороги, доступны, могут быть оптимизированы по составу для целей выполнения конкретного исследования, а тест занимает от нескольких часов до нескольких суток;

– тест-модели могут быть использованы как для выявления направленности воздействия (стимулирующее, ингибирующее, нейтральное) и выполнены в качественном варианте с использованием одного маркера, так и для количественной оценки внешнего воздействия, при этом может быть оценён ряд маркеров/индикаторов или система маркеров на основе разработанного критериального аппарата;

– тест-объект для разработки модели может быть выделен из окружающей среды, отобран из рабочих коллекций культур микроорганизмов в результате скрининговых исследований, а также целенаправленно селекционирован по заданному признаку чувствительности;

– методы выполнения измерений могут быть разработаны в инструментальном исполнении, что обеспечивает получение объективных и достоверных результатов.

Принципиальным положением для использования биологических тест-моделей является требование её адекватности (релевантности) в отношении изучаемого фактора для получения достоверных результатов. Поэтому мы ставили задачу не только разработать классификацию прокариотических тест-моделей на фундаментальных положениях биологической науки, но и обосновать её целесообразность и эффективность для качественной и количественной оценки внешних воздействий факторов среды обитания методами биотестирования в соответствии с положениями стандарта GLP (Good Laboratory Practice) – надлежащей лабораторной практики, основанной на неукоснительном соблюдении требований разработанного протокола выполнения теста с известными операционными характеристиками (чувствительность и специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата и др.), протоколов поддержания, стандартизации и оценки диапазона тест-реакции (протокол релевантности).

Заключение

Обоснована классификация прокариотических тест-моделей, основанная на особенностях биологической организации тест-организма, которая определяет клеточные, субклеточные, популяционные и надпопуляционные тест-модели как самостоятельные

классы с характерной системой биомаркеров и/или биоиндикаторов и областью применения для целей биотестирования.

Обоснованы понятия субпопуляционных и надпопуляционных тест-моделей, основанных на свойствах микробных сообществ как целостных биологических единицах, регулирующих параметры жизнедеятельности в зависимости от внешних факторов.

Литература

1. Corda A.F., Bartkowski B., Beckmann M., Dittrich A., Hermans-Neuman K., Lienhoop N., Locher-Krause K., Priess J., Schröter-Schlaack C., Schwarzaf N., Seppeltad R., Straucha M., Václavík T., Volka M. Towards systematic analyses of ecosystem service trade-offs and synergies: Main concepts, methods and the road ahead // *Ecosystem Services*. 2017. V. 28. P. 264–272.
2. Ye X., Chu J., Zhuang Y., Zhang S. Multi-scale methodology: a key to deciphering systems biology // *Frontiers in Bioscience*. 2005. V. 10. P. 961–965.
3. Wierling C., Herwig R., Lehrach H. Resources, standards and tools for systems biology // *Briefings in functional genomics & proteomics*. 2007. V. 6. No. 3. P. 240–251.
4. Liu E.T. Systems biology, integrative biology, predictive biology // *Cell*. 2005. V. 121. No. 4. P. 505–506.
5. Sumampouw O.J., Risjani Y. Bacteria as indicators of environmental pollution: review // *Int. J. of Ecosystem*. 2014. V. 4 (6). P. 251–258.
6. Caruso G. Microbes and their use as indicators of pollution // *J. of Pollution Effects and Control*. 2013. V. 1. P. 1.
7. Vogrinc D., Vodovnik M., Marinsek-Logar R. Microbial biosensors for environmental monitoring // *Acta argiculturae Slovenica*. 2015. V. 106/2. P. 67–75.
8. Mushunina A.S., Azarova S.V., Yazikov E.G., Parygina I.A. Biotesting of modeled drilling mud as an indicator of environmental risk // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2016. V. 43 (4). Article number: 43/4/012047.
9. Дудчик Н.В., Дроздова Е.В., Сычик С.И. Альтернативные биологические тест-модели в оценке риска воздействия факторов среды обитания. Минск: Транстехника, 2015. 194 с.
10. Дроздова Е.В., Дудчик Н.В., Сычик С.И., Шевляков В.В. Оценка интегральной токсичности факторов и объектов среды обитания с использованием альтернативных биологических тест-моделей: методология и технологии. Минск. Транстехника, 2017. 216 с.
11. Дудчик Н.В., Шевляков В.В. Прокариотические тест-модели для оценки биологического действия и гигиенической регламентации факторов окружающей среды // *Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека: Материалы*

междунар. Форума науч. совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, посвященного 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина» Минздрава России 15–16 декабря 2016 г. / Под ред. Ю.А. Рахманина. М. Т. 1. С. 167–189.

12. Гусев М.В. Гуманитарная биология: терминологический словарь (тезаурус) / Под ред. А.В. Олескина. М.: Изд-во Московского университета, 2009. 363 с.

13. Кировская Т.А., Олескин А.В. Популяционно-коммуникативная парадигма в отечественной микробиологии [Электронный ресурс] <http://www.sevin.ru/fundecology/biopolitics/biopol1.html> (Дата обращения: 01.03.2016).

14. Артамонова В.С., Андроханов В.А., Соколов Д.А., Лютых И.В., Булгакова В.В., Бортникова С.Б., Водолеев А.С. Эколого-физиологическое разнообразие микробных сообществ в техногенно-нарушенных ландшафтах Кузбасса // Сибирский экологический журнал. 2011. № 5. С. 735–746.

15. Taheri-Araghi S., Bradde S., Sauls J.T., Hill N.S., Levin P.A., Paulsson J., Vergassola M., Jun S. Cell-size control and homeostasis in bacteria // *Curr. Biol.* 2017. V. 27. No. 9. P. 1392.

16. Spiesser T.W., Muller C., Schreiber G., Krantz M., Klipp E. Size homeostasis can be intrinsic to growing cell populations and explained without size sensing or signaling // *FEBS J.* 2012. V. 279. No. 22. P. 4213–4230.

17. Дудчик Н.В. Изучение свойств консорциума почвенных микроорганизмов как тест-объектов для оценки интегральной токсичности // Гигиена и санитария. 2012. № 5. С. 82–84.

18. Yin H., Niu J., Ren Y., Cong J., Zhang X., Fan F., Xiao Y., Zhang X., Deng J., Xie M., he Z., Zhou J., Liang Y., Liu X. An integrated insight into the response of sedimentary microbial communities to heavy metal contamination // *Scientific Reports.* 2015. V. 5. Article number: 14266 (2015).

19. Zhang Y., Cong J., Lu H., Yang C., Yang Y., Zhou J., Li D. An integrated study to analyze soil microbial community structure and metabolic potential in two forest types // *PLoS One.* 2014. V. 9. No. 4. P. e93773.

20. Li X., Meng D., Li J., Yin H., Liu H., Liu X., Cheng C., Xiao Y., Liu Z., Yan M. Response of soil microbial communities and microbial interactions to long-term heavy metal contamination // *Environ. Pollut.* 2017. Pt. 1. P. 908–917.

21. Faust K., Raes J. Microbial interactions: from networks to models // *Nature Rev. Microbiology.* 2012. V. 10. No. 8. P. 538–550.

22. Zhu J., Zhang J., Li Q., Han T., Xie J., Hu Y., Chai L. Phylogenetic analysis of bacterial community composition in sediment contaminated with multiple heavy metals from the Xiangjiang River in China // *Mar. Poll. Bull.* 2013. V. 70. No. 1–2. P. 134–139.

23. Liu J., Chen X., Shu H.Y., Lin X.R., Zhou Q.X., Bramryd T., Shu W.S., Huang L.N. Microbial community structure and function in sediments from e-waste contami-

nated rivers at Guiyu area of China // *Environ Pollut.* 2018. V. 235. P. 171–179.

24. Bottos E.M., Vincent W.F., Greer C.W., Whyte L.G. Prokaryotic diversity of arctic ice shelf microbial mats // *Environ. Microbiol.* 2008. V. 10. No. 4. P. 950–966.

25. Дудчик Н.В., Сычик С.И., Емельянова О.А. Тест-модель оценки интегральной токсичности почв, загрязненных солями цинка // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук.* 2017. № 4. С. 53–57.

26. Дудчик Н.В., Щербинская И.П., Трейлиб В.В., Янецкая С.А., Будкина Е.А., Шедикова О.Е. Оценка цитотоксического действия солей свинца с использованием ферментных тест-систем // *Здравоохранение.* 2010. № 11. С. 45–48.

27. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий // *Антибиотики и химиотерапия.* 2003. Т. 48. № 10. С. 32–39.

28. Barberan A., Fernandez-Guerra A., Bohannon B.J., Casamayor E.O. Exploration of community traits as ecological markers in microbial metagenomes // *Mol. Ecol.* 2012. V. 21. No. 8. P. 1909–1917.

29. Zhou Q., Zhang J., Fu J., Shi J., Jiang G. Biomonitoring: an appealing tool for assessment of metal pollution in the aquatic ecosystem // *Analytica Chimica Acta.* 2008. V. 606. No. 2. P. 135–150.

30. Hamza-Chaffai A. Usefulness of bioindicators and biomarkers in pollution biomonitoring // *Int. J. of Biotechnol. for Wellness Industries.* 2014. No. 3. P. 19–26.

31. Parmar T.K.D., Rawtani Y., Agrawal K. Bioindicators: the natural indicator of environmental pollution // *Frontiers in Life Science.* 2016. V. 9. No. 2. P. 110–118.

References

1. Corda A.F., Bartkowski B., Beckmann M., Dittrich A., Hermans-Neuman K., Lienhoop N., Locher-Krause K., Priess J., Schröter-Schlaack C., Schwarzaf N., Seppeltad R., Straucha M., Václavík T., Volka M. Towards systematic analyses of ecosystem service trade-offs and synergies: Main concepts, methods and the road ahead // *Ecosystem Services.* 2017. V. 28. P. 264–272.

2. Ye X., Chu J., Zhuang Y., Zhang S. Multi-scale methodology: a key to deciphering systems biology // *Frontiers in Bioscience.* 2005. V. 10. P. 961–965.

3. Wierling C., Herwig R., Lehrach H. Resources, standards and tools for systems biology // *Briefings in functional genomics & proteomics.* 2007. V. 6. No. 3. P. 240–251. doi: 10.1093/bfpg/elm027

4. Liu E.T. Systems biology, integrative biology, predictive biology // *Cell.* 2005. V. 121. No. 4. P. 505–506. doi: 10.1016/j.cell.2005.04.021

5. Sumampouw O.J., Risjani Y. Bacteria as indicators of environmental pollution: review // *Int. J. of Ecosystem.* 2014. V. 4 (6). P. 251–258. doi: 10.5923/j.ije.20140406.03.

6. Caruso G. Microbes and their use as indicators of pollution // *J. of Pollution Effects and Control*. 2013. V. 4. P. 1. doi: 10.4172/2375-4397.1000e102.
7. Vogrinc D., Vodovnik M., Marinsek-Logar R. Microbial biosensors for environmental monitoring // *Acta agriculturae Slovenica*. 2015. V. 106/2. P. 67–75. <https://doi.org/10.1080/87559129.2011.563393>
8. Mushunina A.S., Azarova S.V., Yazikov E.G., Parygina I.A. Biotesting of modeled drilling mud as an indicator of environmental risk // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2016. V. 43 (1). Article number: 43/1/012047 doi: 10.1088/1755-1315/43/1/012047.
9. Dudchik N.V., Drozdova E.V., Sychik S.I. Alternative biological test models for risk assessment of environmental factors. Minsk: Transtechnika, 2015. 194 p. (in Russian).
10. Drozdova E.V., Dudchik N.V., Sychik S.I., Shevlyakov V.V. Integrated toxicity assessment of environmental factors and objects using alternative biological test models: methodology and technology. Minsk: Transtechnika, 2017. 216 p. (in Russian).
11. Dudchik N.V., Shevlyakov V.V. Prokaryotic test-models for the assessment of biological action and hygienic regulation of environmental factors // *Modern methodological problems of studying, assessing and regulating environmental factors that affect human health. Sbornik materialov mezhdunarodnogo foruma*, 2016. V. 1. P. 167–189 (in Russian).
12. Gusev M.V. Humanitarian biology: terminol. dictionary (thesaurus). Moskva: Izdatelstvo Moskovskogo Universiteta, 2009. 363 p. (in Russian).
13. Kirovskaya T.A., Oleskin A.V. Population-communicative paradigm in domestic microbiology [Internet resource] <http://www.sevin.ru/fundecology/biopolitics/biopol1.html> (Accessed: 01.07.2018) (in Russian).
14. Artamonova V.S., Androkanov V.A., Sokolov D.A., Lyutykh I.V., Bulgakova V.V., Bortnikova S.B., Vodoleev A.S. Ecological-physiological diversity of microbial communities in the anthropogenically impacted landscapes of Kuzbass // *Contemporary Problems of Ecology*. 2011. V. 4. No. 5. P. 540–549. doi: 10.1134/S1995425511050158.
15. Taheri-Araghi S., Bradde S., Sauls J.T., Hill N.S., Levin P.A., Paulsson J., Vergassola M., Jun S. Cell-size control and homeostasis in bacteria // *Curr. Biol*. 2017. V. 27. No. 9. P. 1392. doi: 10.1016/j.cub.2017.04.028.
16. Spiesser T.W., Muller C., Schreiber G., Krantz M., Klipp E. Size homeostasis can be intrinsic to growing cell populations and explained without size sensing or signaling // *FEBS J*. 2012. V. 279. No. 22. P. 4213–4230. doi: 10.1111/febs.12014.
17. Dudchik N.V. Study of the properties of a consortium of soil microorganisms as test objects for assessing the integral toxicity // *Gigiena i sanitaria*. 2012. No. 5. P. 82–84 (in Russian).
18. Yin H., Niu J., Ren Y., Cong J., Zhang X., Fan F., Xiao Y., Zhang X., Deng J., Xie M., he Z., Zhou J., Liang Y., Liu X. An integrated insight into the response of sedimentary microbial communities to heavy metal contamination // *Scientific Reports*. 2015. V. 5. Article number: 14266. <https://doi.org/10.1038/srep14266>.
19. Zhang Y., Cong J., Lu H., Yang C., Yang Y., Zhou J., Li D. An integrated study to analyze soil microbial community structure and metabolic potential in two forest types // *PLoS One*. 2014. V. 9. No. 4. P. e93773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093773>
20. Li X., Meng D., Li J., Yin H., Liu H., Liu X., Cheng C., Xiao Y., Liu Z., Yan M. Response of soil microbial communities and microbial interactions to long-term heavy metal contamination // *Environ. Pollut*. 2017. Pt. 1. P. 908–917. doi: 10.1016/j.envpol.2017.08.057.
21. Faust K., Raes J. Microbial interactions: from networks to models // *Nature Rev. Microbiology*. 2012. V. 10. No. 8. P. 538–550.
22. Zhu J., Zhang J., Li Q., Han T., Xie J., Hu Y., Chai L. Phylogenetic analysis of bacterial community composition in sediment contaminated with multiple heavy metals from the Xiangjiang River in China // *Mar. Poll. Bull*. 2013. V. 70. No. 1–2. P. 134–139. doi: 10.1016/j.marpolbul.2013.02.023.
23. Liu J., Chen X., Shu H.Y., Lin X.R., Zhou Q.X., Bramryd T., Shu W.S., Huang L.N. Microbial community structure and function in sediments from e-waste contaminated rivers at Guiyu area of China // *Environ Pollut*. 2018. V. 235. P. 171–179. doi: 10.1016/j.envpol.2017.12.008.
24. Bottos E.M., Vincent W.F., Greer C.W., Whyte L.G. Prokaryotic diversity of arctic ice shelf microbial mats // *Environ. Microbiol*. 2008. V. 10. No. 4. P. 950–966. doi: 10.1111/j.1462-2920.2007.01516.x.
25. Dudchik N.V., Sychik S.I., Emeliyanova O.A. Test model for the assessment of cumulative toxicity of soil contaminated with salts of zinc // *Izvestija Natsionalnoi Akademii Nauk Belarusi. Seria biologicheskikh nauk*. 2017. No. 4. P. 53–57 (in Russian).
26. Dudchik N.V., Scherbinskaya I.P., Treilib V.V., Janetskaya S.A., Budkina E.A., Schedikova O.E. Evaluation of cytotoxic action of lead salts using enzyme test-systems // *Zdravookhraneniye*. 2010. No. 11. P. 45–48 (in Russian).
27. Gruzina V.D. Communicative signals of bacteria // *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2003. V. 48. No. 10. P. 32–39 (in Russian).
28. Barberan A., Fernandez-Guerra A., Bohannan B.J., Casamayor E.O. Exploration of community traits as ecological markers in microbial metagenomes // *Mol. Ecol*. 2012. V. 21. No. 8. P. 1909–1917. doi: 10.1111/j.1365-294x.2011.05383.x.
29. Zhou Q., Zhang J., Fu J., Shi J., Jiang G. Biomonitoring: an appealing tool for assessment of metal pollution in the aquatic ecosystem // *Analytica Chimica Acta*. 2008. V. 606. No. 2. P. 135–150. doi: 10.1016/j.aca.2007.11.018.
30. Hamza-Chaffai A. Usefulness of bioindicators and biomarkers in pollution biomonitoring // *Int. J. of Biotechnol. for Wellness Industries*. 2014. No. 3. P. 19–26. doi: <http://dx.doi.org/10.6000/1927-3037.2014.03.01.4>.
31. Parmar T.K.D., Rawtani Y., Agrawal K. Bioindicators: the natural indicator of environmental pollution // *Frontiers in Life Science*. 2016. V. 9. No. 2. P. 110–118. <https://doi.org/10.1080/21553769.2016.1162753>