

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-49-56

УДК 616.98:579.842.23(571.15)

Г.А.Ерошенко, Н.В.Попов, Я.М.Краснов, К.А.Никифоров, А.А.Кузнецов, А.Н.Матросов, В.В.Кутырев

ПРИРОДНЫЙ МЕГАОЧАГ ОСНОВНОГО ПОДВИДА *YERSINIA PESTIS* АНТИЧНОГО БИОВАРА ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВЕТВИ 4.ANT В ГОРНОМ АЛТАЕ

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

Целью настоящей работы явилось изучение ареала штаммов *Yersinia pestis* античного биовара основного подвида филогенетической ветви 4.ANT, а также установление границ и пространственной структуры мегаочага на территории Горного Алтая. **Материалы и методы.** Проведен комплексный анализ свойств штаммов *Yersinia pestis* основного подвида, циркулирующих в Горном Алтае, и секвенирование 33 из них, выделенных преимущественно в 2012–2017 гг. Полногеномный SNP анализ и поиск маркерных SNPs проводили с помощью программы Wombac 2.0. Дендрограмму строили с применением алгоритма Maximum Likelihood, используя программу PhyML 3.1 на основе модели НКУ85. **Результаты и выводы.** На основании результатов полногеномного SNP анализа 33 эндемичных штаммов и построения дендрограммы штаммов *Y. pestis* обосновано наличие на территории Горного Алтая природного мегаочага основного подвида *Y. pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT. Эпизоотические проявления ежегодно регистрируют на многочисленных локальных участках, характеризующихся стойким автономным характером проявлений чумы. В границах ареала основного подвида *Y. pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT установлено наличие сопряженных природных очагов неосновных подвидов *Y. pestis* ssp. *altaica* и *Y. pestis* ssp. *ulegeica*. Расположение природных очагов основного и неосновных подвидов *Y. pestis* в разных высотных поясах горных систем Горного Алтая обеспечивает, в целом, наблюдаемую полигостальность и поливекторность эпизоотических проявлений. Впервые данные об ареале основного подвида чумного микроба использованы для установления границ его природного очага.

Ключевые слова: Горный Алтай, мегаочаг основного подвида *Yersinia pestis*, сопряженные природные очаги основного и неосновных подвидов *Y. pestis*, полигостальность, поливекторность

Корреспондирующий автор: Ерошенко Галина Александровна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Краснов Я.М., Никифоров К.А., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Кутырев В.В. Природный мегаочаг основного подвида *Yersinia pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT в Горном Алтае. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:49–56. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-49-56

G.A.Eroshenko, N.V.Popov, Ya.M.Krasnov, K.A.Nikiforov, A.A.Kuznetsov, A.N.Matrosov, V.V.Kutyrev

Natural Mega-Focus of *Yersinia pestis* Main Subspecies, Antique Biovar, Phylogenetic Line 4.ANT in Gorny Altai

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation

Objective of this study was to investigate the areal of *Yersinia pestis* strains of antique biovar, main subspecies, phylogenetic line 4.ANT, as well as to establish the borders and spatial structure of mega-focus in the territory of Gorny Altai. **Materials and methods.** Complex comprehensive analysis of the properties in *Yersinia pestis* strains of the main subspecies, circulating in Gorny Altai has been conducted. 33 out of them, isolated predominantly in 2012–2017 have been sequenced. Whole genome SNP analysis and search of marker SNPs was performed predominantly using Wombac 2.0 software package. Tree diagram was built applying Maximum Likelihood algorithm, using PhyML 3.1 software on the basis of НКУ85 model. **Results and conclusions.** Based on the results of whole genome SNPs analysis of 33 endemic strains and creation of the tree diagram of *Y. pestis* strains, the presence of natural mega-focus of *Y. pestis* belonging to the main subspecies, antique biovar, phylogenetic line 4.ANT has been substantiated. Epizootic manifestations on multiple local areas, characterized by persistent autonomous nature of plague manifestations, are registered on an annual basis. Within the boundaries of the areal of *Yersinia pestis* main subspecies, antique biovar, phylogenetic line 4.ANT, existence of joint natural foci of *Yersinia pestis* belonging to non-main subspecies ssp. *altaica* and *ulegeica* is established. Location of natural foci of the main and non-main subspecies of *Yersinia pestis* in different altitudinal belts of the Altai Mountains Range on the whole provides for observed multi-host and multi-vector feature of epizootic manifestations. For the first time ever, the data on the areal of the main subspecies of plague microbe are used for setting the boundaries of its natural focus.

Key words: Gorny Altai, mega-focus of the main subspecies of *Yersinia pestis*, joint natural foci of the main and non-main subspecies of *Yersinia pestis*, multi-host and multi-vector nature.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Galina A. Eroshenko, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Eroshenko G.A., Popov N.V., Krasnov Ya.M., Nikiforov K.A., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Kutyrev V.V. Natural Mega-Focus of *Yersinia pestis* Main Subspecies, Antique Biovar, Phylogenetic Line 4.ANT in Gorny Altai. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:49–56. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-49-56

Исходя из современных представлений о механизмах энзоотии зоонозных инфекций, главным специфическим компонентом их природных очагов является популяция возбудителя [12]. В связи с этим генетические характеристики основного и неосновных подвидов чумного микроба могут быть использованы в качестве основного критерия для определения границ их ареалов и типизации очаговых территорий [10, 18]. В настоящее время для определения принадлежности штаммов *Y. pestis* к определенному подвиду и биовару разработана многоуровневая иерархическая система молекулярного типирования, что позволило установить основные закономерности их пространственного распределения по территории России и других стран СНГ [2, 3, 6, 11, 20]. В частности, показано, что наибольшее распространение здесь получили штаммы средневекового биовара основного подвида *Y. pestis* ssp. *pestis* [14, 16]. Напротив, только на территории Горного Алтая циркулируют штаммы основного подвида античного биовара филогенетической ветви 4.ANT [8, 17]. Энзоотичная по чуме территория Горного Алтая включает высокогорные и горные хребты, расположенные в границах Республик Алтай и Тыва, а также Монгольской Народной Республики (МНР) [15]. Штаммы 4.ANT – древняя ветвь античного биовара, которая давно дивергировала от общего ствола эволюции *Y. pestis* [22]. В других очагах мира эти штаммы не встречаются. Штаммы неосновных подвидов, в том числе алтайского, улэгейского, гиссарского и кавказского, циркулируют, преимущественно, в горных ландшафтах Алтая, Тянь-Шаня, Кавказа и Закавказья [9, 15]. Целью настоящей работы явилось изучение ареала античного биовара основного подвида *Y. pestis* ssp. *pestis* филогенетической ветви 4.ANT и установления границ и пространственной структуры его мегаочага на территории Горного Алтая.

Материалы и методы

Штаммы *Y. pestis*, культивирование, выделение ДНК. Штаммы *Y. pestis*, использованные в этой работе, получены из Государственной коллекции патогенных бактерий РосНИПЧИ «Микроб». Штаммы выращивали на LB агаре и в LB бульоне (рН 7,2) при 28 °С в течение 24–48 ч. Анализ культурально-морфологических и дифференциально-диагностических признаков проводили в соответствии со стандартными методами лабораторной диагностики чумы. ДНК штаммов выделяли с помощью набора PureLink™ Genomic DNA Mini Kit Invitrogen производства Thermo Fisher Scientific.

Полногеномное секвенирование, поиск SNPs, филогенетический анализ, построение дендрограмм. Получение полногеномных нуклеотидных последовательностей штаммов *Y. pestis* осуществляли с использованием системы Ion PGM (Ion Torrent). Обработку полученных данных и проведение сборки геномов *de novo* выполняли, используя программы Ion Torrent Suit software package 4.2 и Newbler

gsAssembler 2.6. Полученные последовательности рядов собирали в геномы, покрытие которых по геному референсного штамма CO92 (номер доступа в GenBank NC_003143.1) составило около 98,84 % с 60-кратным прочтением. Средняя длина собранного генома составила 4,64 мпн.

Полногеномный SNP анализ и поиск маркерных SNPs проводили с помощью программы Wombac 2.0. Дендрограмму с применением алгоритма Maximum Likelihood строили, используя программу PhyML 3.1 на основе модели НКУ85. Дендрограммы визуализировали, используя программу FigTree 1.4.3. Бутстреп анализ проводили, используя 500 случайных выборок.

Результаты и обсуждение

В географических пределах Горного Алтая энзоотия чумы обеспечивается циркуляцией трех подвидов *Yersinia pestis*: основного подвида – ssp. *pestis* античного биовара (Республики Тыва и Алтай, МНР), алтайского подвида – ssp. *altaica* (Республика Алтай) и улэгейского подвида – ssp. *ulegeica* (МНР). На территории Республики Алтай циркуляция штаммов *Y. pestis* основного подвида античного биовара впервые зарегистрирована в 2012 г. [1]. Штаммы античного биовара высоковирулентны, контакт с ними привел к трем случаям заболевания чумой человека в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2014–2016 гг. Для проведения молекулярной экспертизы случаев этих эпидемиологических осложнений и установления источника инфекции, а также изучения филогении штаммов античного биовара в Горном Алтае проведен развернутый молекулярно-генетический анализ штаммов *Y. pestis*, выделенных на территории Республик Алтай и Тыва, а также на прилегающих районах Монгольской Народной Республики (Баян-Улэгейский аймак). По полученным данным установлено, что штаммы основного подвида с территориями Республик Тыва и Алтай относятся к античному биовару филогенетической ветви 4.ANT [8, 17]. Проведено полногеномное секвенирование восьми штаммов *Y. pestis* основного подвида античного биовара с территории Республики Тыва, выделенных в 1971–2015 гг., 22 штаммов основного подвида античного биовара с территории Республики Алтай, выделенных в 2012–2017 гг., одного штамма *Y. pestis* И-3244 из Баян-Улэгейского аймака в Монголии, выделенного в 1988 г. В анализе также использовались последовательности трех секвенированных геномов штаммов *Y. pestis* алтайского подвида из Горно-Алтайского высокогорного очага, штамма *Y. pestis* MGJZ12 ветви 4.ANT из Баян-Улэгейского аймака в Монголии (NCBI GenBank) и геномы еще семи штаммов из базы данных NCBI GenBank, представляющих основные ветви эволюции возбудителя чумы (табл. 1).

На основе полногеномного анализа 42 штаммов и выявленных 1055 SNPs построена дендрограмма «Maximum Likelihood» с использованием програм-

Таблица 1/Table 1

**Секвенированные штаммы *Y. pestis* с территорий
Республики Тыва, Алтай и Монгольской Народной Республики**
**Sequenced strains of *Y. pestis* from the territories
of the Republic of Tuva, Altai and Mongolian People's Republic**

Номер штам- ма <i>Y. pestis</i>	Место, источник, год выделения, филогенетическая ветвь
Республика Алтай, 4.ANT	
И-1454	Труп длиннохвостого суслика <i>Spermophilus undulatus</i> , 2012
517	Больной, 2014
1530	Алтайский сурок <i>Marmota baibacina</i> , 2014
337	Остатки стола хищных птиц, 2015
338	Алтайский сурок <i>M. baibacina</i> , 2015
349	Блохи <i>Oropsylla silantievi</i> алтайского сурка <i>M. baibacina</i> , 2015 г
157	Больной, 2016
162	Больной, 2016
367	Алтайский сурок <i>M. baibacina</i> , 2016
368	Алтайский сурок <i>M. baibacina</i> , 2016
299	Алтайский сурок <i>M. baibacina</i> , 2016
45	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
44	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
46	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
25	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
37	Костные останки сурка, 2016
133	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
142	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
145	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
848	Суслик длиннохвостый <i>S. undulatus</i> , 2017
174	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2017
175	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2017
18	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2017
257	Степной хорь <i>Mustela eversmanni</i> , 2017
Республика Тыва, 4.ANT	
КМ932	Блохи <i>Citellophylus tesquorum</i> , 1987
М-1944	Сибирский сурок <i>M. sibirica</i> , 2012
633	Блохи <i>Frontopsylla elatoides</i> , 2013
863	Суслик длиннохвостый <i>S. undulatus</i> , 2013
272-276	Суслик длиннохвостый <i>S. undulatus</i> , 2014
2437	Блоха <i>Neopsylla mana</i> , 2014
1636	Блохи <i>C. tesquorum</i> , 2015
209	Суслик длиннохвостый <i>S. undulatus</i> , 2015
Республика Алтай, 0.РЕ4	
И-2998	Монгольская пищуха <i>Ochotona pallasi</i> , 1982
В1313	Блохи <i>Paradoxopsyllus scorodumovi</i> пищухи монгольской <i>O. pallasi</i> , 2014
2751-55	Монгольские пищухи <i>O. pallasi</i> , 2012
Монгольская Народная Республика (Баян-Улэгейский аймак)	
И-3244	Пищуха даурская <i>Ochotona daurica</i> , 1988
NCBI GenBank	
Pestoides A	0.РЕ4
В42003004	Алтайский сурок <i>M. baibacina</i> , Китай 2003, 0.ANT
Antiqua	Больной, Конго, 1965, 1.ANT
Nepal516	Больной, Непал, 1967, 2.ANT
MGJZ29	Блохи <i>O. silantievi</i> , Монголия, 1998, 3.ANT
MGJZ12	Алтайский сурок <i>M. sibirica</i> , Баян-Улэгейский аймак, Монголия, 2002, 4.ANT
KIM10	Больной, Иран/Курдистан, 1968, 2.MED
СО92	Больной, США, 1992, 1.ORI

мы РНУМЛ 3.1 и модели НКУ85 (рис. 1).

Установлено, что в основании ветви 4.ANT находится штамм КМ932, выделенный от блох длиннохвостого суслика в 1987 г. на территории Республики Тыва. Этот штамм является предшественником исследованных нами 30 штаммов ветви 4.ANT. От него отходит ветвь, включающая штамм MGJZ12 из Баян-Улэгейского аймака в Монголии (2002 г., NCBI GenBank) и отдельный кластер, включающий современные штаммы с территории Республик Тыва (2012–2015 гг.) и Алтай (2012–2017 гг.). Подкластер современных тувинских штаммов четко делится на две группы: в первую входят три штамма 2012–2013 гг. (4 уникальных SNPs), а во вторую – четыре тувинских штамма 2014–2015 гг. выделения (2 уникальных SNPs) (табл. 2). Весь подкластер современных тувинских штаммов имеет четыре маркерные SNPs. Второй подкластер делится также на две группы, в первую из которых входят современные штаммы из Республики Алтай (2 уникальные SNPs), а во вторую группу – один штамм И-3244 из Монголии, 1988 г. (4 уникальные SNPs) (табл. 2).

Подчеркнем, что штамм И-3244 из Монголии 1988 г. филогенетически более «молодой» не только по сравнению со штаммом-предшественником КМ932 из Тувинского горного очага 1987 г., но и штаммом MGJZ12 2002 г. из того же Баян-Улэгейского аймака. Причем все штаммы 4.ANT, выделенные в 2012–2017 гг. на территории Республики Алтай, имели одинаковый SNPs тип, включая штаммы 517 (2014), 157 (2016) и 162 (2016), полученные от больных людей. Исключение составили два штамма – 145 (сурок, 2016) и 257 (степной хорь, 2017), имеющие по одной маркерной SNP.

С целью проведения дальнейшей дифференциации 22 штаммов *Y. pestis* основного подвида, выделенных в Республике Алтай в 2012–2017 гг., использован метод мультилокусного анализа варибельного числа тандемных повторов – MLVA по отобранным 15 VNTR локусам, имеющим наибольшее разрешение относительно этих штаммов, M06, M18 (Y3336), M22, M25 (Y0920), M27, M28, M34 (ms62), M43, Y3701, Y3515, N1606, N2117, N2577, N4268 (Y4892), ms09 [19, 21, 23]. В результате установлено, что штамм *Y. pestis* 517, выделенный при эпидемическом осложнении от больного в 2014 г., имеет идентичный VNTR профиль со штаммом 1530, полученным из органов сурка – предполагаемого источника заражения. Помимо этого удалось установить, что два клинических штамма *Y. pestis* 157 и 162, выделенные в 2016 г., и штаммы 367 и 368, полученные от сурков, добытых в этом же году в урочище Ирбисту, где располагалась стоянка животноводов и произошло заражение чумой человека, имеют идентичные VNTR профили, что доказывает их клональное происхождение. Таким образом, идентичность VNTR профилей штаммов *Y. pestis* 517 и 1530 (2014 г.) и штаммов *Y. pestis* 157, 162, 367 и 368 (2016 г.) подтверждает вывод эпидемиологического заключения о заражении чумой людей при промысле больных сурков.

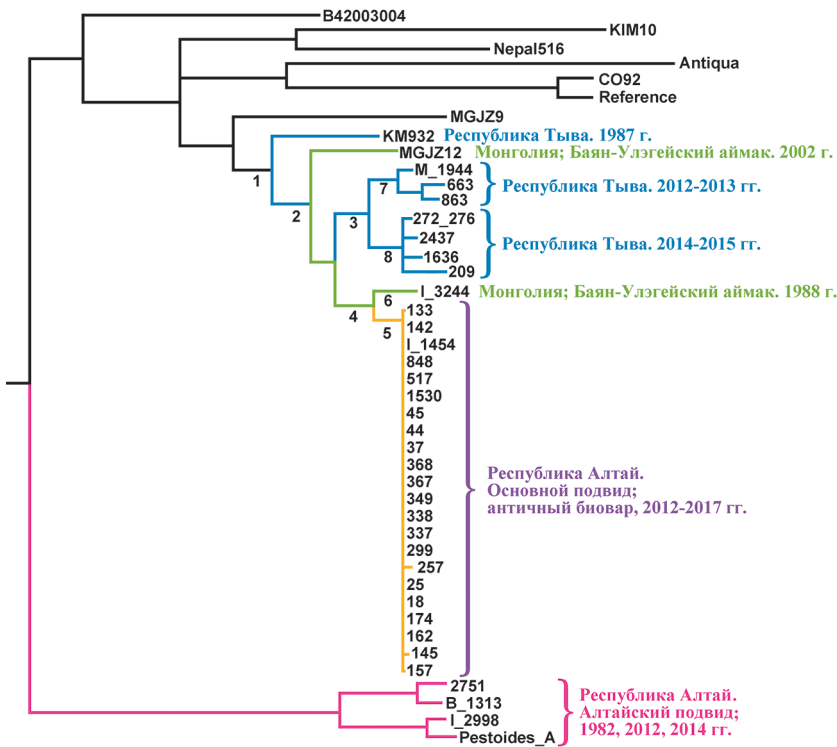


Рис. 1. Сравнительный филогенетический анализ штаммов *Y. pestis* основного подвида античного биовара ветви 4.ANT, выделенных на территории Республик Алтай (2012–2017 гг.) и Тува (1987–2015 гг.). Дендрограмма построена методом Maximum Likelihood в программе PhyML 3.1 по данным полногеномного SNP анализа штаммов на основе 1055 SNPs

Fig. 1. Comparative phylogenetic analysis of *Y. pestis* strains of the main subspecies, antique biovar, phylogenetic line 4.ANT, isolated in the territory of the Republics of Altai (2012–2017) and Tuva (1987–2015). Tree diagram is built applying Maximum Likelihood algorithm, using PhyML 3.1 software based on the data from whole genome SNP analysis of the strain, covering 1055 SNPs

В целом полученные данные филогенетического анализа свидетельствуют о близком генетическом родстве штаммов *Y. pestis*, выделенных на территориях Республик Тува, Алтай и Монгольской Народной Республики (Баян-Улзэгейский аймак), и о единстве очаговой территории Горного Алтая, на которой происходит общая эволюция штаммов ветви 4.ANT (рис. 2). В ходе этого процесса в общем стволе эволюции ветви 4.ANT наблюдается последовательная смена генотипов, получающих распространение с территорий различных очагов Горного Алтая. Эволюция ветви 4.ANT, поочередное преобладание генотипов и флуктуация размеров эпизоотических участков, по-видимому, опосредована изменениями климатических условий и связанных с ними изменений природных биоценозов очагов чумы. В целом следует заключить, что на всей очаговой территории Горного Алтая протекают активные процессы эволюции ветви 4.ANT античного биовара возбудителя чумы и происходит расширение территории циркуляции штаммов этой ветви в современный период.

Полученные результаты генетических исследований также позволяют заключить, что в орографически единой системе Горного Алтая территория природного мегаочага основного подвида *Y. pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT включает высокогорные участки горных хребтов Сайлюгем, Монгольский Алтай, Южно-Чуйский, Северо-Чуйский, Чихачева, Шапшальского, Цаган-Шибету, Западный и Восточный Танну-Ола, а также периметр горного узла Монгун-Тайга. В связи с мозаичностью горного рельефа, как и в высокогорных природных очагах чумы Тянь-Шаня, эпизоотические проявления чумы носят микроочаговый характер [4]. Подчеркнем, что на территории Кош-

Агачского района Республики Алтай в 2012–2017 гг. многочисленные микроочаги основного подвида *Y. pestis* ssp. *pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT впервые обнаружены в высокогорьях хребтов Сайлюгемский, Южно-Чуйский, Северо-Чуйский, Чихачева. Систематическое ежегодное эпизоотологическое обследование высокогорных территорий (более 2500 м н.у.м.) ранее не проводилось. Высокая степень изоляции выявленных в 2012–2017 гг. эпизоотических участков свидетельствует, косвенно, об автономном характере



Рис. 2. Пространственная структура природного мегаочага основного подвида *Y. pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT в Горном Алтае:

Цифрами на карте обозначены районы выявления штаммов: 1 – основного подвида; 2 – основного и алтайского подвидов; 3 – основного и улзэгейского подвидов

Fig. 2. Spatial structure of the natural mega-focus of *Yersinia pestis* main subspecies, antique biovar, phylogenetic line 4.ANT in Altai Mountains. Digits indicate areas of strains' detection:

1 – main subspecies; 2 – main and *altaica* subspecies; 3 – main and *ulegeica* ssp.

Таблица 2

Перечень SNPs, маркерных для штаммов *Y. pestis* основного подвида античного биовара ветви 4.ANT, с территорий Республик Алтай, Тыва и Монгольской Народной Республики

List of SNPs, that are marker ones for the strains of *Yersinia pestis* of the main subspecies, antique biovar, 4.ANT branch, from the territories of the Republics of Altai, Tuva, and Mongolian People's Republic

Позиция SNP от начала генома*	Мутация	Ген, межгенное пространство	Штаммы <i>Y. pestis</i> античного биовара ветви 4.ANT, у которых присутствует мутация
576681	C → T	leuB	Монгольские, тувинские, алтайские (№ 1 на рис. 1)
2046555	C → A	flgE	
2416791	C → T	YPO2148	
2463301	G → A	oppF-YPO2186a	
2809913	C → A	rbsA	
3279062	G → T	YPO2935	
3765150	T → G	eno	
4266465	C → A	YPO3799	
4645860	G → A	atpG	
394234	C → A	purA-YPO0379	
1484392	C → T	dacC	
1996447	C → T	YPO1751a	
3270727	G → A	murQ	
3718023	A → G	YPO3332	
4151377	G → A	malG	
1387707	C → T	YPO1226-YPO1228	Тувинские (№ 3 на рис. 1)
1938023	A → C	YPO1700	
3091698	C → A	YPO2758	
3263892	G → A	purL	
2092484	T → G	yecC	Алтайские и И-3244 (№ 4 на рис. 1)
3693309	G → T	YPO3311	
4339797	G → A	wzzE	
3495476	C → T	acrB-rpmE2	Алтайские (№ 5 на рис. 1)
300402	G → T	terE-tnp	И-3244 (№ 6 на рис. 1)
2506456	T → C	araD	
3658483	G → A	rfluD	
3689067	G → A	YPO3308-YPO3309	
3850025	G → A	valS	
325289	T → A	qor	Тувинские, 1 (№ 7 на рис. 1)
1345125	G → A	YPO1194-YPO1195	
3972331	C → T	gltD	
2774153	G → A	YPO2472	Тувинские, 2 (№ 8 на рис. 1)
3705268	C → A	cybB-YPO3322	

*Указана позиция по геному референтного штамма *Y. pestis* CO92 (номер доступа в NCBI Genbank № NC_003143.1).

проявлений чумы на каждом из них.

Западная часть природного очага основного подвида античного биовара *Y. pestis* ssp. *pestis* ветви 4.ANT расположена на территории Кош-Агачского района Республики Алтай и Баян-Улэгейского аймака Монгольской Народной Республики.

На территории Республики Алтай циркуляция штаммов основного подвида античного биовара *Y. pestis* ssp. *pestis* ветви 4.ANT, в основном, отмечена на высотах 2,1–2,6 тыс. м н.у.м., где доминирующим видом грызунов является серый сурок. В эпизоотический процесс среди серых сурков спорадически вовлекаются длиннохвостые суслики, плоскочерепные полевки, монгольские пищухи и другие фоновые виды грызунов. Всего в 2012–2017 гг. выделили 131 культуру основного подвида античного биовара вет-

ви 4.ANT, большая часть которых (117, 89,3 %) от серого сурка и его эктопаразитов – 55 от зверьков, 45 от блох, 8 от вшей и 9 от клещей, собранных из шерсти. Единичные штаммы выделены от длиннохвостого суслика (3), его блох (6) и вшей (2); от степного хоря (1), от блох с монгольской пищухи (1), от блох из входов нор этого зверька (1). В 2016 г. методом ПЦР от длиннохвостого суслика (остатки стола хищных птиц) выявлена ДНК *Y. pestis* ssp. *pestis*. Зараженные животные обнаружены на 36 эпизоотических участках, расположенных в высокогорьях хребтов Северо-Чуйский (8), Южно-Чуйский (2), Сайлюгемский (14), Чихачева (12) (рис. 3). Штаммы основного подвида античного биовара *Y. pestis* ssp. *pestis* ветви 4.ANT, выделенные в период 2012–2017 гг. в высокогорных районах хребтов Северо-Чуйский, Южно-Чуйский, Сайлюгемский, Чихачёва, в генетическом отношении не отличаются между собой. Отсутствие генетических различий штаммов основного подвида чумного микроба, выделенных в 2012–2017 гг. в высокогорных районах удаленных друг от друга горных хребтов, косвенно подтверждает единый механизм формирования и относительную древность этой части ареала основного подвида античного биовара *Y. pestis* ssp. *pestis* ветви 4.ANT. При этом многократная регистрация циркуляции однородных в генетическом отношении штаммов на одних и тех же участках в течение 3–5 лет однозначно указывает на автономность проявлений чумы на каждом из них.

На территории Баян-Улэгейского аймака Монгольской Народной Республики циркуляция штаммов основного подвида чумного микроба известна с 1988 г. В частности, здесь выявлен штамм *Y. pestis* И-3244, который, на основании наличия в локусе YPO1418 маркерной замены единичного нуклеотида G → A, отнесен к линии 4.ANT [7]. Ранее в схеме мирового генетического разнообразия был представлен только один штамм геноварианта 4.ANT, который выделили на территории Монголии [22]. Штаммы геноварианта 4.ANT выделяют только на западной границе Монголии с Россией, и, следовательно, они являются эндемичными для территории Баян-Улэгейского аймака. В 2017 г. при проведении эпизоотологического обследования территорий, прилегающих к южному макросклону хребта Сайлюгем, выделено восемь культур возбудителя чумы основного подвида, в том числе семь – от сурков, одна – от длиннохвостого суслика. Специфические антитела к чумному микробу обнаружены у 25,6 % серых сурков, у 18,0 % длиннохвостых сусликов, у 6,2 % монгольских пищух [5]. В восточной части природного очага на территории Республики Тыва циркуляция штаммов основного подвида чумного микроба зарегистрирована в горных и высокогорных ландшафтах, где доминирующим видом грызунов является длиннохвостый суслик. Эпизоотические проявления чумы отмечены в широком высотном диапазоне от 1500 м (урочище Деспен-Бельдыр) до 2500 м н.у.м. (урочище Ак-Хем). В 1964–2016 гг. здесь изолирована 1691 культура основного подвида чумного микро-

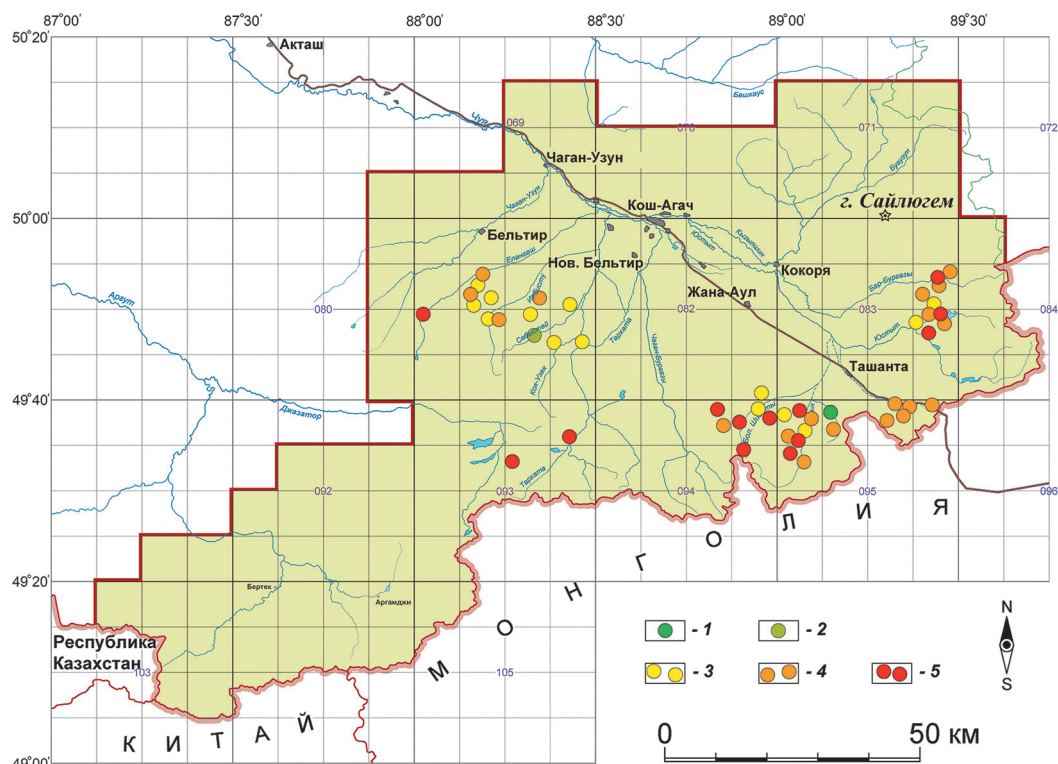


Рис. 3. Расположение участков выявления основного подвида античного биовара *Y. pestis ssp. pestis* ветви 4.ANT на территории Кош-Агачского района Республики Алтай в 2012–2017 гг.:

Годы регистрации: 1 – 2012 г.; 2 – 2014 г.; 3 – 2015 г.; 4 – 2016 г.; 5 – 2017 г.

Fig 3. Location of the regions where *Y. pestis* main subspecies, antique biovar, 4. ANT branch are detected in the territory of Kosh-Agach district of the Republic of Altai in 2012–2017:

Years of registration: 1 – 2012; 2 – 2014; 3 – 2015; 4 – 2016; 5 – 2017

ба. Причем от длиннохвостого суслика и его эктопаразитов получено 94,5 % всех культур возбудителя чумы. Заражения тарбагана (1984 и 2012 гг.), равно как и других видов грызунов, носят здесь спорадический характер. Автономная циркуляция основного подвида чумного микроба отмечена в 11 мезоочагах, на территории которых установлены многочисленные локальные эпизоотические участки.

Сопряженность природных очагов основного подвида *Y. pestis ssp. pestis* античного биовара ветви 4.ANT и алтайского подвида – *ssp. altaica* на территории Республики Алтай. Как следует из дендрограммы (рис. 1), штаммы античного биовара ветви 4.ANT и неосновного алтайского подвида филогенетически удалены друг от друга. Они отличаются по вирулентности и эпидемической значимости. Для их дифференциации разработаны эффективные способы их разделения методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентным учетом результатов в реальном времени, а также методом VNTR [1, 13]. Выполненный анализ пространственного распределения штаммов античного биовара ветви 4.ANT и неосновного, алтайского подвида на территории Кош-Агачского района Республики Алтай косвенно указывает на наличие здесь их сопряженных очагов.

Природный очаг неосновного, алтайского подвида чумного микроба (*ssp. Altaica*) расположен в отрогах хребтов Северо-Чуйский, Южно-Чуй-

ский, Курайский, Сайлюгемский на высотах 2,0–1,7 тыс. м н.у.м. Постоянная циркуляция штаммов алтайского подвида чумного микроба отмечена в горных ландшафтах, где доминирующим видом среди мелких млекопитающих является монгольская пищуха; видом субдоминантом – длиннохвостый суслик. В периоды глубоких депрессий численности монгольской пищухи выделение штаммов алтайского подвида, как правило, прекращалось. В 1961–2017 гг. в очаге из полевого материала выделено 2419 культур неосновного подвида *Y. pestis ssp. altaica*. При этом от монгольских пищух и их эктопаразитов изолировано 2037 культур чумного микроба алтайского подвида, что составляет 84,2 % от общего их количества. Вовлечение в эпизоотический процесс, обусловленный неосновным подвидом *Y. pestis ssp. altaica* чумного микроба других видов грызунов и зайцеобразных носит случайный характер. В частности, в 1961–2017 гг. число выделенных штаммов *Y. pestis ssp. altaica* составило: от серого сурика и снятых с него блох вида *Oropsylla silantievi* – 7 (0,3 %); от длиннохвостого суслика и его эктопаразитов – 75 (3,1); от даурской пищух – 171 (7,1), от плоскочерепной полевки – 97 (4,0). Зараженные животные выявлены на территории 43 эпизоотических участков, которые характеризуются стойким характером эпизоотических проявлений.

На южных склонах Сайлюгемского хребта и в отрогах хребта Монгольский Алтай (Баян-Улэгейский

аймак МНР) возможно наличие сопряженных природных очагов основного подвида античного биовара *Y. pestis* ветви 4.ANT и неосновного подвида *Y. pestis* ssp. *ulegeica*. Штаммы улегейского подвида встречаются только в Монголии, где они циркулируют на территории нескольких аймаков, включая Баян-Улэгейский. В 1974 г. здесь выявлен штамм *Y. pestis*. И-2422, относящийся к ssp. *ulegeica*, что доказано биохимическими особенностями этого штамма, полногеномным секвенированием и наличием маркерных SNPs. Как и на территории Республики Алтай, штаммы основного подвида античного биовара *Y. pestis* ветви 4.ANT циркулируют, в основном, в горных и высокогорных ландшафтах (до 2500 м н.у.м.), в которых доминирующим видом грызунов является серый сурок; штаммы неосновного подвида *Y. pestis* ssp. *ulegeica* – на территориях, расположенных на высотах менее 2100–1500 м н.у.м., где среди мелких млекопитающих наиболее широко распространенными видами являются монгольская пищуха и длиннохвостый суслик. Наличие сопряженных природных очагов штаммов основного подвида античного биовара *Y. pestis* ветви 4.ANT и неосновных подвидов (алтайского *Y. pestis* ssp. *altaica* и улегейского *Y. pestis* ssp. *ulegeica*) в разных высотных поясах горных систем Горного Алтая обеспечивает, в целом, наблюдаемую полигостальность и поливекторность эпизоотических проявлений.

В заключение отметим, что в Горном Алтае, в границах ареала основного подвида античного биовара *Y. pestis* ветви 4.ANT, эпизоотические проявления приурочены к высокогорным и горным ландшафтам Республик Алтай и Тыва, Баян-Улэгейского аймака Монгольской Народной Республики. Причем данные филогенетического анализа подтверждают близкое генетическое родство штаммов *Y. pestis*, выделенных на рассматриваемой очаговой территории Горного Алтая, где в течение длительного времени происходила совместная эволюция штаммов ветви 4.ANT. Все это в целом подтверждает общий механизм формирования и относительную древность ареала основного подвида античного биовара *Y. pestis* ssp. *pestis* ветви 4.ANT, в том числе и на территориях Республики Алтай.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

1. Балахонов С.В., Афанасьев М.В., Шестопалов М.Ю., Остяк А.С., Витязева С.А., Балахонов С.В., Афанасьев М.В., Шестопалов М.Ю., Остяк А.С., Витязева С.А., Корзун В.М., Вержуцкий Д.Б., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Денисов А.В., Ивженко Н.И., Рождественский Е.Н., Висков Е.Н., Фомина Л.А. Первый случай выделения *Yersinia pestis* subsp. *pestis* в Алтайском горном природном очаге чумы. Сообщение 1. Микробиологическая характеристика, молекулярно-генетическая и масс-спектрометрическая идентификация изолята. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; 1:60–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-1-60-65.
2. Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Носов Н.Ю., Куклева Л.М., Никифоров К.А., Оглодин Е.Г., Кутырев В.В. Совершенствование подвидовой классификации *Yersinia pestis* на основе данных полногеномного секвенирования штаммов из России и сопредельных государств. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 4:58–64. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-58-64.

3. Ерошенко Г.А., Одинокоев Г.Н., Куклева Л.М., Павлова А.И., Краснов Я.М., Шавина Н.Ю., Гусева Н.П., Виноградова Н.А., Кутырев В.В. Стандартный алгоритм молекулярного типирования штаммов *Yersinia pestis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 3:25–35.
4. Иофф И.Г., Наумов Н.П., Фолитарек С.С., Абрамов Ф.И. Высокогорный природный очаг чумы в Киргизии. В кн.: Природная очаговость трансмиссивных болезней в Казахстане. Алма-Ата; 1951. С. 173–324.
5. Корзун В.М., Балахонов С.В., Денисов А.В., Ярыгина М.Б., Рождественский Е.Н., Абибулаев Д.Э., Шефер В.В., Косилко С.А., Отгонбаяр Д., Байгалмаа М., Оргилбаяр Л., Уржих Ч., Тоголдор Н., Махбал А., Дауренбек Х., Цогбадрах Н., Церенноров Л., Ганболд Х. Монгольская часть трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы в 2017 г. Сообщение 1. Эпизоотическая ситуация. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 1:79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-79-84.
6. Куклева Л.М., Ерошенко Г.А., Куклев В.Е., Шавина Н.Ю., Краснов Я.М., Гусева Н.П., Кутырев В.В. Изучение вариативности нуклеотидной последовательности генов *rha* локуса у штаммов *Yersinia pestis* основного и неосновных подвидов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2008; 2:23–7.
7. Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Одинокоев Г.Н., Оглодин Е.Г., Носов Н.Ю., Виноградова Н.А., Гусева Н.П., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Анализ разнообразия и определения генотипов штаммов возбудителя чумы из очагов Монголии. *Генетика*. 2015; 51(3):298–305. DOI: 10.7868/S0016675815010063.
8. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Шарова И.Н., Мищенко А.И., Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Михайлов Е.П., Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Куклева Л.М., Черкасов А.В., Оглодин Е.Г., Куклев В.Е., Одинокоев Г.Н., Щербакова С.А., Балахонов С.В., Афанасьев М.В., Витязева С.А., Шестопалов М.Ю., Климов В.Т. Заболевание человека чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2014 г. Сообщение 2. Особенности лабораторной диагностики и молекулярно-генетические характеристики выделенных штаммов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014; 4:43–51. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-43-51.
9. Кутырев В.В., Попова А.Ю., редакторы. Кадастр эпизоотических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 гг.). Саратов: ООО «Амрирт», 2016. 248 с.
10. Кутырев В.В., Попов Н.В., Ерошенко Г.А., Караваева Т.Б. Совершенствование типизации природных очагов чумы на основе эколого-генетического анализа *Yersinia pestis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 5:107–111.
11. Кутырев В.В., Проценко О.А. Классификация и молекулярно-генетические исследования *Yersinia pestis*. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1998; 1:11–22.
12. Литвин В.Ю., Коренберг Э.И. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века. *Паразитология*. 1999; 33(3):179–91.
13. Никифоров К.А., Оглодин Е.Г., Куклева Л.М., Носов Н.Ю., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Способ подвидовой дифференциации штаммов возбудителя чумы методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентным учетом результатов в режиме реального времени. Патент РФ № 2621869, опубл. 07.06.2017. Бюл. № 16.
14. Носов Н.Ю., Оглодин Е.Г., Краснов Я.М., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Филогенетический анализ штаммов *Yersinia pestis* средневекового биовара из природных очагов чумы Российской Федерации и сопредельных стран. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 2:75–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-75-78.
15. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2004. 192 с.
16. Павлова А.И., Ерошенко Г.А., Одинокоев Г.Н., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Краснов Я.М., Кутырев В.В. Анализ генетической изменчивости штаммов *Yersinia pestis* средневекового биовара из природных очагов чумы России и Монголии. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 4:49–53.
17. Попова А.Ю., Кутырев В.В., Балахонов С.В., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Щуцинов Л.В., Попов Н.В., Косилко С.А., Дубровина В.И., Корзун В.М., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Денисов А.В., Рождественский Е.Н., Бугоркова С.А., Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Топорков В.П., Слудский А.А., Раздорский А.С., Матросов А.Н., Поршаков А.М., Лопатин А.А., Щербакова С.А. Координация мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2016 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 4:5–10. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-4-5-10.
18. Попов Н.В., Слудский А.А., Попов Ю.А., Булгакова Е.Г., Удовиков А.И., Князева Т.В., Куклев В.В., Кутырев В.В.

Совершенствование принципов типизации природных очагов чумы на территории России и других стран СНГ. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2005; 2:32–5.

19. Ященко Ю.И., Осина Н.А. Способ генетического типирования штаммов *Yersinia pestis* и *Yersinia pseudotuberculosis* на основе анализа 13 VNTR локусов в мультиплексной ПЦП реакции. Патент РФ № 2644236 С1, опублик. 08.02.2018. Бюл. № 4

20. Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. Biochemical and genetic peculiarities and the phylogenetic relationship of the non-main subspecies in the general scheme of the plague agent evolution. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954(1):45–51. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7-6.

21. Klevytska A.M., Price L.B., Schupp J.M., Schupp J.M., Worsham P.L., Wong J., Keim P. Identification and characterization of variable-number tandem repeats in the *Yersinia pestis* genome. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39:3179–85.

22. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Weinert L.A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu M., Wang X., Zhou D., Qi Z., Du Z., Wu H., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang R. Historical variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(2):577–82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.

23. Li Y., Cui Y., Cui B., Yan Y., Yang X., Wang H., Qi Z., Zhang Q., Xiao X., Guo Z., Ma C., Wang J., Song Y., Yang R. Features of Variable Number of Tandem Repeats in *Yersinia pestis* and the Development of a Hierarchical Genotyping Scheme. *PLoS ONE.* 2013; 8(6):e66567. DOI: 10.1371/journal.pone.0066567.

References

1. Balakhonov S.V., Afanas'ev M.V., Shestopalov M.Yu., Ostyak A.S., Vityazeva S.A., Korzun V.M., Verzhitsky D.B., Mikhailov E.P., Mishchenko A.I., Denisov A.V., Ivzhenko N.I., Rozhdestvensky E.N., Viskov E.N., Fomina L.A. [The first case of *Yersinia pestis* subsp. *pestis* isolation in the territory of Altai Mountain natural plague focus. Communication 1. Microbiological characteristics, molecular-genetic and mass-spectrometric identification of the isolate]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; 1:60–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-1-60-65.

2. Eroshenko G.A., Krasnov Ya.M., Nosov N.Yu., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Oglodin E.G., Kutyrev V.V. [Updating of intra-specific *Yersinia pestis* classification, based on the results of whole-genome sequencing of the strains from the Russian Federation and the neighboring states]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; 4:58–64. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-58-64.

3. Eroshenko G.A., Odinokov G.N., Kukleva L.M., Pavlova A.I., Krasnov Ya. M., Shavina N.Yu., Guseva N.P., Vinogradova N.A., Kutyrev V.V. [Standard algorithm of molecular typing of *Yersinia pestis* strains]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2012; 3:25–35.

4. Ioff I.G., Naumov N.P., Folitarek S.S., Abramov F.I. [High-mountain natural plague focus in Kirgizia]. In: [Natural focality of vector-borne diseases in Kazakhstan]. Alma-Ata, 1951. P. 173–324.

5. Korzun V.M., Balakhonov S.V., Denisov A.V., Yarygina M.B., Rozhdestvensky E.N., Abibulaev D.E., Shefer V.V., Kosilko S.A., Otgonbayar D., Baigalmaa M., Orgilbayar L., Urzhikh Ch., Togoldor N., Makhbal A., Daurenbek H., Tsogbadrakh N., Tserennorov D., Ganbold Kh. [Mongolian part of the transboundary *Sailugem* natural plague focus in 2017. Communication 1. Epizootic condition]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 1:79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-1-79-84.

6. Kukleva L.M., Eroshenko G.A., Kuklev V.E., Shavina N.Yu., Krasnov Ya.M., Guseva N.P., Kutyrev V.V. [Studies of nucleotide sequence variability of *rha* locus genes in *Yersinia pestis* of the main and non-main subspecies]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2008; 2:23–7.

7. Kukleva L.M., Shavina N.Yu., Odinokov G.N., Oglodin E.G., Nosov N.Yu., Vinogradova N.A., Guseva N.P., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. [Analysis of diversity and definitions of genovariants of plague agent strains from the foci of Mongolia]. *Genetika*. 2015; 51(3):298–305. DOI: 10.7868/S0016675815010063.

8. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Pakschina N.D., Sharova I.N., Mishchenko A.I., Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Mikhailov E.P., Eroshenko G.A., Krasnov Ya.M., Kukleva L.M., Cherkasov A.V., Oglodin E.G., Kuklev V.E., Odinokov G.N., Shcherbakova S.A., Balakhonov S.V., Afanas'ev M.V., Vityazeva S.A., Shestopalov M.Yu., Klimov V.T. [Infection of an individual with plague in the Gorno-Altai high-mountain natural focus in 2014. Communication 2. Peculiarities of laboratory diagnostics and molecular-genetic characterization of the isolated strains]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2014; 4:43–51. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-43-51.

9. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., editors. [Cadastre of Epidemic

and Epizootic Manifestations of Plague in the Territory of the Russian Federation and Former Soviet Union (from 1876 to 2016)]. Saratov: "Amirit" Ltd.; 2016. 248 p.

10. Kutyrev V.V., Popov N.V., Eroshenko G.A., Karavaeva T.B. [Improvement of typification of natural plague foci based on ecological-genetic analysis of *Yersinia pestis*]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2013; 5: 107–111.

12. Litvin V.Yu., Korenberg E.I. [Natural focality of diseases: development of the concept towards the end of the century]. *Parazitologiya*. 1999; 33(3):179–91.

13. Nikiforov K.A., Oglodin E.G., Kukleva L.M., Nosov N.Yu., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. [Method for subspecies differentiation of plague agent strains using polymerase chain reaction with real-time hybridization-fluorescent registration of results]. RF Patent No 2621869, published June 07, 2017.

14. Nosov N.Yu., Oglodin E.G., Krasnov Ya.M., Kukleva L.M., Shavina N.Yu., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. [Phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* strains of medieval biovar from natural plague foci of the Russian Federation and bordering countries]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 2:75–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-75-78.

15. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian-Sea Region, Central Asia, and Siberia]. M.: "Meditsina", 2004. 192 p.

16. Pavlova A.I., Eroshenko G.A., Odinokov G.N., Koukleva L.M., Shavina N.Yu., Krasnov Ya.M., Kutyrev V.V. [Analysis of genetic variability of *Yersinia pestis* strains (medieval biovar) isolated in natural plague foci of the Russian Federation and Mongolia]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2012; 4:49–53.

17. A.Yu. Popova, V.V. Kutyrev, E.B. Ezhlova, Yu.V. Demina, N.D. Pakschina, L.V. Shchuchinov, S.V. Balakhonov, S.A. Kosilko, V.I. Dubrovina, E.P. Mikhailov, A.I. Mishchenko, S.A. Bugorkova, G.A. Eroshenko, Ya.M. Krasnov, S.A. Shcherbakova, V.P. Toporkov, N.V. Popov, A.A. Sludsky, A.S. Razdorsky, A.A. Lopatin, A.N. Matrosov, A.M. Porshakov [Coordination of measures of plague control institutions, aimed at rehabilitation and sanitation of Gorno-Altai high-mountain natural plague focus in 2016]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 4:5–10. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-4-5-10.

18. Popov N.V., Sloodsky A.A., Popov Yu.A., Boolgakova E.G., Udovikov A.I., Knyazeva T.V., Kouklev E.V., Kutyrev V.V. [Improving the principles of typifying the natural plague foci in the territories of Russia and other CIS countries]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2005; 2:32–35.

19. Yashechkin Yu.I., Osina N.A. [Method for genetic typing of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* strains based on 13 VNTR loci analysis in multiplex PCR assay]. RF Patent No 2644236 C1, published February 08, 2018.

20. Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. Biochemical and genetic peculiarities and the phylogenetic relationship of the non-main subspecies in the general scheme of the plague agent evolution. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954(1):45–51. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7-6.

21. Klevytska A.M., Price L.B., Schupp J.M., Schupp J.M., Worsham P.L., Wong J., Keim P. Identification and characterization of variable-number tandem repeats in the *Yersinia pestis* genome. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39:3179–85.

22. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Weinert L.A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu M., Wang X., Zhou D., Qi Z., Du Z., Wu H., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang R. Historical variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(2):577–82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.

23. Li Y., Cui Y., Cui B., Yan Y., Yang X., Wang H., Qi Z., Zhang Q., Xiao X., Guo Z., Ma C., Wang J., Song Y., Yang R. Features of Variable Number of Tandem Repeats in *Yersinia pestis* and the Development of a Hierarchical Genotyping Scheme. *PLoS ONE.* 2013; 8(6):e66567. DOI: 10.1371/journal.pone.0066567.

Authors:

Eroshenko G.A., Popov N.V., Krasnov Ya.M., Nikiforov K.A., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Об авторах:

Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Краснов Я.М., Никифоров К.А., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Поступила 09.04.18.

Отправлена на доработку 16.04.18.

Принята к публ. 11.05.18.