

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЛЛЕКЦИОННЫХ ШТАММОВ ЧУМНОГО МИКРОБА ИЗ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ЧУМЫ КАЗАХСТАНА

Мека-Меченко Т.В. ¹,
Избанова У.А. ¹,
Абдел З.Ж. ¹,
Накисбеков Н.О. ²,
Лухнова Л.Ю. ¹,
Байтурсын Б. ¹,
Далибаев Ж.С. ¹,
Умарова С.К. ¹

¹ Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева (050054, г. Алматы, ул. Жахангер, 14, Казахстан)

² Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова (050000, г. Алматы ул. Толе Би, 94, Казахстан)

Автор, ответственный за переписку:
Мека-Меченко Татьяна Владимировна,
e-mail: tmekamechenko@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. При эпидемиологическом и эпизоотологическом мониторинге природных очагов чумы необходим комплексный подход решения проблем с учётом фенотипической и генетической вариабельности *Y. pestis* и районирования природных очагов чумы. Внедрение новой молекулярно-генетической методологии, направленной на изучение геномного полиморфизма возбудителя чумы, обеспечивает получение достоверных результатов для дифференциации не только групп, но и отдельных штаммов.

Цель исследования. Определение генотипов чумного микроба из разных автономных очагов Республики Казахстан.

Материалы и методы. Изучены 105 штаммов *Y. pestis*, выделенных из различных природных очагов чумы Казахстана в 1951–2015 гг. Фенотипические свойства штаммов изучены стандартными микробиологическими методами. Применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) на выявление фрагментов генов *cafI*, *pst* и *YPO2088*. MLVA-анализ (multilocus variable number tandem repeat (VNTR) analysis) проводили по 25 VNTR-локусам.

Результаты. Предварительно изучены фенотипические характеристики штаммов и проведено тестирование штаммов чумного микроба на специфичность с помощью тест-системы «Pest-Quest» (Казахстан). Исследование методом ПЦР подтвердило видоспецифическую принадлежность штаммов *Y. pestis*. Выявлено разнообразие штаммов при типичных фенотипических характеристиках. Методом MLVA-анализа по 25 ключевым локусам установлено, что исследуемые штаммы чумного микроба филогенетически наиболее близки к представителям биовара *Mediaevalis*. Получено филогенетическое дерево изученных штаммов. Установлено, что на территории Казахстана циркулируют 9 генотипов, и выявлено их распределение по определённым природным очагам чумы.

Заключение. Полученная кластеризация свидетельствует о связи групп штаммов, полученных на дендрограмме методом MLVA25, с территориями определённых природных очагов чумы.

Ключевые слова: генотипирование, штаммы, *Y. pestis*, генотипы

Статья поступила: 16.05.2022

Статья принята: 14.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Мека-Меченко Т.В., Избанова У.А., Абдел З.Ж., Накисбеков Н.О., Лухнова Л.Ю., Байтурсын Б., Далибаев Ж.С., Умарова С.К. Генотипические свойства коллекционных штаммов чумного микроба из природных очагов чумы Казахстана. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 111-118. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.11

GENOTYPIC PROPERTIES OF COLLECTION PLAGUE MICROBES STRAINS FROM THE NATURAL PLAGUE FOCI OF KAZAKHSTAN

Meka-Mechenko T.V.¹,
Izbanova U.A.¹,
Abdel Z.Zh.¹,
Nakisbekov N.O.²,
Lukhnova L.Yu.¹,
Baitursyn B.¹,
Dalibayev Zh.S.¹,
Umarova S.K.¹

¹ M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections (Zhakhanger str. 14, Almaty 050054, Kazakhstan)

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Tole bi str. 94, Almaty 050012, Kazakhstan)

Corresponding author:

Tatyana V. Meka-Mechenko,
e-mail: tmekamechenko@gmail.com

ABSTRACT

Background. Epidemiological and epizootological monitoring of natural plague foci requires an integrated approach to solving problems, taking into account the phenotypic and genetic variability of *Y. pestis* and zoning of natural plague foci. The introduction of a new molecular genetic methodology aimed at studying the genomic polymorphism of the plague pathogen provides reliable results for the differentiation of not only groups, but also individual strains.

The aim. To determine the genotypes of the plague microbe from different autonomous foci of the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods. 105 strains of *Y. pestis* isolated from various natural plague foci of Kazakhstan in 1951–2015 were studied. The phenotypic properties of the strains were studied using standard microbiological methods. A polymerase chain reaction (PCR) was used to detect fragments of the *cafI*, *pst* and *YPO2088* genes. Multilocus variable number tandem repeat (VNTR) analysis (MLVA) was performed for 25 VNTR loci.

Results. The phenotypic properties of the strains were preliminarily studied and the strains of the plague microbe were tested for specificity using the Pest-Quest test system (Kazakhstan). The PCR study confirmed the species-specific affiliation of *Y. pestis* strains. A variety of strains with typical phenotypic characteristics was revealed. MLVA for 25 key loci (MLVA25) revealed that the studied strains of the plague microbe are phylogenetically closest to the *Mediaevalis* biovar representatives. A phylogenetic tree of the studied strains has been obtained. It was found that 9 genotypes circulate on the territory of Kazakhstan, and their distribution in certain natural plague foci was determined.

Conclusions. The resulting clustering indicates the relationship between the strain groups obtained on the dendrogram by the MLVA25 method and the territories of certain natural plague foci.

Key words: genotyping, strains, *Y. pestis*, genotypes

Received: 16.05.2022

Accepted: 14.12.2022

Published: 29.12.2022

For citation: Meka-Mechenko T.V., Izbanova U.A., Abdel Z.Zh., Nakisbekov N.O., Lukhnova L.Yu., Baitursyn B., Dalibayev Zh.S., Umarova S.K. Genotypic properties of collection plague microbes strains from the natural plague foci of Kazakhstan. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 111-118. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.11

Фенотипическая дифференциация отдельных штаммов *Yersinia pestis* затруднена ввиду низкой степени внутривидового разнообразия отдельных штаммов этого патогена. Это связано и с относительно недавним происхождением *Y. pestis* [1]. При различных условиях культивирования обнаруживается разная степень экспрессии отдельных генов, что затрудняет сравнительный анализ полученных результатов [2]. Серо- и фаготипирование широко применяется для многих грамотрицательных бактерий, но особое строение липополисахарида чумного микроба не позволяет использовать эти методы [3, 4].

В каждом природном очаге чумы циркулирует свой вариант возбудителя чумы, наследственные свойства которого формируются и изменяются в организме носителя. Для *Y. pestis* в настоящее время характерна полиморфность, свидетельствующая об эволюции различных географических групп возбудителя и накоплении разнообразия генотипических и фенотипических свойств. Отличительные особенности популяций штаммов позволяют дифференцировать их филогенетически по регионам и очагам [5–8].

Постоянно происходит изменение генома *Y. pestis*, которое первоначально происходило из-за его увеличения в связи с горизонтальным переносом генов: плазмид и хромосомных генов [9, 10].

Фенотипическая и генетическая изменчивость, характерная для штаммов чумного микроба из одного природного очага, описана в литературе, включая варибельность плазмидного профиля [11].

На данный момент выявлено более 430 MLVA25-типов (multilocus variable number tandem repeat (VNTR) analysis for 25 key loci)) *Y. pestis*: установлено, что на территориях стран СНГ и Монголии циркулируют как минимум 352 MLVA25-типа; определено распределение MLVA25-типов *Y. pestis* по отдельным природным очагам чумы. MLVA25-кластеры/подкластеры, включающие близкие генотипы, соответствуют определённым природным очагам [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить генотипы чумного микроба из разных автономных очагов Республики Казахстан **для определения** закономерностей территориального распределения геновариантов патогенов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения на генном уровне штаммов чумного микроба выделяли ДНК с использованием коммерческих наборов EasyPure Bacteria Genomic DNA Kit (TransGen Biotech, Китай) и набора QIAamp (Qiagen, Германия), согласно инструкции производителей. Для проведения тестирования штаммов чумного микроба была использована тест-система «PEST-QUEST» (Казахстан) для диагностики чумы в полимеразной цепной реак-

ции, состоящая из набора праймеров, которые выявляют фрагменты генов *cafI*, *pst* и *YPO2088*.

MLVA проводили по 25 VNTR-локусам по методу P. Le Flèche и соавт. [12]. Полученные в ходе исследования 25 MLVA-локусов генетические профили были обработаны при помощи программного обеспечения Ridom MLVA Compare (Ridom GmbH, Германия). Кластерный анализ осуществлялся методом попарного невзвешенного кластрирования с арифметическим усреднением (UPGMA, unweighted pair-group method using arithmetic averages). Анализ приуроченности кластеров к определённым территориям, объектам и срокам изоляции штаммов проводили с использованием программы ArcGIS 9.1 (ESRI, США).

Для изучения генотипических и фенотипических свойств были отобраны 105 штаммов *Y. pestis*, выделенных из различных природных очагов чумы Казахстана в 1951–2015 гг. В качестве контрольных штаммов использованы вакцинный штамм чумного микроба *Y. pestis* EV НИИЭГ и *Y. pseudotuberculosis* 2841, *Y. pestis* 69-Д, *Y. pestis* 68-III.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено тестирование штаммов чумного микроба с помощью тест-системы «Pest-Quest» (Казахстан) на специфичность. Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) подтвердило видоспецифическую принадлежность штаммов *Y. pestis* (рис. 1).

При ПЦР-анализе установлено, что 88 изолятов имеют все три целевых гена, типичных для *Y. pestis*. 16 изолятов не имели ампликона, соответствующего гену *pst*, что может указывать на отсутствие у них плазмиды *pPCP1*. Один изолят не имел ампликона, соответствующего гену *cafI*, что может говорить об отсутствии у него плазмиды *pMT1*. 11 изолятов имели ампликоны, соответствующие хромосомному гену *YPO-2088*, тогда как ампликоны плазмидных генов и, вероятно, сами плазмиды у них отсутствовали.

При эпидемиологическом и эпизоотологическом мониторинге природных очагов чумы необходим комплексный подход решения проблем с учётом фенотипической и генетической варибельности *Y. pestis* и районирования природных очагов чумы.

Проведена предварительная амплификация контрольных образцов с целью оптимизации всех этапов проведения MLVA-типирования методом ПЦР с последующей детекцией результатов амплификации методом электрофореза в 2%-м агарозном геле. Использованы 25 варибельных локусов: ms01, ms04, ms05, ms06, ms07, ms09, ms15, ms20, ms21, ms35, ms38, ms40, ms41, ms44, ms45, ms46, ms51, ms54, ms56, ms62, ms69, ms70, ms71, ms73, ms74. Прямые и обратные праймеры для данных локусов были синтезированы согласно С. Pourcel и соавт. [13] и материалам интернет-ресурса MLVAnet Support Site (<https://mlva.u-psud.fr/MLVAnet>). Олигонуклеотидные праймеры, использованные в данном исследовании для проведения MLVA-анализа, были синтезированы на ДНК-синтезаторе ASM-800 (ООО «БИОССЕТ», Россия).

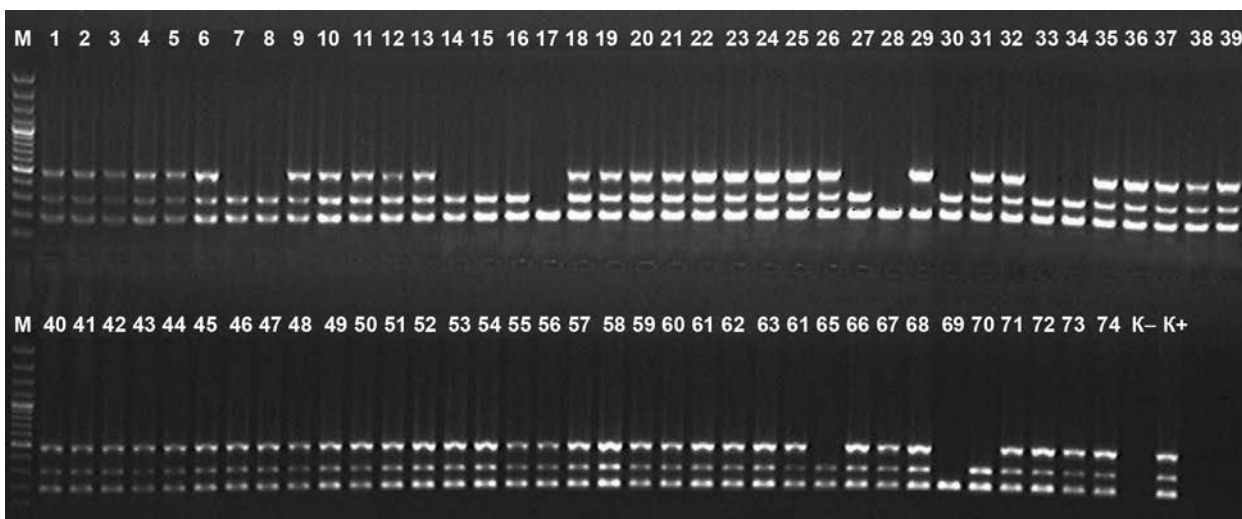


РИС. 1.
Видоспецифическая принадлежность изученных штаммов *Y. pestis*: «М» – молекулярный маркер; 1–74 – штаммы *Y. pestis*, «К+» – положительный контроль; «К-» – отрицательный контроль

FIG. 1.
Species-specific affiliation of the studied *Y. pestis* strains: «M» – molecular marker; 1–74 *Y. pestis* strains, «K+» – positive control; «K-» – negative control

Оценку соответствия размеров полученных ПЦР-фрагментов числу содержащихся в них повторов проводили согласно опубликованным данным [13]. Генотип каждого штамма отображали как числовой код, где каждая цифра соответствует числу копий соответствующего тандемного повтора в варибельном локусе (рис. 2).

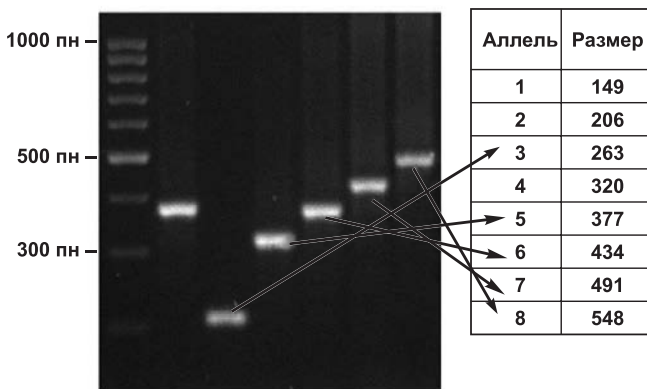


РИС. 2.
Перевод экспериментальных данных в цифровой код

FIG. 2.
Conversion of experimental data into a digital code

Оценку дискриминирующей способности MIRU (mycobacterial interspersed repetitive unit) VNTR-анализа и аллельного разнообразия проводили на основании индекса Хантера – Гастона (HGI, Hunter – Gaston index).

Филогенетический анализ с последующей визуализацией полученных данных, а также идентификацию штаммов и генетических семейств проводили при помощи онлайн-базы данных MLVA Bank, содержащей генетические профили микроорганизмов, идентифицированных в различных странах мира.

Кластерный анализ с построением дерева филогенетического родства проводили с использованием критерия UPGMA. Образцы были генотипированы по 25 MLVA-локусам. Значения HGI для всех локусов заметно отличались друг от друга. Наибольший индекс разнообразия в данном исследовании был отмечен для локусов ms07, ms09, ms46, ms56, ms70. Локус ms15 оказался абсолютно не варибельным для данной выборки.

Полученные в ходе исследования 25 MLVA-локусов генетические профили были обработаны при помощи программного обеспечения Ridom MLVA Compare (Ridom GmbH, Германия). По результатам анализа профилей изолятов было построено филогенетическое дерево с использованием метода UPGMA (рис. 3). Кластерный анализ осуществлялся методом UPGMA.

Установлено, что все исследуемые изоляты чумного микроба являются представителями биовара *Mediaevalis*. Три образца имеют генетические профили, сходные с профилями *Yersinia pseudotuberculosis*.

В результате исследования была построена дендрограмма, отображающая степень филогенетического родства штаммов (рис. 4).

На территории Казахстана циркулируют 9 генотипов чумного микроба. Выделяются два крупных кластера: А (штаммы псевдотуберкулёза) и В (две ветви). Первая ветвь (В1) состоит из двух групп: группа В1-1 – 6 изолятов из Таласского горного очага чумы и *Y. pestis* EV НИИЭГ; группа В1-2 – 9 штаммов из Сарыджазского, Прибалхашского и Урало-Эмбенского очагов. Вторая ветвь (ВII) представлена 90 штаммами, которые образуют две группы. Группа ВII-1 сформирована 14 штаммами из Мангышлакского, Волго-Уральского песчаного, Волго-Уральского степного и штаммом из Устьюртского очага. Группу ВII-2 образуют две подгруппы – ВII-2-1 и ВII-2-2. Приведённая кластеризация свидетельствует о приуроченности сформированных на дендрограмме

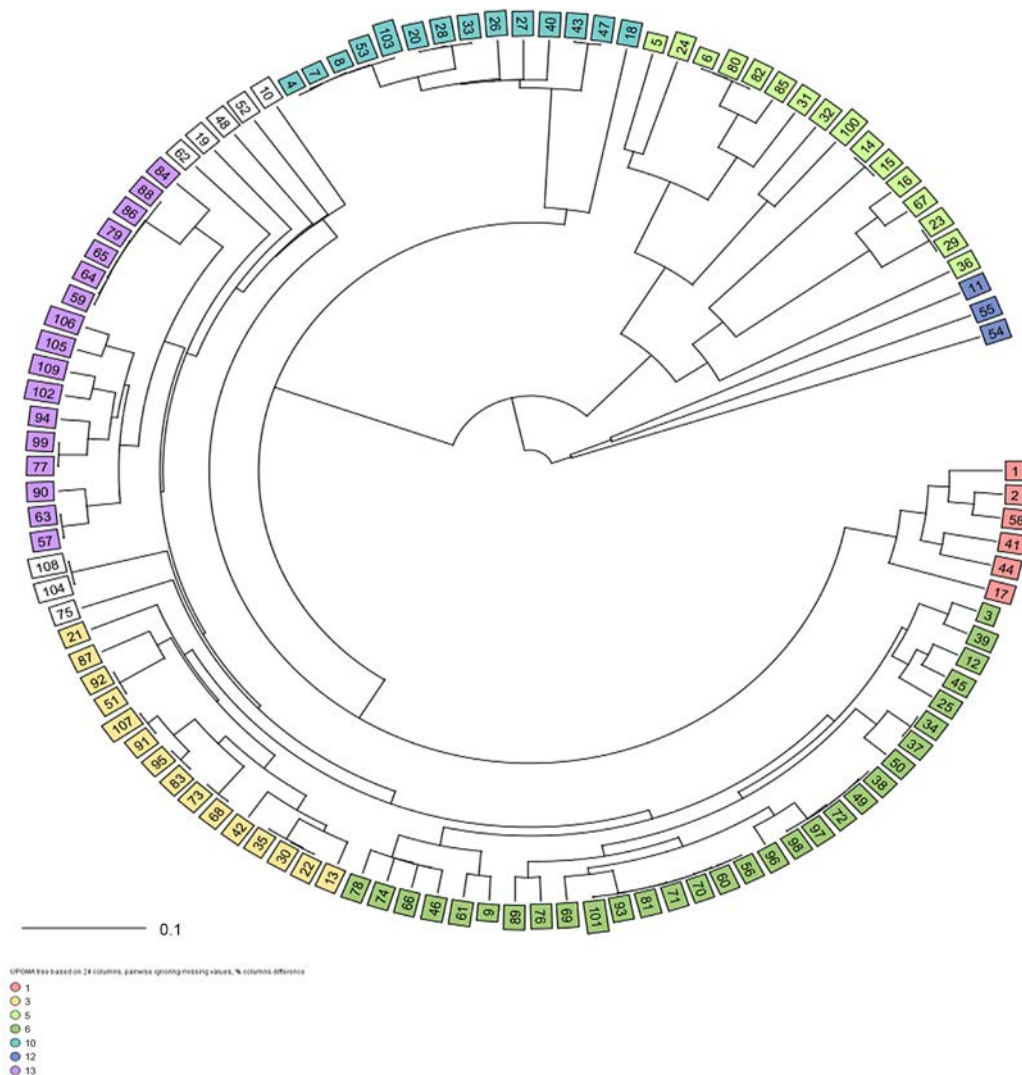


РИС. 3.
Филогенетическое дерево, построенное на основе результатов MLVA-типирования изолятов *Yersinia* sp. по 25 локусам

FIG. 3.
Phylogenetic tree based on the results of MLVA typing of *Yersinia* sp. isolates by 25 loci

групп MLVA25 к определённым территориям природного очага чумы.

Сформированы группы MLVA25-типов разных уровней дискриминации на основании анализа результатов филогенетического дерева.

Возможности решения задач эпидемиологической направленности существенно расширяются с применением MLVA25 ввиду высокой дискриминирующей способности этого метода.

Впервые в Казахстане проведено молекулярное типирование штаммов *Y. pestis*, 105 изолятов чумного микроба из разных природных очагов чумы Казахстана, методом мультилокусного VNTR-анализа по 25 ключевым локусам. Выявлено, что все исследуемые изоляты чумного микроба филогенетически наиболее близки к представителям биовара *Mediaevalis*. Получено филогенетическое дерево изученных штаммов. Все образцы помечены уникальными кодами и внесены в электронный каталог. Анализ кластеризации генетических про-

филей изучаемых изолятов показал, что ряд образцов имеют идентичные генотипы, что может свидетельствовать об их происхождении из одного и того же очага.

Таким образом, выявлено разнообразие штаммов при типичных фенотипических характеристиках. Установлено, что 82 штамма имеют все три целевых гена, являются типичными представителями вида *Y. pestis*; 16 штаммов не имеют ампликона, соответствующего гену *pst*, что может указывать на отсутствие у них плазмиды *pPCP1*. Один штамм не имеет ампликона, соответствующего гену *caf1*, что может говорить об отсутствии у него плазмиды *pMT1*. 6 штаммов не имели ампликонов, соответствующих хромосомному гену *YPO-2088*, тогда как ампликоны плазмидных генов и, вероятно, сами плазмиды у них отсутствовали.

Методом мультилокусного VNTR-анализа по 25 ключевым локусам установлено, что исследуемые штаммы чумного микроба филогенетически наиболее близки к представителям биовара *Mediaevalis*. Получено филогенетическое дерево изученных штаммов.

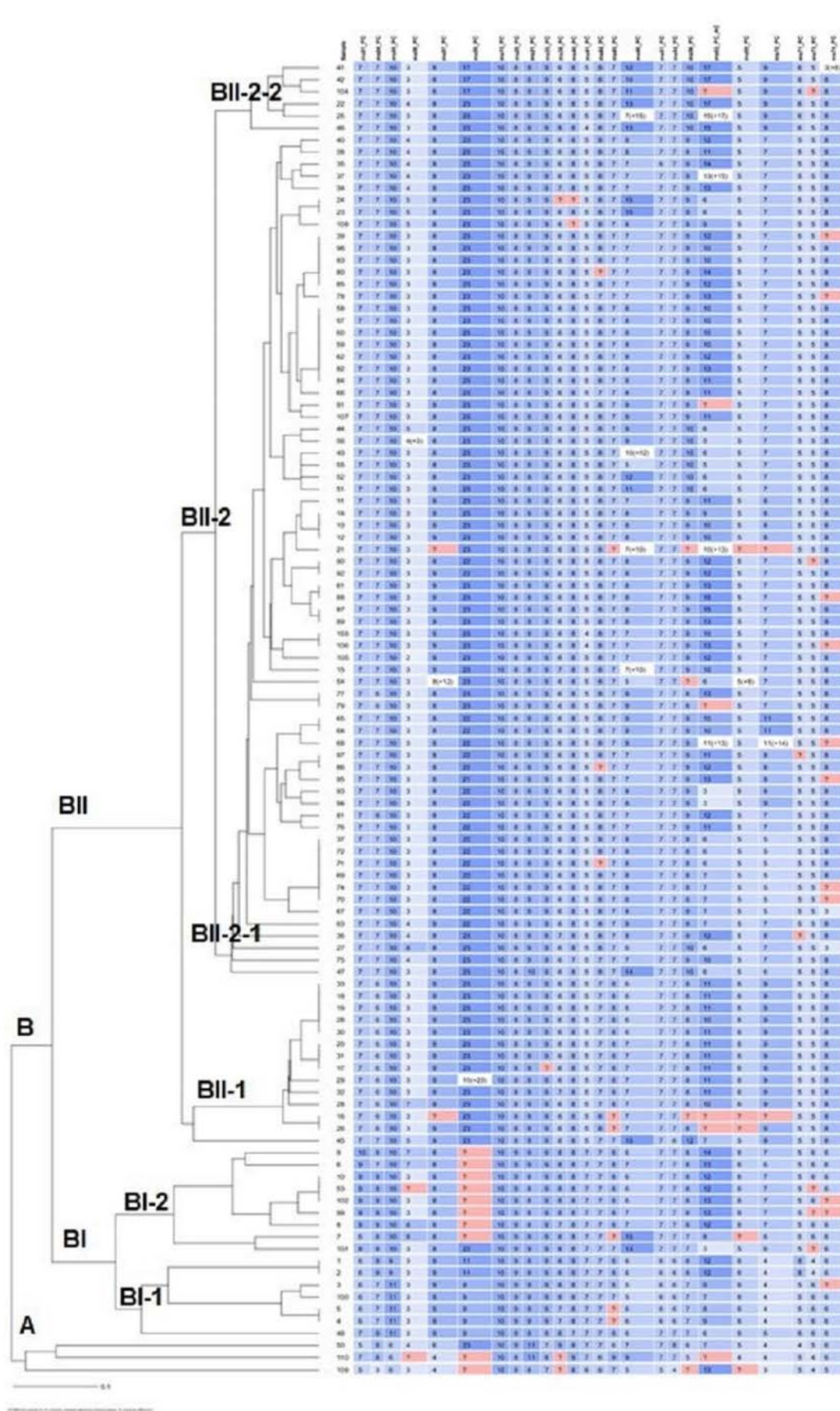


Рис. 4. Дендрограмма MLVA25 казахстанских штаммов *Y. pestis*

FIG. 4. MLVA25 dendrogram of Kazakh *Y. pestis* strains

Выявлено, что на территории Казахстана циркулируют 9 генотипов; установлено распределение по определённым природным очагам чумы.

Создан постоянно пополняемый электронный каталог «молекулярных портретов» (MLVA25-генотипов), включающий информацию о 105 штаммах *Y. pestis*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено разнообразие штаммов при типичных фенотипических характеристиках. Методом мультилокусного VNTR-анализа по 25 ключевым локусам установлено, что исследуемые штаммы чумного микроба филогенетически наиболее близки к представителям биовара Mediaevalis. Получено филогенетическое дерево изученных штаммов.

Выявлено, что на территории Казахстана циркулируют 9 генотипов; установлено распределение по определённым природным очагам чумы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа была выполнена в рамках НТП «Разработка и научное обоснование технологий общественного здравоохранения, биологической безопасности для воздействия на профилактику опасных инфекционных заболеваний» (2021–2023 гг.) Министерства здравоохранения Республики Казахстан; ИРН BR11065207.

ЛИТЕРАТУРА

1. Achtman M, Zurth K, Morelli G, Torrea G, Guiyoule A, Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(24): 14043-14048. doi: 10.1073/pnas.96.24.14043
2. Qiu J, Guo Z, Liu H, Zhou D, Han Y, Yang R. DNA microarray-based global transcriptional profiling of *Yersinia pestis* in multicellularity. *J Microbiol*. 2008; 46(5): 557-563. doi: 10.1007/s12275-008-0140-0
3. Knirel YA, Dentovskaya SV, Senchenkova SN, Shaikhutdinova RZ, Kocharova NA, Anisimov AP. Structural features and structural variability of the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis*, the cause of plague. *J Endotoxin Res*. 2006; 12(1): 3-9. doi: 10.1179/096805105X67283
4. Ruiz M, Rodríguez JC, Sirvent E, Escribano I, Cebrián L, Royo G. Usefulness of different techniques in the study of the epidemiology of salmonellosis. *APMIS*. 2003; 111(9): 848-856. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110903.x
5. Ерошенко Г.А., Одинокоев Г.Н., Куклева Л.М., Павлова А.И., Краснов Я.М., Шавина Н.Ю., и др. Стандартный алгоритм молекулярного типирования штаммов *Yersinia pestis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 3: 25-35.
6. Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Одинокоев Г.Н., Оглодин Е.Г., Носов Н.Ю., Виноградова Н.А., и др. Анализ разнообразия

и определение геновариантов штаммов возбудителя чумы из Монголии. *Генетика*. 2015; 51(3): 298-305. doi: 10.1134/S1022795415010068

7. Cui Y, Yu C, Yan Y, Li D, Li Y, Jombart T, et al. Historical variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(2): 577-582. doi: 10.1073/pnas.1205750110

8. Eroshenko GA, Kuttyrev VV. 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

9. Ян Г., Евченко Ю.М., Грижебовский Г.М., и др. Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных болезней. *Биотехнология. Ветеринария*. 1998: 408-409.

10. Платонов М.Е., Евсеева В.В., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Молекулярное типирование *Yersinia pestis*. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2013; (2): 3-11. doi: 10.3103/S0891416813020067

11. Смирнова Н.И., Кутырев В.В. Сравнительный анализ молекулярно-генетических особенностей генома и их эволюционных преобразований у возбудителей холеры, чумы и сибирской язвы. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2006; (2): 9-19.

12. Le Flèche P, Hauck Yo, Onteniente L, Prieur A, Denoed F, Ramiise V, et al. A tandem repeats database for bacterial genomes: Application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis*. *BMC Microbiology*. 2001; 1(2): 2180-2193. doi: 10.1186/1471-2180-1-2

13. Pourcel C, André-Mazeaud F, Neubauer H, Ramiise F, Vergnaud G. Tandem repeats analysis for the high resolution phylogenetic analysis of *Yersinia pestis*. *BMC Microbiol*. 2004; 4: 22. doi: 10.1186/1471-2180-4-22

REFERENCES

1. Achtman M, Zurth K, Morelli G, Torrea G, Guiyoule A, Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(24): 14043-14048. doi: 10.1073/pnas.96.24.14043
2. Qiu J, Guo Z, Liu H, Zhou D, Han Y, Yang R. DNA microarray-based global transcriptional profiling of *Yersinia pestis* in multicellularity. *J Microbiol*. 2008; 46(5): 557-563. doi: 10.1007/s12275-008-0140-0
3. Knirel YA, Dentovskaya SV, Senchenkova SN, Shaikhutdinova RZ, Kocharova NA, Anisimov AP. Structural features and structural variability of the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis*, the cause of plague. *J Endotoxin Res*. 2006; 12(1): 3-9. doi: 10.1179/096805105X67283
4. Ruiz M, Rodríguez JC, Sirvent E, Escribano I, Cebrián L, Royo G. Usefulness of different techniques in the study of the epidemiology of salmonellosis. *APMIS*. 2003; 111(9): 848-856. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110903.x
5. Eroshenko GA, Odinokov GN, Kukleva LM, Pavlova AI, Krasnov YaM, Shavina NYu, et al. Standard algorithm for molecular typing of *Yersinia pestis* strains. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2012; 3: 25-35. (In Russ.).
6. Kukleva LM, Shavina NYu, Odinokov GN, Oglodin EG, Nosov NYu, Vinogradova NA, et al. Analysis of diversity and identifica-

tion of the genovariants of plague agent strains from Mongolian foci. *Russian Journal of Genetics*. 2015; 51(3): 298-305. (In Russ.). doi: 10.1134/S1022795415010068

7. Cui Y, Yu C, Yan Y, Li D, Li Y, Jombart T, et al. Historical variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(2): 577-582. doi: 10.1073/pnas.1205750110

8. Eroshenko GA, Kuttyrev VV. 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

9. Yan G, Evchenko YuM, Grizhebovsky GM, et al. Diagnosis, treatment and prevention of dangerous infectious diseases. *Biotehnologiya. Veterinariya*. 1998: 408-409. (In Russ.).

10. Platonov ME, Evseeva VV, Dentovskaya SV, Anisimov AP. Molecular typing of *Yersinia pestis*. *Molecular Genetics, Micro-*

biology and Virology. 2013; (2): 3-11. (In Russ.). doi: 10.3103/S0891416813020067

11. Smirnova NI, Kuttyrev VV. A comparative analysis of molecular-genetic peculiarities, of the genomes of cholera, plague and anthrax agents and their evolutionary transformations. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2006; (2): 9-19. (In Russ.).

12. Le Flèche P, Hauck Yo, Onteniente L, Prieur A, Denoëud F, Ramisse V, et al. A tandem repeats database for bacterial genomes: Application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis*. *BMC Microbiology*. 2001; 1(2): 2180-2193. doi: 10.1186/1471-2180-1-2

13. Pourcel C, André-Mazeaud F, Neubauer H, Ramisse F, Vergnaud G. Tandem repeats analysis for the high resolution phylogenetic analysis of *Yersinia pestis*. *BMC Microbiol*. 2004; 4: 22. doi: 10.1186/1471-2180-4-22

Сведения об авторах

Мека-Меченко Татьяна Владимировна – главный научный сотрудник лаборатории чумы, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: tmekamechenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6322-0065>

Избанова Уйнкуль Айтеновна – заведующая лабораторией зоонозных бактериальных инфекций, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: uincul71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4616-8728>

Абдел Зият Жумадилович – ведущий научный сотрудник лаборатории чумы, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: abdelziyat767@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2738-6818>

Накисбеков Наримжан Окапович – ведущий научный сотрудник, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, e-mail: nnarym@gmail.com

Лухнова Лариса Юрьевна – главный научный сотрудник лаборатории зоонозных бактериальных инфекций, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: larissa.lukhnova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5818-8021>

Байтурсын Болатбек – заведующий лабораторией чумы, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: b.bola-1993@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9278-4353>

Далибаев Жандос Сатыбалдиевич – научный сотрудник лаборатории чумы, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: DOper-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6567-2225>

Умарова Сауле Кадырбековна – учёный секретарь, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: Dscience-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0002-1750-8105>

Information about authors

Tatyana V. Meka-Mechenko – Chief Research Officer at the Laboratory of Plague, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: tmekamechenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6322-0065>

Uinkul A. Izbanova – Head of the Laboratory of Zoonotic Bacterial Infections, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: uincul71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4616-8728>

Ziyat Zh. Abdel – Leading Research Officer at the Laboratory of Plague, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: abdelziyat767@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2738-6818>

Narimzhan O. Nakisbekov – Leading Research Officer, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: nnarym@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7544-0463>

Larisa Yu. Lukhnova – Chief Research Officer at the Laboratory of Zoonotic Bacterial Infections, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: larissa.lukhnova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5818-8021>

Bolatbek Baitursyn – Head of the Laboratory of Plague, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: b.bola-1993@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9278-4353>

Zhandos S. Dalibayev – Research Officer at the Laboratory of Plague, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: DOper-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6567-2225>

Saule K. Umarova – Scientific Secretary, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: Dscience-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0002-1750-8105>