

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-23-28

УДК 616.98:579.842.23(574)

Т.В. Мека-Меченко, Т.К. Ерубаяев, Э.Ж. Бегимбаева, Г.Г. Ковалева, З.Ж. Абдел, В.В. Сутягин,
У.А. Избанова

Многоуровневая система изучения свойств штаммов чумного микроба в Республике Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алма-Ата, Республика Казахстан

Изучение свежесделанных культур необходимо для составления объективного представления об особенностях свойств природных популяций чумного микроба. Проведен анализ уровней изучения свойств штаммов и представлена характеристика *Yersinia pestis* в Казахстане. Приведены результаты изучения фенотипических и генетических свойств природных штаммов чумного микроба. В результате эпизоотологического обследования природных очагов чумы ежегодно в музеи живых культур противочумных станций поступают штаммы возбудителя чумы, которые передаются в Национальную коллекцию микроорганизмов ННЦООИ. Одним из главных моментов является определение типичности/атипичности штаммов *Y. pestis*. Изучение штаммов начинается в момент выделения в противоэпидемических отрядах. Первичная идентификация штаммов проводится в лабораториях эпидотрядов по морфологии, чувствительности к чумным и псевдотуберкулезному бактериофагам, ферментации глицерина, рамнозы и сахарозы. В лабораториях станций и отделений дополнительно исследуются: ферментация мальтозы и арабинозы, денитрификация, потребности в аминокислотах, вирулентность, чувствительность к антибиотикам. При изучении вирулентности штаммов изучаются: кальцийзависимость, наличие и количество F1, пестициногенность и чувствительность к пестицину 1 и вирулентность для белых мышей. Изучение и сохранение собранного генофонда в Национальной коллекции ННЦООИ включает различные направления работы, одним из главных является углубленное исследование по всем признакам стандартными микробиологическими методами, молекулярными методами для полной идентификации и создания банка данных, содержащего информацию о геноме штаммов при разной интенсивности эпизоотического процесса. В ННЦООИ имеется компьютеризованная база данных по учету и движению штаммов, оборудование для молекулярных исследований. В коллекции проводится оценка свойств, систематизируются сведения и обеспечивается жизнеспособность штаммов возбудителя чумы с целью долгосрочного хранения.

Ключевые слова: чума, штаммы, уровни изучения свойств.

Корреспондирующий автор: Мека-Меченко Татьяна Владимировна, e-mail: LPlague-2@nscedi.kz.

Для цитирования: Мека-Меченко Т.В., Ерубаяев Т.К., Бегимбаева Э.Ж., Ковалева Г.Г., Абдел З.Ж., Сутягин В.В., Избанова У.А. Многоуровневая система изучения свойств штаммов чумного микроба в Республике Казахстан. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2022; 4:23–28. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-23-28
Поступила 18.11.2022. Принята к публ. 28.11.2022.

T.V. Meka-Mechenko, T.K. Erubaev, E.Zh. Begimbaeva, G.G. Kovaleva, Z.Zh. Abdel, V.V. Sutyagin,
U.A. Izbanova

Multilevel System of Studying Plague Microbe Strains Properties in the Republic of Kazakhstan

Masgut Aikimbaev National Scientific Center of Particularly Dangerous Infections, Almaty, Republic of Kazakhstan

Abstract. The study of freshly isolated cultures is necessary to form an objective idea of the properties of plague microbe natural populations. The analysis of the levels of investigating the properties of strains has been carried out and the characteristics of *Yersinia pestis* in Kazakhstan are presented. The results of studying the phenotypic and genetic properties of plague microbe natural strains are provided. Following the epidemiological survey of natural plague foci, the museums of live cultures at plague control stations annually receive strains of plague pathogen, which are transferred to the National Collection of Microorganisms of the National Scientific Center of Particularly Dangerous Infections (NSCPDI). One of the main points of *Y. pestis* strains analysis is the determination of their typicality/atypicality. The study of strains begins at the moment of their isolation by anti-epidemic units. The primary identification of strains is carried out in laboratories of anti-epidemic units by morphology, sensitivity to plague and pseudotuberculosis bacteriophages, fermentation of glycerol, rhamnose and sucrose. In the laboratories of plague control stations and departments, fermentation of maltose and arabinose, denitrification, amino acid requirements, virulence, sensitivity to antibiotics are additionally investigated. Analysis of strains virulence includes determination of calcium dependence, the presence and amount of F1, pesticinogenicity and sensitivity to pesticin 1 and virulence for white mice. The assessment and preservation of the collected gene pool in the NSCPDI National Collection includes various activities, one of the main ones is an in-depth study of all features using standard microbiological methods, molecular methods for complete identification and creation of a data bank containing information about the genome of strains at different intensity of the epizootic process. The NSCPDI has a digital database on the registration and movement of strains, equipment for molecular research. The collection evaluates properties, systematizes information, and ensures the viability of plague pathogen strains for long-term storage.

Key words: plague, strains, levels of study of properties.

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

Funding: The work was carried out within the framework of the scientific and technical program “Development and scientific substantiation of public health technologies, biological safety to influence the prevention of dangerous infectious diseases” of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for 2021–2023 (IRN BR 11065207).

Corresponding author: Tat'yana V. Meka-Mechenko, e-mail: LPlague-2@nscedi.kz.

Citation: Meka-Mechenko T.V., Erubaev T.K., Begimbaeva E.Zh., Kovaleva G.G., Abdel Z.Zh., Sutyagin V.V., Izbanova U.A. Multilevel System of Studying Plague Microbe Strains Properties in the Republic of Kazakhstan. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 4:23–28. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-23-28

Received 18.11.2022. *Accepted* 28.11.2022.

Meka-Mechenko T.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6322-0065>

Erubaev T.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5291-3571>

Begimbaeva E.Zh., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-5806>

Kovaleva G.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2673-2213>

Abdel Z.Zh., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-6818>

Sutyagin V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2152-1609>

Izbanova U.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4616-8727>

Природные очаги чумы занимают свыше 40 % территории Республики Казахстан (РК) и их площадь увеличилась за последние 30 лет более чем на 110 тыс. кв. км. При этом площадь природных очагов чумы в Казахстане является наибольшей по сравнению с другими странами СНГ и составляет более 50 % очаговой по чуме территории этих стран вместе взятых. На территории РК расположены 7 природных и 15 автономных очагов чумы [1].

Противочумная служба Республики Казахстан в наши дни представлена Национальным научным центром особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева Министерства здравоохранения РК (ННЦООИ) и 9 противочумными станциями (ПЧС), являющимися его филиалами (Актюбинская, Арало-морская, Атырауская, Жамбылская, Кызылординская, Мангышлакская, Уральская, Талдыкорганская, Шымкентская). В составе ПЧС имеется 22 противочумных отделения, выставяющих 49 противоэпидемических отрядов в сезоны эпизоотологического обследования энзоотичной по чуме территории. Произошла консолидация деятельности казахстанских ученых и практических специалистов ПЧС, работающих в области биобезопасности страны в едином Центре, и обеспечено единство науки и практики.

В результате интенсивного изучения природных очагов чумы накоплен большой фактический материал, позволяющий расширить представления о данной инфекции. Изучение штаммов, изолированных в природных очагах в разные фазы эпизоотического процесса, дает представление об эпизоотологической значимости микроба и облегчает расшифровку целого ряда вопросов эпизоотологии и природной очаговости чумы [2].

Изучены 500 штаммов из Центрально-Азиатского пустынного, Волго-Уральского песчаного и Урало-Уильского степного очагов чумы. На наличие бактериофагов исследовано 1182 штамма, включая штаммы из Таласского и Сарыджазского горных очагов. Штаммы из этих очагов также изучены методом VNTR-анализа. Культурально-морфологические и биохимические свойства изучены стандартными микробиологическими методами. Применялись молекулярные исследования: определение протеинового и плазмидного профилей, полимеразная цепная реакция (ПЦР), VNTR-анализ.

Работа с возбудителем чумы поэтапно проводится во всех лабораториях противочумных учреждений, начиная с противоэпидемических отрядов и заканчивая коллекцией ННЦООИ.

В работе по изучению штаммов мы используем приказы и методические рекомендации РК, стран СНГ и других стран [3–6].

В результате эпизоотологического обследования природных очагов чумы на территории Казахстана ежегодно в музеи живых культур противочумных станций поступают штаммы возбудителя чумы из различных объектов, выделенные на очаговой по чуме территории в лабораториях эпидемиологических отрядов противочумных станций и противочумных отделений, которые затем передаются в Национальную коллекцию микроорганизмов ННЦООИ [7].

Изучение штаммов начинается в момент выделения в противоэпидемических отрядах. Мониторинг свойств штаммов *Yersinia pestis* необходим для составления объективного представления об особенностях свойств природных популяций *Y. pestis*. Одним из главных моментов является определение типичности/атипичности штаммов *Y. pestis*.

Первичная идентификация проводится в лабораториях эпидотрядов по морфологии, чувствительности к чумным и псевдотуберкулезному бактериофагам, ферментации глицерина, рамнозы и сахарозы.

В лабораториях музеев живых культур станций дополнительно исследуются: ферментация мальтозы и арабинозы, денитрификация, потребности в аминокислотах, вирулентность, чувствительность к антибиотикам. При изучении вирулентности штаммов исследуются: кальцийзависимость, наличие и количество F1, пестициногенность и чувствительность к пестицину 1 и вирулентность для белых мышей.

Лаборатория Национальной коллекции ННЦООИ расположена в Центральной референтной лаборатории (ЦРЛ) Центра, имеющей третью степень защиты и все необходимые условия биологической безопасности. С вводом в действие ЦРЛ обеспечена консолидация и длительное безопасное хранение коллекций возбудителей особо опасных инфекций на базе защищенного депозитария. В коллекции, расположенной в ЦРЛ УББ 3, содержатся штаммы патогенов, учет и движение патогенов ведется в системе PACS (система контроля патогенных материалов) [8].

Изучение и сохранение собранного генофонда в Национальной коллекции ННЦООИ включает различные направления работы, одним из главных является углубленное исследование по всем признакам стандартными микробиологическими методами, молекулярными методами для полной идентификации и создания банка данных, содержащего информацию о геноме штаммов при разной интенсивности эпизоотического процесса.

В ННЦООИ имеется компьютеризованная база данных по учету и движению штаммов, оборудование для молекулярных исследований. В коллекции проводится оценка свойств, систематизируются сведения и обеспечивается жизнеспособность штаммов возбудителя чумы с целью долгосрочного хранения.

Таким образом, уровни изучения штаммов *Y. pestis* в РК – это:

1. Лаборатории эпидотрядов: выделение и первичная идентификация культур.

2. Музеи живых культур противочумных станций: дополнительные биохимические признаки, вирулентность, чувствительность к антибиотикам.

3. Национальная коллекция ННЦООИ: комплексное изучение свойств для полной идентификации и создания банка данных.

Штаммы чумного микроба из природных очагов РК в большинстве случаев имеют типичные фенотипические свойства [9]. В 1,2 % случаев зарегистрированы штаммы с измененными биохимическими свойствами по признаку ферментации сахарозы, глицерина, арабинозы, мальтозы, денитрифицирующей активности и пестициногенности [10]. Как правило, выделение этих штаммов имеет нерегулярный характер. Исключения составляют атипичные по отношению к арабинозе (Ara^-) штаммы, длительно циркулирующие в Прибалхашском автономном очаге чумы, при этом увеличивается ареал их распространения.

Из числа Pst^- -штаммов, изолированных в Казахстане, слабую чувствительность к пестицину штамма ЕВ приобрели два штамма: один из Урало-Уильского степного и один из Таукумского автономных очагов.

Изучение потребности в аминокислотах при 28 °С штаммов чумного микроба, циркулирующих в очагах чумы Казахстана, показало стабильную и типичную их приуроченность по признаку зависимости к определенным территориям. Для изолированных в пустынных очагах чумы (Центрально-Азиатский пустынный и Волго-Уральский песчаный) штаммов характерна потребность в метионине, треонине, цистеине и фенилаланине. Часть штаммов дополнительно нуждаются в лейцине и аргинине. Для большинства штаммов из Прикаспийского степного очага чумы требуются три аминокислоты: метионин, треонин и цистеин.

Появление штаммов с измененной зависимостью в аминокислотах носит случайный характер.

Циркуляция аргининзависимых (Arg^-) штаммов не характерна для очагов чумы Казахстана. Однако

начиная с 1999 г. такие штаммы стали выделять в Прибалхашском автономном очаге чумы, при этом их количество стабильно увеличивалось более чем на 20 %. Тенденция продолжает сохраняться, например из 39 штаммов, выделенных в этом очаге в 2017 г., 11 были аргининзависимыми [11, 12].

Наличие F1 изучается различными методами: методом флюоресцирующих антител (МФА), реакцией непрямой гемагглютинации (РНГА), методом Вестерн-блота и плазмидного профиля (наличие плазмиды $rFra$), ПЦР (ген *cafI*). Пять штаммов из Прибалхашского автономного очага, не содержащих в геноме ген *cafI*, не имели плазмиды $rFra$ и не проявляли соответствующих фенотипических свойств, т.е. были $F1^-$ отрицательны при исследовании в РНГА, Western blot и МФА. У двух штаммов из Кызылкумского автономного очага не выявлен F1 в РНГА.

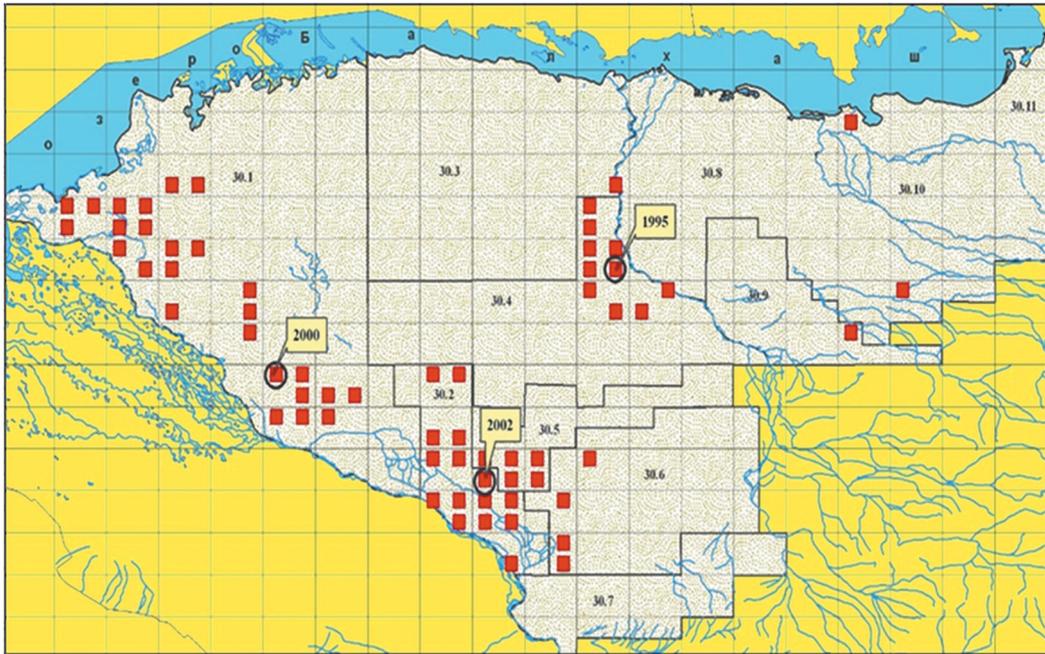
Представляет интерес распространение штаммов чумного микроба с дефектами фракции 1: бесфракционные штаммы и штаммы с ее низким содержанием. На рисунке представлено распространение штаммов *Y. pestis* с измененной капсулой в Прибалхашском автономном очаге чумы с 1995 по 2009 год [13].

Резистентных к антибактериальным препаратам штаммов чумного микроба не обнаружено. Большинство изученных музейных штаммов чумного микроба чувствительны к стрептомицину (92 %), гентамицину (94 %), левомицетину (79 %), тетрациклину (76 %) и ципрофлоксацину (97 %). Спектр изучения чувствительности к antimicrobным препаратам сейчас расширен до 15: группа аминогликозидов (стрептомицин, неомицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин); карбапенемы (имипенем); цефалоспорины (цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефепим); фторхинолоны (офлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин, ломфлокс) [14].

Изучение штаммов, являющихся продуцентами бактериофагов, а также экологии и свойств бактериофагов, включая степень их генетических и антигенных различий, весьма актуально [15]. Проанализирована частота встречаемости природных чумных бактериофагов и изучены их свойства. Исследованы 1182 природных штамма *Y. pestis*, выделены 34 бактериофага. Наибольшее количество бактериофагов выделено из штаммов в Центрально-Азиатском природном очаге – 31. В Сарыджазском очаге изолирован 1 бактериофаг, в Таласском очаге – 2 штамма продуцента бактериофагов. Бактериофаги чаще выделяли из штаммов, изолированных от грызунов.

Изолированные штаммы бактериофагов отличались друг от друга по морфологическим свойствам, степени литической активности и специфичности.

Результаты исследования штаммов бактериофагов в ПЦР показали, что изученные фаги из различных природных очагов Казахстана гомологичны, за исключением двух штаммов бактериофагов



Распространение штаммов *Y. pestis* с измененной капсулой в Прибалхашском автономном очаге чумы с 1995 по 2009 год
Distribution of *Y. pestis* strains with a modified capsule in the Pre-Balkhash autonomous plague focus between 1995 and 2009

из Прибалхашского и Мойынкумского автономных очагов. Бактериофаги чумного микроба являются важной составной частью сложного биоценоза и дополняют биологическую характеристику чумного микроба. Собранная коллекция бактериофагов в перспективе может быть использована при поиске более чувствительного и специфичного диагностического фага для серийного производства.

В целом штаммы имели типичные фенотипические свойства. Выделение штаммов с отклоняющимися свойствами имеет нерегулярный характер, кроме Ага-, Arg-культур и с отсутствием фракции I.

Белки наружной мембраны – наиболее высоко экспрессируемые белки на клеточной поверхности чумного микроба [16]. Штаммы чумного микроба, циркулирующие в природных очагах Казахстана, имеют сходный протеиновый профиль, типичный для вида *Y. pestis*. Клеточный экстракт всех изученных чумных микробов содержал набор белков с молекулярной массой в пределах от 17 до 103 кДа. Приблизительно 18 полипептидов выявлено в каждом из проанализированных штаммов. Среди них 7 белков с приблизительно молекулярной массой 90, 80, 64, 46, 38, 29 и 17 кДа преобладали в количественном отношении, являясь основными (мажорными) белками чумной клетки. Кроме того, в клеточной мембране *Y. pestis* присутствовали 11 второстепенных (минорных) белков размером ~103, 100, 61, 43, 39, 35, 33, 28, 27, 25 и 20 кДа.

Степень подобия у казахстанских штаммов находится в диапазоне 94–100 %, что указывает на высокую степень структурной близости клеточных мембран. Получен референс-спектр мембранных белков возбудителя чумы, циркулирующего в природных очагах Казахстана. Штаммы чумного микро-

ба, циркулирующие в природных очагах РК, имеют сходный протеиновый профиль, типичный для вида *Y. pestis*.

Плазмиды имеют решающее значение для патогенности *Y. pestis* [17]. Скрининг штаммов *Y. pestis*, циркулирующих в природных очагах Казахстана, показал преобладание типичного плазмидного профиля (110 т.п.н., 70 т.п.н., 9,5 т.п.н.), характерного для 95,2 % штаммов. Представляют интерес криптическая плаزمиды размером 45–50 т.п.н. штамма, выделенного от больного человека, и плазмиды с измененной массой 120 т.п.н., что важно для дифференциации природных вариантов от созданных лабораторно путем введения дополнительных факторов вирулентности.

Незначительные колебания молекулярной массы плазмиды рFga не носили характера выраженной закономерности.

Методы молекулярного типирования необходимы для изучения филогенеза чумного микроба и эпидемиологических исследований [18].

В результате применения VNTR-анализа построена дендрограмма генетических взаимоотношений штаммов, выделено 7 кластеров, подобраны отличительные молекулярно-генетические маркеры как между различными кластерами, так и между штаммами внутри одного кластера. Дендрограмма филогенетических связей между штаммами позволяет с довольно высокой долей вероятности определить их происхождение.

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. Установлено, что на территории Казахстана циркулируют девять генотипов, выявлено распределение по определенным природным очагам чумы.

Выделяются два крупных кластера: А (штаммы псевдотуберкулеза) и В (две ветви *Y. pestis*). Первая ветвь VI состоит из двух групп. Группа VI-1: изоляты из Таласского горного очага чумы и *Y. pestis* EV НИИЭГ. Группа VI-2 состоит из штаммов из Сарыджазского, Прибалхашского и Урало-Эмбенского очагов. Вторая ветвь VII представлена штаммами двух групп: VII-1 и VII-2. Группа VII-1 сформирована штаммами из Мангышлакского, Волго-Уральского песчаного, Волго-Уральского степного очагов чумы и штаммом из Устьюртского очага. Группу VII-2 образуют две подгруппы: VII-2-1 и VII-2-2. Приведенная кластеризация свидетельствует о приуроченности сформированных на дендрограмме групп MLVA-25 к определенным территориям природного очага чумы.

Таким образом, в результате анализа филогенетического дерева сформированы группы MLVA 25 типов разных уровней дискриминации.

Предварительные результаты секвенирования: все штаммы принадлежат к 2.MED1. Есть четыре штамма, принадлежащие к кладе «Регион Каспийского моря»: два из Мангышлакского, один из Приаральско-Каракумского и один из Прибалхашского автономных очагов. В то время как штаммы из Мангышлакского очага вполне логично принадлежат к региону Каспийского моря, два других географически очень далеки. А штамм из Прибалхашья определяет новую ветвь политомии, о которой говорилось в статье Г.А. Ерошенко с соавт. [19].

Поэтапное изучение свойств с расширением исследования различных признаков важно и с точки зрения биологической безопасности, и с точки зрения взаимопроверки свойств. Данная система необходима, оправдана и прошла проверку временем.

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

Работа выполнена в рамках НТП «Разработка и научное обоснование технологий общественного здравоохранения, биологической безопасности для воздействия на профилактику опасных инфекционных заболеваний» на 2021–2023 годы Министерства здравоохранения Республики Казахстан (ИРН BR 11065207).

Список литературы

1. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Обеспечение эпидемиологического благополучия в природных очагах чумы на территории стран СНГ и Монголии в современных условиях. Ижевск: ООО «Принт»; 2018. 336 с.
2. Атшабар Б.Б. Естественная изменчивость чумного микроба. Алматы; 2000. 111 с.
3. Организация и проведение эпидемиологического надзора в природных очагах чумы на территории государств – участников Содружества Независимых Государств. Методические рекомендации (утв. 05.11.2019). URL: http://www.microbe.ru/files/2019_MR_Plague_foci_CIS.pdf (дата обращения 27.10.2022).

4. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Лабораторная диагностика особо опасных инфекционных болезней. Практическое руководство. М.: ЗАО «Шико»; 2013. 560 с.

5. Руководство по изучению штаммов чумного микроба. Алматы; 2001. 39 с.

6. Chu M.C. Laboratory Manual of Plague Diagnostic Tests. CDC Publications. Atlanta; 2000. 129 p.

7. Оптимальные средства и методы работы коллекций возбудителя чумы в противочумных учреждениях Республики Казахстан. Методические рекомендации. Астана; 2008. 30 с.

8. Некрасова Л.Е., Мека-Меченко Т.В., Бегимбаева Э.Ж., Избанова У.А., Ковалева Г.Г., Лухнова Л.Ю., Куница Т.Н., Кузнецов А.Н., Сагиев З.А. Проблемы оценки качества микробной коллекции возбудителей особо опасных инфекций. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 2017; 1-2:134–141.

9. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 192 с.

10. Бурделов Л.А., редактор. Атлас распространения особо опасных инфекций в Республике Казахстан. Алматы; 2012. 232 с.

11. Мека-Меченко Т.В., Абдел З.Ж., Бегимбаева Э.Ж., Далибаев Ж.С., Абдирасилова А.А., Мукашев Н.К., Касенова А.К., Есимсейт Д.Т., Абделиев Б.З. Мониторинг свойств штаммов чумного микроба, выделенных в Казахстане в 2017–2018 гг. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 2019; 2:43–50.

12. Абдел З.Ж. Анализ свойств штаммов чумного микроба в природных очагах Казахстана с различным уровнем эпизоотической активности и эпидемических проявлений чумы. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 2019; 2:57–63.

13. Сутягин В.В., Мека-Меченко Т.В., Ковалева Г.Г., Бердибеков А.Т., Беляев А.И., Ким И.Б. Распространение и характеристика штаммов *Yersinia pestis* с атипичной капсулой в Прибалхашском автономном очаге чумы. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 2020; 2:64–9.

14. Мека-Меченко Т.В., Некрасова Л.Е., Бегимбаева Э.Ж., Избанова У.А., Далибаев Ж.С., Лухнова Л.Ю., Куница Т.Н., Ковалева Г.Г., Сутягин В.В., Бердибеков А.Т. Чувствительность к антибиотикам природных штаммов чумного микроба из некоторых очагов Среднеазиатского пустынного природного очага чумы. *Medicine (Almaty)*. 2017; 8:68–72.

15. Skurnik M., Strauch E. Phage therapy: facts and fiction. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006; 296(1):5–14. DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.09.002.

16. Dutta S.K., Yao Y., Marassi F.M. Structural insights into the *Yersinia pestis* outer membrane protein aiiA in lipid bilayers. *J. Phys. Chem.* 2017; 121(32):7561–70. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b03941.

17. Ni B., Du Z., Guo Z., Zhang Y., Yang R. Curing of four different plasmids in *Yersinia pestis* using plasmid incompatibility. *Let. Appl. Microbiol.* 2008; 47(4):235–40. DOI: 10.1111/j.1472-765x.2008.02426.x.

18. Платонов М.Е., Евсеева В.В., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Молекулярное типирование *Yersinia pestis*. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2013; 2:3–12.

19. Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'khova Z.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Chervyakova N.S., Naryshkina E.A., Kutyrev V.V. Evolution and circulation of *Yersinia pestis* in the Northern Caspian and Northern Aral Sea regions in the 20th–21st centuries. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0244615. DOI: 10.1371/journal.pone.0244615.

References

1. Popova A.Yu., Kutyrev V.V., editors. [Ensuring Epidemiological Well-Being in Natural Plague Foci in the Territory of the CIS Countries and Mongolia in Modern Conditions]. Izhevsk: LLC “Print”; 2018. 336 p.
2. Atshabar B.B. [The Natural Variability of the Plague Microbe]. Almaty; 2000. 111 p.
3. [Organization and conducting of epidemiological surveillance in natural plague foci on the territory of the member states of the Commonwealth of Independent States. Methodological recommendations] (approved on 05 Nov 2019). (Cited 27 Oct 2022). Available from: http://www.microbe.ru/files/2019_MR_Plague_foci_CIS.pdf.
4. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Laboratory Diagnostics of Particularly Dangerous Infectious Diseases. Practice Guidelines]. Moscow: CJSC “Shiko”; 2013. 560 p.
5. [Guidelines for the Study of Plague Microbe Strains]. Almaty; 2001. 39 p.
6. Chu M.C. Laboratory Manual of Plague Diagnostic Tests. CDC Publications. Atlanta; 2000. 129 p.
7. [Optimal means and methods of work of plague pathogen collections in anti-plague institutions of the Republic of Kazakhstan. Guidelines]. Astana; 2008. 30 p.

8. Nekrasova L.E., Meka-Mechenko T.V., Begimbaeva E.Zh., Izbanova U.A., Kovaleva G.G., Lukhnova L.Yu., Kunitsa T.N., Kuznetsov A.N., Sagiev Z.A. [Problems of assessing the quality of the microbial collection of pathogens of particularly dangerous infections]. *Karantinnye i Zoonoznye Infeksii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2017; (1-2):134–141.
9. Onishchenko G.G., Kutuyev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian Sea Region, Central Asia and Siberia]. Moscow: “Medicine”; 2004. 192 p.
10. Burdelov L.A., editor. [Atlas of the Spread of Particularly Dangerous Infections in the Republic of Kazakhstan]. Almaty; 2012. 232 p.
11. Meka-Mechenko T.V., Abdel Z.Zh., Begimbaeva E.Zh., Dalibaev Zh.S., Abdirasilova A.A., Mukashev N.K., Kasenova A.K., Esimseit D.T., Abdeliev B.Z. [Monitoring the properties of plague microbe strains isolated in Kazakhstan in 2017–2018]. *Karantinnye i Zoonoznye Infeksii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2019; (2):43–50.
12. Abdel Z.Zh. [Analysis of the properties of plague microbe strains in natural foci of Kazakhstan with different levels of epizootic activity and epidemic manifestations of plague]. *Karantinnye i Zoonoznye Infeksii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2019; (2):57–63.
13. Sutyagin V.V., Meka-Mechenko T.V., Kovaleva G.G., Berdibekov A.T., Belyaev A.I., Kim I.B. [Distribution and characteristics of *Yersinia pestis* strains with an atypical capsule in the Balkhash autonomous plague focus]. *Karantinnye i Zoonoznye Infeksii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2020; (2):64–9.
14. Meka-Mechenko T.V., Nekrasova L.E., Begimbaeva E.Zh., Izbanova U.A., Dalibaev Zh.S., Lukhnova L.Yu., Kunitsa T.N., Kovaleva G.G., Sutyagin V.V., Berdibekov A.T. [Sensitivity to antibiotics in natural strains of the plague microbe from certain foci of the Central Asian desert natural plague focus]. *Medicine (Almaty)*. 2017; (8):68–72.
15. Skurnik M., Strauch E. Phage therapy: facts and fiction. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006; 296(1):5–14. DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.09.002.
16. Dutta S.K., Yao Y., Marassi F.M. Structural insights into the *Yersinia pestis* outer membrane protein ail in lipid bilayers. *J. Phys. Chem.* 2017; 121(32):7561–70. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b03941.
17. Ni B., Du Z., Guo Z., Zhang Y., Yang R. Curing of four different plasmids in *Yersinia pestis* using plasmid incompatibility. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008; 47(4):235–40. DOI: 10.1111/j.1472-765x.2008.02426.x.
18. Platonov M.E., Evseeva V.V., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. [Molecular typing of *Yersinia pestis*]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 2013; (2):3–12.
19. Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'khova Z.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Chervyakova N.S., Naryshkina E.A., Kutuyev V.V. Evolution and circulation of *Yersinia pestis* in the Northern Caspian and Northern Aral Sea regions in the 20th–21st centuries. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0244615. DOI: 10.1371/journal.pone.0244615.

Authors:

Meka-Mechenko T.V., Erubaev T.K., Begimbaeva E.Zh., Kovaleva G.G., Abdel Z.Zh., Sutyagin V.V., Izbanova U.A. Masgut Aikimbaev National Scientific Center of Particularly Dangerous Infections. 14, Zhakhanger St., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan. E-mail: nnscedi-1@nscedi.kz.

Об авторах:

Мека-Меченко Т.В., Ерубаяев Т.К., Бегимбаева Э.Ж., Ковалева Г.Г., Абдел З.Ж., Сутягин В.В., Избанова У.А. Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Республика Казахстан, 050054, Алма-Ата, ул. Жахангер, 14. E-mail: nnscedi-1@nscedi.kz.