

DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-97-101

УДК 616.98:579.842.23

В.В. Сутягин¹, Г.Г. Ковалёва²**БЕЛКИ ВАКЦИННОГО ШТАММА ЧУМНОГО МИКРОБА (*YERSINIA PESTIS* EV НИИЭГ) С ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ АЛЛЕРГЕНОВ**

¹РГУ «Талдыкорганская противочумная станция», Талдыкорган, Республика Казахстан; ²РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы, Республика Казахстан

Цель исследования – поиск белков вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ с потенциальными свойствами аллергенов. **Материалы и методы.** Проанализировано 3256 геномных белков штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ, взятых из базы данных GenBank. Определение аллергенности белков проводилось с использованием информативных компьютерных программ. Программа Allpred, интегрированная в систему Protein Structure Discovery для предсказания белков, как аллергенов, использует не только первичную последовательность аминокислот, но и их пространственную структуру, а также физико-химические свойства аминокислот. Для всех найденных потенциальных аллергенов дополнительно определялась их внутриклеточная локализация с помощью программы CELLO v.2.5: subCELLular LocalizaTion predictor и сходство с известными аллергенами человека в программе AllergenOnline. **Результаты и обсуждение.** Компьютерный анализ 3256 белков позволил выявить 170 (5,22 %) потенциальных аллергенных белков вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ. Из них 53 (31,18 %) относятся к белкам с неизвестной функцией (hypothetical protein), а 16 (9,41 %) к мембранным белкам (membrane protein). Наибольший показатель отнесения белка к аллергену составил 0,824568569477881 и отмечен у протеина EXU71465.1 (autotransporter). Сходство с известными аллергенами выявлено у 12 (7,06 %) предсказанных аллергенных протеинов. Из них 4 (2,35 %) протеина имеют аналоги с аллергенами растений, 5 (2,94 %) – с аллергенами представителей царства животных, 3 (1,76 %) – с аллергенами дрожжей и плесневых грибов. Наиболее перспективными при создании новых гипоаллергенных вакцин и препаратов для диагностики напряженности иммунитета у вакцинированных лиц определены белки-аллергены, относящиеся к группе экстрацеллюлярных, и белки наружной мембраны. Таких у вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ обнаружено 38 или 22,35 %.

Ключевые слова: аллергия, вакцинация, чума, *Yersinia pestis* EV НИИЭГ.

Корреспондирующий автор: Сутягин Виталий Владимирович, e-mail: vit197803@mail.ru.

Для цитирования: Сутягин В.В., Ковалёва Г.Г. Белки вакцинного штамма чумного микроба (*Yersinia pestis* EV НИИЭГ) с потенциальными свойствами аллергенов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 4:97–101. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-97-101

V.V. Sutyagin¹, G.G. Kovaleva²**Proteins of the plague microbe vaccine strain (*Yersinia pestis* EV NIIEG) with potential allergen properties**

¹“Taldykorgan Plague Control Station”, Taldykorgan, Republic of Kazakhstan; ²“National Scientific Center of Particularly Dangerous Infections named after M. Aykimbaev”, Almaty, Republic of Kazakhstan

Abstract. Objective of the study was the search for proteins of the vaccine strain *Yersinia pestis* EV NIIEG with potential properties of allergens. **Materials and methods.** 3256 genomic proteins of *Yersinia pestis* EV NIIEG strain taken from the GenBank database were analyzed. Protein allergenicity was determined using computer information software. The Allpred program, integrated into the Protein Structure Discovery system, for predicting proteins as allergens, uses not only the primary sequence of amino acids, but also their spatial structure, as well as the physicochemical properties of amino acids. For all potential allergens found, their intracellular localization was additionally determined using the CELLO v.2.5 program: subCELLular LocalizaTion predictor and similarity to known human allergens in the AllergenOnline program. **Results and discussion.** Computer analysis of 3256 proteins revealed 170 (5.22 %) potential allergenic proteins of the vaccine strain *Y. pestis* EV NIIEG. Of these, 53 (31.18 %) relate to proteins with an unknown function (hypothetical protein), and 16 (9.41 %) relate to membrane proteins (membrane protein). The highest indicator of protein attribution to allergen was 0.824568569477881, and was observed in protein EXU71465.1 (autotransporter). Similarities to known allergens were found in 12 (7.06 %) of the predicted allergenic proteins. Of these, 4 (2.35 %) proteins have analogues with plant allergens, 5 (2.94 %) – with allergens from the animal kingdom, and 3 (1.76 %) – with yeast and mold allergens. The most promising when creating new hypoallergenic vaccines and drugs for diagnosing intensity of immunity in vaccinated individuals the allergen proteins belonging to the group of extracellular ones and outer membrane proteins have been identified. In *Yersinia pestis* EV NIIEG vaccine strain 38 of these or 22.35 % have been detected.

Key words: allergy, vaccination, plague, *Yersinia pestis* EV NIIEG.

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

Corresponding author: Vitaliy V. Sutyagin, e-mail: vit197803@mail.ru.

Citation: Sutyagin V.V., Kovaleva G.G. Proteins of the plague microbe vaccine strain (*Yersinia pestis* EV NIIEG) with potential allergen properties. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; 4:97–101. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-97-101

Received 05.11.19. Revised 15.11.19. Accepted 28.11.19.

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

На сегодняшний день вакцинация населения и профессионального контингента является основой профилактики чумы в странах СНГ. Так, в Республике Казахстан ежегодно вакцинируется порядка 100 тыс. человек. Штамм *Yersinia pestis* EV уже более 90 лет используется в качестве чумной живой вакцины для людей: он эффективно защищает как от бубонной, так и от легочной форм инфекции [1].

Однако при вакцинации возможно возникновение как общих, так и местных поствакцинальных реакций. Одной из причин развития поствакцинальных осложнений может быть аллергия. У многократно вакцинированных против чумы людей отмечено высокое содержание в крови IgE [2], который ответственен за формирование аллергических реакций. Выявлена прямая зависимость частоты проявления аллергических заболеваний от кратности вакцинации сотрудников противочумных учреждений [3]. Эти факты диктуют необходимость совершенствования существующей вакцины и разработки новых эффективных и безопасных вакцин.

Аллергическое воспаление тесно связано с функциональной активацией клеток врожденного иммунитета; альтернативой кожным пробам со специфическими аллергенами часто служат биологически безопасные методы оценки антибактериального иммунитета в условиях *in vitro*, основанные на выявлении особенностей морфологии активированных и поврежденных нейтрофилов, а также на количественном измерении степени дегенеративных изменений, развивающихся под влиянием специфического аллергена в ядерном хроматине и/или лизосомальных гранулах активированных нейтрофилов крови человека [4]. Для оценки иммуноаллергической перестройки организма при вакцинации и для определения наличия напряженности специфического иммунитета ранее использовали пестин – экстракт убитой культуры чумного микроба. Сейчас ведутся работы по изучению возможности использования пестина ПП (полипептидно-полисахаридного комплекса чумного микроба) в качестве тест-аллергена при постановке аллергопроб *in vitro* [5].

В связи с вышеизложенным возникает потребность в анализе аллергенных свойств белков для прогнозирования и предотвращения аллергических реакций при вакцинации и усовершенствования методов диагностики напряженности иммунитета. Однако к настоящему времени в литературе отсутствует информация о конкретных белках *Y. pestis*, которые могут быть потенциальными аллергенами.

Целью настоящего исследования явился поиск белков вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ с потенциальными свойствами аллергенов.

Материалы и методы

Экспериментальный метод определения аллергенности отдельных белков является довольно трудоемким, поэтому к настоящему времени раз-

работаны различные компьютерные программы для оценки и прогнозирования аллергенных свойств изучаемых протеинов. Для этого нами использовалась компьютерная программа Allpred, интегрированная в систему Protein Structure Discovery [6]. Данная программа, в отличие от других подобных программ, при анализе белков использует не только первичную последовательность аминокислот, но и их пространственную структуру, а также физико-химические свойства аминокислот [7–9]. Для отнесения анализируемого белка к аллергенам в программе используется дифференциальная функция (DF), которая может принимать значения от 0 до 1. При показателе DF выше определенного порога протеин относится к аллергенам.

Всего нами проанализировано 3256 геномных белков штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ, взятых из базы данных GenBank [10].

Белки, предсказанные программой Allpred как аллергенные, дополнительно исследовались в компьютерной программе AllergenOnline [11, 12], для поиска сходства с известными аллергенами. Для этого использовалась процедура сравнения последовательностей полной длины аминокислот в формате FASTA. Значение *E*-порога задавалось 0,01, что позволяет предположить эволюционную связь между двумя сравниваемыми белками [13]. При наличии нескольких схожих аллергенов нами выбирался аллерген с наиболее высокими оценками идентичности.

При предсказании внутриклеточной локализации потенциальных белковых аллергенов применялась компьютерная программа CELLO v.2.5: sub-CELLular Localization predictor [14, 15]. Для предсказания субклеточной локализации данная программа использует четыре типа данных: аминокислотный состав, дипептидный состав, разделенный аминокислотный состав и состав последовательности, основанный на физико-химических свойствах аминокислот.

Результаты и обсуждение

Ранее с применением методов предсказания уровня экспрессии генов микроорганизмов на основе анализа последовательностей ДНК установлена статистически значимая зависимость между уровнем экспрессии и предсказанной аллергенностью белков [7], а повышенная аллергенность микроорганизмов коррелировала с их патогенностью [9].

Секвенирование генома *Y. pestis* EV НИИЭГ [16] позволило использовать программу Allpred для предсказания аллергенности белков вакцинного штамма. Выполненный анализ 3256 белков вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ выявил среди них 170 (5,22 %) белков со свойствами потенциальных аллергенов.

Аллергены – это антигены, стимулирующие гиперчувствительность, опосредованную иммунологическими механизмами [17]. В практике целый ряд аллергенов бактерий (туберкулин, бруцеллин,

Характеристика белков вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ с потенциальными свойствами аллергенов
Characterization of the proteins of the vaccine strain *Y. pestis* EV NIEEG with potential properties of allergens

ID белка / Protein ID	Наименование белка / Name of protein	Величина DF / DF degree	Предсказанная локализация белка / Predicted protein localization	Известный аллерген [источник аллергена] / Known allergen [source of allergen]
EXU73183.1	Membrane protein	0.334211435515437	Наружная мембрана, экстрацеллюлярный / Outer membrane, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU72936.1	Flagellar hook protein flge	0.349991537138249	Экстрацеллюлярный / Extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU72860.1	Adhesin	0.380366856705521	Экстрацеллюлярный, цитоплазма, периплазма / Extracellular, cytoplasm, periplasm	Не обнаружен / Not found
EXU72882.1	Hypothetical protein	0.322354878860553	Цитоплазма, экстрацеллюлярный / Cytoplasm, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU72883.1	Terminase small subunit	0.445785059593053	Цитоплазма, периплазма, экстрацеллюлярный / Cytoplasm, periplasm, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU72857.1	Autotransporter	0.333301003834688	Наружная мембрана, экстрацеллюлярный / Outer membrane, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU72815.1	F17 fimbrial protein	0.354996152497964	Экстрацеллюлярный / Extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU72725.1	Hypothetical protein	0.47066790019916	Цитоплазма, экстрацеллюлярный / Cytoplasm, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU72686.1	Proteinsa F	0.446157617098027	Наружная мембрана, цитоплазма, периплазма / Outer membrane, cytoplasm, periplasm	Не обнаружен / Not found
EXU72621.1	Hypothetical protein	0.398303967116568	Экстрацеллюлярный / Extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU72504.1	Frataxin-like protein	0.335305350977303	Экстрацеллюлярный, цитоплазма / Extracellular, cytoplasm	Не обнаружен / Not found
EXU72189.1	Lysogenization regulator	0.363904378936346	Наружная мембрана / Outer membrane	Не обнаружен / Not found
EXU72091.1	Hypothetical protein	0.32089005888469	Экстрацеллюлярный / Extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU72106.1	Hypothetical protein	0.346793996896739	Экстрацеллюлярный Extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU72109.1	Hypothetical protein	0.321364186522829	Цитоплазма, наружная мембрана / Cytoplasm, outer membrane	Arginine kinase [Amphioctopus fangsiao]
EXU71922.1	NAD (P) H:quinone oxidoreductase	0.489472723820182	Экстрацеллюлярный, цитоплазма, периплазма / Extracellular, cytoplasm, periplasm	Minor allergen Alt a 7 (Alt a VII) [Alternaria alternata]
EXU71924.1	Hypothetical protein	0.432556603494903	Цитоплазма, периплазма, экстрацеллюлярный / Cytoplasm, periplasm, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU71938.1	Membrane protein	0.601785219976821	Периплазма, экстрацеллюлярный / Periplasm, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU71640.1	Tellurium resistance protein terx	0.318990731569871	Экстрацеллюлярный, цитоплазма / Extracellular, cytoplasm	Не обнаружен / Not found
EXU71525.1	Membrane protein	0.355119890714812	Периплазма, наружная мембрана, экстрацеллюлярный / Periplasm, outer membrane, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU71465.1	Autotransporter	0.824568569477881	Цитоплазма, периплазма, экстрацеллюлярный / Cytoplasm, periplasm, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU71298.1	Autotransporter	0.323883465243816	Экстрацеллюлярный / Extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU71221.1	Ornithine carbamoyltransferase	0.326598917595075	Экстрацеллюлярный / Extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU71023.1	Fimbrial protein	0.399507107766683	Экстрацеллюлярный / Extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU70868.1	Hypothetical protein	0.385454700928765	Цитоплазма, периплазма, экстрацеллюлярный / Cytoplasm, periplasm, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU70575.1	Hypothetical protein	0.337976396546586	Цитоплазма, наружная мембрана / Cytoplasm, outer membrane	Не обнаружен / Not found
EXU70557.1	Membrane protein	0.371649179100827	Периплазма, экстрацеллюлярный, цитоплазма / Periplasm, extracellular, cytoplasm	Не обнаружен / Not found
EXU70550.1	Membrane protein	0.322959769389867	Наружная мембрана, периплазма / Outer membrane, periplasm	Не обнаружен / Not found
EXU70516.1	Fimbrial protein	0.327312550133337	Наружная мембрана / Outer membrane	Не обнаружен / Not found
EXU70391.1	Hypothetical protein	0.373184001018088	Экстрацеллюлярный / Extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU70370.1	Hypothetical protein	0.434305925045286	Экстрацеллюлярный, наружная мембрана, цитоплазма / Extracellular, outer membrane, cytoplasm	Не обнаружен / Not found
EXU70277.1	Hypothetical protein	0.342655305608865	Экстрацеллюлярный, периплазма / Extracellular, periplasm	Не обнаружен / Not found
EXU70273.1	Autotransporter	0.346604863625	Экстрацеллюлярный / Extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU70269.1	Hypothetical protein	0.320125910160679	Периплазма, экстрацеллюлярный / Periplasm, extracellular	Allergen HMW glutenin x-type subunit Bx7 precursor [Triticum aestivum]
EXU70262.1	Hypothetical protein	0.329950412158077	Цитоплазма, периплазма, экстрацеллюлярный / Cytoplasm, periplasm, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU70233.1	Aminotransferase V	0.361626216854573	Периплазма, цитоплазма, экстрацеллюлярный / Cytoplasm, periplasm, extracellular	Не обнаружен / Not found
EXU70224.1	Autotransporter	0.390657468475533	Экстрацеллюлярный, периплазма / Extracellular, periplasm	Не обнаружен / Not found
EXU70215.1	Transporter	0.389443024042644	Экстрацеллюлярный / Extracellular	Не обнаружен / Not found

лепромин) используют для специфической диагностики заболевания или оценки напряженности специфического иммунитета.

По нашим данным, среди 170 предполагаемых аллергенов вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ к белкам с неизвестной функцией (hypothetical protein) отнесены 53 (31,18 %), а к мембранным белкам (membrane protein) – 16 (9,41 %). Программный показатель отнесения белка к аллергенам (DF) был наибольшим у протеина EXU71465.1 (autotransporter) и составил 0,824568569477881.

При чуме гиперчувствительность замедленного типа – это обязательный компонент эффективности формирования специфического иммунного ответа. Определение иммунологической эффективности живой чумной вакцины – одна из ключевых задач оценки эффективности профилактических мероприятий в целом при отсутствии массовой заболеваемости людей чумой. Применение аллергенов в тестах *in vivo* и *in vitro* для оценки напряженности противочумного иммунитета значительно облегчило бы эту задачу, но отсутствие стандартизированных информативных аллергенов чумного микроба затрудняет продвижение исследований в этом направлении.

Второй момент – выявление у бактерий протеинов, сходных по своей биохимической структуре с компонентами клеток растительного и животного происхождения [18], и, хотя в литературе недостаточно аргументирована способность бактериальных антигенов стимулировать антибактериальный IgE-ответ, среди белков чумного микроба поиск схожести с известными аллергенами интересен. Нами установлено, что из 158 (92,94 %) предполагаемых аллергенных белков чумного микроба у 4 (2,35 %) обнаружена аналогия с аллергенами растений, у 5 (2,94 %) – с аллергенами представителей царства животных и у 3 (1,76 %) – с аллергенами дрожжей и плесневых грибов.

Белки являются основным агентом, вызывающим IgE-опосредованную аллергию [19]. Бактериальные аллергены способны вызывать антиген-специфическое освобождение гистамина из базофилов, что служит основанием для разработки тестов аллергодиагностики. Такие аллергены, как правило, относятся к экстрацеллюлярным белкам наружной мембраны. При анализе белков с аллергенным потенциалом у вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ (таблица) таковых обнаружено 38 (22,35 %).

По нашему мнению, информация о белках вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ с потенциальными свойствами аллергенов, получаемая с помощью компьютерных программ, открывает новые возможности для специалистов, занимающихся как проблемой разработки новых безопасных противочумных вакцин, так и методов оценки их эффективности. При «редактировании» генов, кодирующих белки-аллергены для целей конструирования новых или совершенствования имеющейся живой вакцины, появляется возможность снижать риски разви-

тия нежелательных реакций. Также информация относительно выявленных белков с потенциальными свойствами аллергенов может быть применена при разработке современных информативных тестов для *in vitro* диагностики специфического противочумного иммунитета.

Таким образом, по результатам исследования определена группа экстрацеллюлярных белков и белков наружной мембраны у вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ, наиболее перспективных для решения задач конструирования безопасных вакцин и эффективных средств аллергодиагностики.

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

Список литературы

1. Дентовская С.В., Копылов П.Х., Иванов С.А., Агеев С.А., Анисимов А.П. Молекулярные основы вакцинопрофилактики чумы. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2013; 3:3–12.
2. Ключева С.Н., Шмелькова Т.П., Щуковская Т.Н. Влияние олигодезоксинуклеотида CpG ODN 2006 на продукцию цитокинов клетками крови людей, вакцинированных против чумы. *Медицинская иммунология*. 2014; 16(6):531–8. DOI: 10.15789/1563-0625-2014-6-531-538.
3. Захаров А.В. О прививках против чумы сотрудников Уральской противочумной станции. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 2013; 1(27):57–61.
4. Кравцов А.Л., Шмелькова Т.П., Щуковская Т.Н. Влияние противочумной вакцинации на функциональную активность клеток врожденного иммунитета человека. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2011; 1:77–80. DOI: 10.21055/0370-1069-2011-1(107)-77-80.
5. Гостишева С.Е., Абзаева Н.В., Ковалев Д.А., Пономаренко Д.Г., Сирица Ю.В., Ракитина Е.Л., Афанасьев Е.Н., Костюченко М.В. Оптимизация метода получения пестины ПП и изучение его специфической активности *in vitro*. *Инфекция и иммунитет*. 2018; 8(1):85–90. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-85-90.
6. Protein structure discovery. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.bionet.sccc.ru/psd/cgi-bin/programs/Allpred/allpred.cgi> (дата обращения 01.10.2019).
7. Брагин А.О., Деменков П.С., Иванисенко В.А. Предсказание аллергенности белков с использованием информации о конформационных пептидах. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2011; 15(3):462–8.
8. Брагин А.О., Деменков П.С., Тийс Е.С., Ховештадт Р., Иванисенко В.А., Колчанов Н.А. Компьютерный анализ взаимосвязи аллергенности микроорганизмов и среды их обитания. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2012; 16(4/1):784–90.
9. Брагин А.О., Соколов В.С., Деменков П.С., Иванисенко Т.В., Брагина Е.Ю., Матушкин Ю.Г., Иванисенко В.А. Программа Allpred для предсказания аллергенности бактерий и архей. *Молекулярная биология*. 2018; 52(2):326–32. DOI: 10.7868/S0026898418020179.
10. NCBI. Protein. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/?term=Yersinia+Pestis+EV> (дата обращения 01.10.2019).
11. Goodman R.E., Ebisawa M., Ferreira F., Sampson H.A., van Ree R., Vieths S., Baumert J.L., Bohle B., Lalithambika S., Wise J., Taylor S.L. AllergenOnline: A peer-reviewed, curated allergen database to assess novel food proteins for potential cross-reactivity. *Mol. Nutr. Food Res*. 2016; 60(5):1183–98. DOI: 10.1002/mnfr.201500769.
12. Allergenic Protein Sequence Searches. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.allergenonline.org/databasefasta.shtml> (дата обращения 01.10.2019).
13. Pearson W.R. Effective protein sequence comparison. *Methods Enzymol*. 1996; 266:227–58. DOI: 10.1016/S0076-6879(96)66017-0.
14. Yu C.S., Chen Y.C., Lu C.H., Hwang J.K. Prediction of protein subcellular localization. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*. 2006; 64(3):643–51. DOI: 10.1002/prot.21018.
15. Molecular Bioinformatics Center. CELLO v.2.5: subCellular Localization predictor. [Электронный ресурс]. URL: <http://cello.life.nctu.edu.tw/> (дата обращения 01.10.2019).
16. Одиноков Г.Н., Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Куклева Л.М., Черкасов А.В., Шавина Н.Ю., Кутырев В.В. Анализ полногеномной последовательности штаммов *Yersinia pestis* на основе

ступенчатого 680-SNP алгоритма. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; 3:49–54. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-3-49-54.

17. Johansson S.G.O. A revised nomenclature for allergy – condensed version of the EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy Clin. Immunol. Intern.* 2002; 14(6):279–87.

18. Федосеева В.Н. Аллергенные свойства бактерий. *Российский аллергологический журнал*. 2005; 3:3–11

19. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. М.: Практическая медицина; 2010. 527 с.

References

1. Dentovskaya S.V., Kopylov P.K., Ivanov S.A., Ageev S.A., Anisimov A.P. Molecular bases of vaccine-prevention of plague. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 2013; 3:3–12.

2. Klyueva S.N., Shmel'kova T.P., Shchukovskaya T.N. Influence of CpG ODN 2006 oligodeoxynucleotide on cytokine production by blood cells of humans vaccinated against plague. *Meditsinskaya Immunologiya [Medical Immunology (Russia)]*. 2014; 16(6):531–8. DOI: 10.15789/1563-0625-2014-6-531-538.

3. Zakharov A.V. [Regarding immunization against plague of the personnel from the Ural Plague Control Station]. *Karantinnye i Zoonoznyye Infektsii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2013; 1(27):57–61.

4. Kravtsov A.L., Shmelkova T.P., Shchukovskaya T.N. [Influence of the Anti-Plague Vaccination on the Functional Activity of Human Innate Immunity Cells]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2011; 1:77–80. DOI: 10.21055/0370-1069-2011-1(107)-77-80.

5. Gostischeva S.E., Abzaeva N.V., Kovalev D.A., Ponomarenko D.G., Siritsa Yu.V., Rakitina E.L., Afanasyev E.N., Kostuchenko M.V. [Optimization of the method of obtaining pestine PP and studying its specific activity *in vitro*]. *Infektsiya i Immunitet [Infection and Immunity]*. 2018; 8(1):85–90. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-85-90.

6. Protein structure discovery. (Cited 01 Oct 2019). [Internet]. Available from: <http://www.bionet.sccc.ru/psd/cgi-bin/programs/Allpred/allpred.cgi>.

7. Bragin A.O., Demenkov P.S., Ivanisenko V.A. [Protein allergenicity prediction on the base of discontinuous peptides]. *Vavilovskiy Zhurnal Genetiki i Selektitsii [Vavilov Journal of Genetics and Selection]*. 2011; 15(3):462–8.

8. Bragin A.O., Demenkov P.S., Tiis E.S., Hoveschtadt R., Ivanisenko V.A., Kolchanov N.A. [Computerized analysis of the relationship between allergenicity of microorganisms and their habitats]. *Vavilovskiy Zhurnal Genetiki i Selektitsii [Vavilov Journal of Genetics and Selection]*. 2012; 16(4/1):784–90.

9. Bragin A.O., Sokolov V.S., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Yu., Matushkin Yu.G., Ivanisenko V.A. [Prediction of Bacterial and Archaeal Allergenicity with AllPred Program]. *Molekulyarnaya Biologiya [Molecular Biology]*. 2018; 52(2):326–32. DOI: 10.7868/S0026898418020179.

10. NCBI. Protein. (Cited 01 Oct 2019). [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/?term=Yersinia+Pestis+EV>.

11. Goodman R.E., Ebisawa M., Ferreira F., Sampson H.A., van Ree R., Vieths S., Baumert J.L., Bohle B., Lalithambika S., Wise J., Taylor S.L. AllergenOnline: A peer-reviewed, curated allergen database to assess novel food proteins for potential cross-reactivity. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60(5):1183–98. DOI: 10.1002/mnfr.201500769.

12. Allergenic Protein Sequence Searches. (Cited 01 Oct 2019). [Internet]. Available from: <http://www.allergenonline.org/database-fasta.shtml>.

13. Pearson W.R. Effective protein sequence comparison. *Methods Enzymol.* 1996; 266:227–58. DOI: 10.1016/S0076-6879(96)66017-0.

14. Yu C.S., Chen Y.C., Lu C.H., Hwang J.K. Prediction of protein subcellular localization. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics.* 2006; 64(3):643–51. DOI: 10.1002/prot.21018.

15. Molecular Bioinformatics Center. CELLO v2.5: sub-CELLular LOCALization predictor. (Cited 01 Oct 2019). [Internet]. Available from: <http://cello.life.nctu.edu.tw/>.

16. Odinkov G.N., Eroshenko G.A., Krasnov Ya.M., Kukleva L.M., Cherkasov A.V., Shavina N.Yu., Kutyrev V.V. [Analysis of the genome wide sequence of *Yersinia pestis* strains based on the consecutive 680-SNP algorithm]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; 3:49–54. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-3-49-54.

17. Johansson S.G.O. A revised nomenclature for allergy – condensed version of the EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy Clin. Immunol. Intern.* 2002; 14(6):279–87.

18. Fedoseeva V.N. [Allergenic properties of bacteria]. *Rossiiskiy Allergologicheskyy Zhurnal [Russian Journal of Allergy]*. 2005; 3:3–11

19. Kolkhir P.V. [Evidence-Based Allergiology-Immunology]. Moscow: "Practice Medicine"; 2010. 527 p.

Authors:

Sutyagin V.V. Taldykorgan Plague Control Station. Republic of Kazakhstan, 004000, Taldykorgan, 104, N. Nazarbayev Ave. E-mail: vit197803@mail.ru.

Kovaleva G.G. National Scientific Center of Particularly Dangerous Infections named after M. Aykimbaev. Republic of Kazakhstan, 050054, Almaty, Zhahanger St., 14. E-mail: gkovaleva@kscqzd.kz.

Об авторах:

Сутягин В.В. Талдыкорганская противочумная станция. Республика Казахстан, 004000, Талдыкорган, пр. Н. Назарбаева, 104. E-mail: vit197803@mail.ru.

Ковалёва Г.Г. Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М. Айкимбаева. Республика Казахстан, 050054, Алматы, ул. Жахангер, 14. E-mail: gkovaleva@kscqzd.kz.

Поступила 05.11.19.

Отправлена на доработку 15.11.19.

Принята к публ. 28.11.19.