

DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-59-69

УДК 616.98:579.842.23

Г.А. Ерошенко¹, А.Н. Балыкова¹, Я.М. Краснов¹, Е.А. Нарышкина¹, Е.Н. Рождественский²,
Г.Х. Базарова², А.В. Денисов², Е.Г. Оглодин¹, Н.Ю. Шавина¹, К.С. Марцоха¹, В.В. Кутырев¹

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ШТАММОВ *YERSINIA PESTIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ПЛАТО УКОК И ДРУГИХ ТЕРРИТОРИЯХ ГОРНОГО АЛТАЯ

¹ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;

²ФКУЗ «Алтайская противочумная станция», Горно-Алтайск, Российская Федерация

Цель исследования – молекулярно-генетическая идентификация и анализ филогенетического родства штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на плато Укок в 2020 г., для установления современных границ природного мегаочага чумы в Горном Алтае в России и Монголии. **Материалы и методы.** Исследовано 37 штаммов *Y. pestis* основного подвида, выделенных в Тувинском горном и Горно-Алтайском высокогорном очагах чумы и смежных территориях Монголии в 1971–2020 гг. Полногеномное секвенирование штаммов выполняли с помощью Ion S5 XL System (Thermo Fischer Scientific). Для обработки данных и сборки последовательностей сырых ридов *de novo* использовали Ion Torrent Suite software package 5.12 и Newbler gsAssembler 2.6. Средний размер собранного генома составил 4,55 м.п.н. Коровые SNPs выявляли путем выравнивания контигов штаммов *Y. pestis* на геноме CO92 с помощью программы Snippy 4.6, затем удаляли 28 гомоплазий SNPs. Полученный набор SNPs содержал только коровую область генома (955 SNPs). Дендрограмму строили методом Maximum Likelihood с применением программы PhyML 3.1. **Результаты и обсуждение.** Определена современная популяционная структура *Y. pestis* основного подвида античного биовара филогенетической линии 4.ANT, эндемичной для трех очагов Горного Алтая в России и Монголии. Выявлено наличие клона 4.ANT-21, получившего распространение на территории этих природных очагов чумы в начале XXI в. Показана принадлежность трех штаммов, выделенных на плато Укок в 2020 г., к клону 4.ANT-21. По данным филогенетического анализа получены доказательства циркуляции 4.ANT на плато Укок ранее 2018 г. Сделан вывод о необходимости обследования пограничных с плато Укок территорий Монголии, Казахстана и Китая для установления современных границ мегаочага 4.ANT.

Ключевые слова: возбудитель чумы, штаммы, очаги чумы Горного Алтая.

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

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Балыкова А.Н., Краснов Я.М., Нарышкина Е.А., Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Денисов А.В., Оглодин Е.Г., Шавина Н.Ю., Марцоха К.С., Кутырев В.В. Сравнительный генетический анализ штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на плато Укок и других территориях Горного Алтая. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 4:59–69. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-59-69

Поступила 23.11.20. Принята к публ. 24.12.20.

Г.А. Eroshenko¹, A.N. Balykova¹, Ya.M. Krasnov¹, E.A. Naryshkina¹, E.N. Rozhdestvensky²,
G.Kh. Bazarova², A.V. Denisov², E.G. Oglodin¹, N.Yu. Shavina¹, K.S. Martsokha¹, V.V. Kutyrev¹

Comparative Genetic Analysis of *Yersinia pestis* Strains Isolated on the Ukok Plateau and other Territories of the Altai Mountains

¹Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;

²Altai Plague Control Station, Gorno-Altai, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was molecular-genetic identification and analysis of the phylogenetic relationship of *Yersinia pestis* strains isolated on the Ukok Plateau in 2020, in order to establish the current boundaries of the natural mega focus of plague in the Altai Mountains in Russia and Mongolia. **Materials and methods.** 37 strains of *Y. pestis* of the main subspecies isolated in the Tuva mountain and Gorno-Altai high-mountain plague foci and adjacent territories of Mongolia in 1971–2020 were studied. The whole genome sequencing of the strains was performed using the Ion S5 XL System (Thermo Fischer Scientific). Ion Torrent Suite software package 5.12 and Newbler gsAssembler 2.6 were used to process the data and assemble *de novo* the sequences of raw reads. The average size of the collected genome was 4.55 million base pairs. Core SNPs were detected by aligning the contigs of *Y. pestis* strains on the CO92 genome using the Snippy 4.6 program, then 28 SNP homoplasies were removed. The resulting set of SNPs contained only the core region of the genome (955 SNPs). The dendrogram was constructed using the Maximum Likelihood method applying the PhyML 3.1 program. **Results and discussion.** The current population structure of *Y. pestis* of the main subspecies, antique biovar, phylogenetic line 4.ANT, endemic to the foci of the Altai Mountains in Russia and Mongolia has been determined. The presence of 4.ANT-21 clone, which became widespread in the territory of these natural foci of plague at the beginning of the XXI century, was revealed. It is shown that three strains isolated on the Ukok Plateau in 2020 belong to clone 4.ANT-21. According to phylogenetic analysis, evidence of 4.ANT circulation on the Ukok Plateau before 2018 was obtained. The lesson that has been learned is that it is necessary to study the territories of Mongolia, Kazakhstan and China bordering the Ukok Plateau in order to establish the current boundaries of the 4.ANT mega focus.

Key words: pathogen of plague, strains, foci of plague in the Altai Mountains.

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

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

Citation: Eroshenko G.A., Balykova A.N., Krasnov Ya.M., Naryshkina E.A., Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Denisov A.V., Oglodin E.G., Shavina N.Yu., Martsokha K.S., Kuttyrev V.V. Comparative Genetic Analysis of *Yersinia pestis* Strains Isolated on the Ukok Plateau and other Territories of the Altai Mountains. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2020; 4:59–69. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-59-69

Received 23.11.20. Accepted 24.12.20.

Eroshenko G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>

Balykova A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3766-7979>

Krasnov Ya.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-2394>

Kuttyrev V.V., ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

На северо-западной окраине Центрально-Азиатской зоны природной очаговости чумы в Горном Алтае в России расположены очаги чумы Сибири, в которые входят Горно-Алтайский высокогорный и Тувинский горный. Продолжением Горно-Алтайского высокогорного очага на территории Монголии является Сайлюгемский высокогорный очаг. Эти природные очаги чумы открыты в 60-х гг. XX столетия по проявлениям эпизоотической активности [1]. В Горно-Алтайском высокогорном очаге установлена циркуляция алтайского биовара центральноазиатского подвида *Yersinia pestis* subsp. *central asiatica*, biovar *altaica* (ранее алтайского подвида). Случаи чумы, вызванные алтайским и другими биоварами центральноазиатского подвида – гиссарским, таласским, *microtus* (филогенетическая ветвь 0.РЕ4), распространенными в Центральной Азии, не зарегистрированы [2, 3].

В 2012 г. в ур. Большие Сары-Гобо в Кош-Агачском районе Республики Алтай на территории Горно-Алтайского высокогорного очага впервые выделен единичный штамм *Y. pestis* М-1951 (исх. – 1454-Алт.), который по комплексу фенотипических и генетических признаков отнесен к основному подвиду *Y. pestis* ssp. *pestis* филогенетической линии 4.ANT античного биовара. До 2012 г. штаммы 4.ANT выделяли только в Тувинском горном очаге, а также в некоторых очагах Монгольского Алтая, в частности в очаге Хуух-Сэрх-Мунх-Хаирхан [4–6]. По данным мультилокусного VNTR анализа, MLVA25, штамм *Y. pestis* М-1951 попал в одну группу со штаммами, выделенными в конце 1980-х гг. на территории природного очага чумы Хуух-Сэрх-Мунх-Хаирхан (Баян-Ульгийский аймак). Из этого было сделано заключение о том, что штамм занесен из Монголии из очага Сэрх-Мунх-Хаирхан, расположенного на расстоянии 240 км от места его находки [7].

В 2014–2016 гг. в этом же Кош-Агачском районе Республики Алтай впервые в Горном Алтае произошли три случая заболевания чумой человека, вызванные штаммами 4.ANT основного подвида [8, 9]. Проведенные в 2014–2017 гг. эпизоотологические обследования выявили широкое распространение *Y. pestis* основного подвида, циркулирующего на сурках в Горно-Алтайском высокогорном очаге [10]. Проведены широкомасштабные профилактические и противоэпидемические мероприятия в целях снижения риска осложнения эпидемиологической ситуации по чуме на территории Республики Алтай [11, 12].

По результатам комплексного анализа эпизоотологических, эпидемиологических и молекулярно-генетических данных предположено существование трансграничного мегаочага в Горном Алтае,

включающего Тувинский горный, Горно-Алтайский высокогорный очаги и прилегающие районы Монголии, с циркуляцией *Y. pestis* основного подвида античного биовара филогенетической линии 4.ANT [13]. Популяция 4.ANT эндемична для Горного Алтая и в других очагах мира не встречается [2, 3, 14]. Эпизоотические обследования, проведенные в 2017–2018 г. в Монголии, выявили распространение 4.ANT на территории Сайлюгемского высокогорного очага [15, 16]. В 2019 г. здесь произошли случаи заражения чумой человека, подтверждающие активизацию и расширение границ мегаочага чумы в Горном Алтае [17].

До сих пор малообследованной оставалась территория плато Укок, расположенного на окраине Горного Алтая в России на границе с тремя государствами: Монголия, Казахстан и Китай. При обследовании плато Укок в 2019 г. в районе верхней части долины р. Калгуты методом ПЦР выявлена ДНК *Y. pestis* в остатках стола хищных птиц [18]. В ходе эпизоотологического обследования, проведенного в 2020 г., выделены 3 штамма *Y. pestis* основного подвида, а также получены положительные результаты ПЦР-диагностики и серологического обследования, что свидетельствовало о протекании здесь эпизоотии чумы.

Молекулярно-генетическая идентификация и филогенетический анализ штаммов *Y. pestis*, впервые выделенных на плато Укок, представляют интерес как для установления направлений и закономерностей распространения высоковирулентных штаммов *Y. pestis* основного подвида в Горном Алтае, так и для выяснения современных границ расположенного здесь природного мегаочага чумы. Получение этих данных необходимо для определения масштабов эпизоотологического мониторинга и оптимизации объемов проведения профилактических мер в этом участке природной очаговости чумы.

Материалы и методы

Штаммы. Исследованные в работе штаммы *Y. pestis* получены из Государственной коллекции патогенных бактерий на базе РосНИПЧИ «Микроб». Штаммы выращивали в LB бульоне и на LB агаре в течение 24–48 часов. Анализ культурально-морфологических и биохимических свойств штаммов проводили в соответствии с принятыми методами лабораторной диагностики возбудителя чумы [19].

Полногеномное секвенирование, идентификация SNPs, построение дендрограммы. ДНК штаммов *Y. pestis* выделяли с использованием набора PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, USA).

Полногеномное секвенирование выполняли с помощью Ion S5 XL System (Thermo Fischer Scientific) в соответствии с инструкцией производителя. Для приготовления библиотек образцов использовали наборы Ion Xpress™ Plus Fragment Library Kit и Ion Xpress™ Barcode Adapter 1-16 Kit. Для автоматизированной подготовки матрицы применяли Ion Chef System с наборами Ion 520™ & Ion 530™ Kit – Chef и Ion 530™ Chip Kit. Обработку данных и сборку последовательностей сырых ридов *de novo* проводили с помощью Ion Torrent Suite software package 5.12 и Newbler gsAssembler 2.6. Секвенированные риды собирали в контиги со средним покрытием на геном 98,56 % (глубина прочтения 50х). Средний размер собранного генома составил 4,55 м.п.н. Коровые SNPs выявляли путем выравнивания контигов штаммов *Y. pestis* на геноме CO92 с помощью программы Snippy 4.6, затем удаляли 28 гомоплазий SNPs. Полученный набор SNPs содержал только коровую область генома (955 SNPs). Дендрограмму строили

методом Maximum Likelihood с применением программы PhyML 3.1. Модель нуклеотидных замен GTR подобрана в программе Jmodeltest2 с учетом AIC-критерия. Использовали 500 бутстреп-реплик. Визуализацию филогенетического дерева выполняли в программе Dendroscope V3.7.3.

Результаты и обсуждение

При проведении комплексного анализа свойств штаммов *Y. pestis*, выделенных на плато Укок в 2020 г., изучены их биохимические и генетические особенности. Для сравнения использованы штаммы *Y. pestis*, выделенные в 1987–2020 гг. в Тувинском горном, Горно-Алтайском высокогорном очагах в России и в Сайлюгемском высокогорном очаге в Монголии. Всего в этой работе приведены данные по 37 штаммам, выделенным за 50 лет – с 1971 по 2020 год (табл. 1). В их число входят 9 штаммов из Тувинского горного очага: по одному штамму 1971,

Таблица 1 / Table 1

Штаммы *Yersinia pestis* из очагов Горного Алтая, использованные в этой работе
Yersinia pestis strains from the foci of Altai Mountains, used in the study

№ штамма Strain No	Очаг и место выделения Focus and site of isolation	Источник, год выделения Source, year of isolation
Тувинский горный 1971–2015 Tuva mountain focus 1971–2015		
2060	Тува, Саглинский э/о, уч. 12. Верхние Саглы Tuva, Saglinsky territory, section 12, Verkhnie Sagly	<i>Spermophilus undulatus</i> , 1971
И-3110	Тувинская АССР, Овюрский р-н. Карасут Т-4, 26,5 км от п. Саглы, 4144605042 Tuva ASSR, Ovyursky region, Karasut T-4, 26.5 km from Sagly settlement, 4144605042	<i>Citellophilus tesquorum</i> , 1984
KM932	Тувинская АССР, ур. Оначи Саглинского природного мезоочага чумы Tuva ASSR, Onachi landmark of the Saglinsky natural mesofocus of plague	<i>C. tesquorum</i> , 1987
620	Республика Тыва (Р. Тыва), Монгун-Тайгинский кожуун, ур. Чалыаш Republic of Tuva (Tuva R.), Mongun-Tajiginsky kozhuun, Chalyash landmark	<i>C. tesquorum</i> , 1998
1552	Р. Тыва, Монгун-Тайгинский кожуун, ур. Кадыр-Оруг Tuva R., Mongun-Tajiginsky kozhuun, Kadyr-Orug landmark	<i>Paramonopsyllus scalonae</i> , 2001
М-1944	Р. Тыва, Монгун-Тайгинский кожуун, Барош-ай, 4144604024 Tuva R., Mongun-Tajiginsky kozhuun, Barosh-ai, 4144604024	<i>Marmota sibirica</i> , 2012
863	Р. Тыва, Монгун-Тайгинский кожуун, ур. Кара-Ляш, с. 3744506042 Tuva R., Mongun-Tajiginsky kozhuun, Kara-Lyash landmark, 3744506042	<i>S. undulates</i> , 2013
1636	Р. Тыва, ур. Кара-Ляш, с. 3744506042 Tuva R., Kara-Yyash landmark, 3744506042	<i>C. tesquorum</i> , 2015
209	Р. Тыва, Монгун-Тайгинский кожуун, ур. Орук-Туг, с. 3744604932 Tuva R., Mongun-Tajiginsky kozhuun, Oruk-Tug landmark, 3744604932	<i>S. undulatus</i> , 2015
Горно-Алтайский высокогорный 2012–2020 Gorno-Altai high-mountain focus 2012–2020		
М-1951 [исх. 1454-Алт.] [originally 1454-Alt.]	Республика Алтай (Р. Алтай), Большие и Малые Сары-Гобо, т. 2, с. 364450951.2 Altai Republic, (Altai R.), Great and Small Sary-Gobo, p. 2, 364450951.2	<i>S. undulatus</i> , 2012
М-1971 [517 Алт.] [517 Alt.]	Р. Алтай, с. Мухор-Тархата, ул. Телесовой, 19 Altai R., Mukhor-Tarkhata village, Telesovoy St., 19	Человек/human, 2014
337	Горно-Алтайский высокогорный, Средин Ирбисту, т. 8. 364450813.1 Gorno-Altai high-mountain, Sredina Irbistu, 364450813.1, p. 8	<i>Marmota baibacina</i> , 2015
349	Горно-Алтайский высокогорный, Средин Ирбисту, т. 8. 364450813.1 Gorno-Altai high-mountain, Sredina Irbistu, 364450813.1, p. 8	<i>O. silantievi</i> , 2015
25	Горно-Алтайский высокогорный, окр. озера Киндыктыкуль 364450834.2 Gorno-Altai high-mountain, vicinities of the Lake Kindytkyul 364450834.2	<i>M. baibacina</i> , 2016
133	Р. Алтай, Горно-Алтайский высокогорный, Кош-Агачский район, стационар т. 3, от с. Кош-Агач 49 км – 142° 364450951 Altai R., Gorno-Altai high-mountain, Kosh-Agach region, permanent out-station p. 3, 49 km from Kosh-Agach village	<i>M. baibacina</i> , 2016

Окончание таблицы 1 / Ending of the table 1

157	Р. Алтай, Кош-Агачский район, с. Мухор-Тархата, ул. Самтаева, 5/1 Altai R., Kosh-Agach region, Mukhor-Tarkhata village, Samtaeva St., 5/1	Человек/human, 2016
162	Р. Алтай, Кош-Агачский район, г. Горно-Алтайск, пр-т Коммунистический, 125/35 Altai R., Kosh-Agach region, Gorno-Altai city, Kommunistichesky avenue, 125/35	Человек/human, 2016
848	134508342(36) Богуты, т. 5. N 49.7915°, E 88.3799° 134508342(36) Boguty, p. 5. N 49.7915°, E 88.3799°	<i>S. undulates</i> , 2017
290	Р. Алтай, Кош-Агачский район. 134509421 (36) Средина Больших Шибет, т. 9. N 49.6652°, E 88.8169° Altai R., Kosh-Agach region, 134509421 (36) Sredina Bolshikh Shibet, p. 9. N 49.6652°, E 88.8169°	<i>M. baibacina</i> , 2018
266	Р. Алтай, Кош-Агачский район. 13450931.4 окр. Озера Караколь-Нур и Зерниколь-Нур т. 2. N 49.5611 и E 88.2355 Altai R., Kosh-Agach region, 13450931.4, vicinities of the Lake Karakol-Nur and Zernikol-Nur, p. 2. N 49.5611 и E 88.2355	<i>M. baibacina</i> , 2018
276	Р. Алтай, Кош-Агачский район. 13450942.2 Вершина Больших Шибет, т. 2. N 49.64854 T 88.88837 Altai R., Kosh-Agach region, 13450942.2 Bolshikh Shibet Summit, p. 2. N 49.64854 T 88.88837	<i>M. baibacina</i> , 2018
38	Горно-Алтайский высокогорный, Кош-Агачский район, Средина Больших Шибет, т. 9. 134509421(36) N 49.6577°, E 88.8099° Gorno-Altai high-mountain focus, Kosh-Agach region, Sredina Bolshikh Shibet, p. 9. 134509421(36) N 49.6577°, E 88.8099°	<i>M. baibacina</i> , 2019
1097	Горно-Алтайский высокогорный, Вершина реки Бар-Бургазы, т. 1. 134508324(36) N 49.8730°, E 89.4466° Gorno-Altai high-mountain focus, Apex of the river Bar-Burgazy, p. 1. 134508324(36) N 49.8730°, E 89.4466°	<i>S. undulatus</i> , 2019
110	Горно-Алтайский высокогорный, окрестности оз. Киндыктыкуль, без точки 134508342(36) N 49.8314°, E 89.4648° Gorno-Altai high-mountain focus, Vicinities of the Lake Kindytkyul, no point, 134508342(36) N 49.8314°, E 89.4648°	<i>M. baibacina</i> , 2019
1689	Горно-Алтайский высокогорный, окрестности озер Каракуль и Зерлюколь-Нур, т. 1. 134509323(36) N 49.5530°, E 88.2785 Gorno-Altai high-mountain focus, vicinities of the Lakes Karakul and Zerlyukol, p. 1. 134509323(36) N 49.5530°, E 88.2785	<i>Oropsylla alakensis</i> , 2019
50	Р. Алтай, Кош-Агачский район. 13450923.3 Ак-Алаха N 49.3031°, E 87.5963° Altai R., Kosh-Agach region, 13450923.3 Ak-Alakha N 49.3031°, E 87.5963°	<i>M. baibacina</i> , 2020
112	Р. Алтай, Кош-Агачский район. 134501042.2 Вершина р. Калгуты. т. 2. N 49.2896°, E 87.9277° Altai R., Kosh-Agach region, 134501042.2 apex of the river Kalguty, p. 2. N 49.2896°, E 87.9277°	Погодки хищных птиц, 2020 Regurgitate of carnivorous birds, 2020
1214	Р. Алтай, Кош-Агачский район. 134508234(36) Правый берег Чаган-Бургазы, т. 7. N 49.4098° E 88.7305° Altai R., Kosh-Agach region, 134508234(36) Right bank of the river Chagan-Burgazy, p. 7. N 49.4098° E 88.7305°	<i>O. silantiewi</i> , 2020
656	Р. Алтай, Кош-Агачский район. 134501041.2 Калгуты т. 2. N 49.3096°, E 87.7021° Altai R., Kosh-Agach region, 134501041.2 Kalguty p. 2 N 49.3096°, E 87.7021°	<i>O. alakensis</i> , 2020
581	Р. Алтай, Кош-Агачский район. 13450931.4 Окр. Озера Каракуль и Зерниколь-Нур, т. 2. N 49.5742, E 88.2378 Altai R., Kosh-Agach region, 13450931.4, vicinities of the Lake Karakul and Zernikol-Nur, p. 2. N 49.5742, E 88.2378	<i>O. alakensis</i> , 2020
Монголия 1988, 2018 Mongolia 1988, 2018		
И-3239	Монгольская Народная Республика (МНР), Баян-Ульгийский аймак, Дэлун сомон, уч. Хара-Гобо Mongolian People's Republic (MPR), Bayan-Ulgiisky aimak, Deluun somon, Khara-Gobo	<i>Oropsylla silantiewi</i> , 1988
И-3244	МНР, Баян-Ульгийский аймак MPR, Bayan-Ulgiisky aimak	<i>Ochotona dauurica</i> , 1988
И-3647	Монголия, Баян-Ульгийский аймак, Улаанхус сомон, уч. Хар-Жамат, т. 1. N 49.388205°, E 88.68013° Mongolia, Bayan-Ulgiisky aimak, Ulaankhus somon, Khar-Zhamat, p. 1. N 49.388205°, E 88.68013°	<i>M. baibacina</i> , 2018
И-3656	Монголия, Баян-Ульгийский аймак, Ногооннуур сомон, 13450952.3, уч. Хагнур, т. 1. N 49.568937°, E 89.27499° Mongolia, Bayan-Ulgiisky aimak, Nogoonnuur somon, 13450952.3, Khagnur, p. 1. N 49.568937°, E 89.27499°	<i>M. baibacina</i> , 2018
И-3660	Монголия, Баян-Ульгийский аймак, Ногооннуур сомон, 13450954.1, уч. Зуслан-Булаг, т. 2. N 49.495468°, E 89.26795° Mongolia, Bayan-Ulgiisky aimak, Nogoonnuur somon, 13450954.1, Zuslan-Bulag, p. 2. N 49.495468°, E 89.26795°	<i>M. baibacina</i> , 2018
И-3662	Монголия, Баян-Ульгийский аймак, Ногооннуур сомон, 13451082.1 уч. Хундий, т. 1 Mongolia, Bayan-Ulgiisky aimak, Nogoonnuur somon, 13451082.1, Khundy, p. 1	<i>M. baibacina</i> , 2018
И-3674	Монголия, Баян-Ульгийский аймак, Ногооннуур сомон, 13450964.4 уч. Бухан-Толгой, т. 1 Mongolia, Bayan-Ulgiisky aimak, Nogoonnuur somon, 13450964.4, Bukhan-Tolgoi, p. 1	<i>M. baibacina</i> , 2018
MGJZ12	Монголия, Баян-Ульгийский аймак, N 48.18°, E 89.50° Mongolia, Bayan-Ulgiisky aimak, N 48.18°, E 89.50°	<i>M. sibirica</i> , 2002 GenBank

1984, 1987, 1998, 2001, 2012, 2013 гг. и два штамма 2015 г. Также изучены 7 штаммов *Y. pestis*, выделенных в Баян-Ульгийском аймаке в Монголии: 3 – в 1988 г., 5 – в 2018 г. Исследован 21 штамм *Y. pestis*, полученный в разных участках Горно-Алтайского высокогорного очага, включая 1 штамм 2012 г., 1 – 2014, 2 – 2015, 4 – 2016, 1 – 2017, 3 – 2018, 4 – 2019 г. и 5 штаммов 2020 г., в том числе три штамма с плато Укок 2020 г. Большинство использованных штаммов выделены от сурков (*Marmota baibacina*, *M. sibirica*) – 15 штаммов, а также от длиннохвостого суслика (*Spermophilus undulatus*) – 6 штаммов, даурской пищухи (*Ochotona dauurica*) – 1 штамм, блох (*Citellophilus tesquorum*, *Oropsylla silantiewi*, *O. alakensis*, *Paramonopsyllus scalonae*) – 11 штаммов, погадок хищных птиц – 1 штамм. Три штамма получены от человека в Горно-Алтайском высокогорном очаге в 2014 и 2016 гг.

Анализ биохимических характеристик трех штаммов *Y. pestis*, выделенных в 2020 г. на плато Укок, показал, что они, как и другие взятые для сравнения штаммы из очагов Горного Алтая, относятся к античному биовару основного подвида *Y. pestis* и обладают типичными для этого биовара свойствами. Они не ферментируют рамнозу, но утилизируют ара-

бинозу и глицерин, обладают способностью к редукции нитратов. Анализ плазмидного состава выявил присутствие в их геноме, кроме трех резидентных плазмид *Y. pestis*, дополнительной плазмиды размером 33,4 т.п.н., соответствующей размерам типичной для штаммов 4.ANT плазмиды rTP33. По комплексу этих признаков штаммы основного подвида, выделенные в 2020 г. на плато Укок и других территориях Горного Алтая, относятся к филогенетической линии 4.ANT античного биовара. Места выделения этих штаммов представлены на рис. 1 и 2.

Для установления генетического родства штаммов *Y. pestis*, впервые выделенных на плато Укок в 2020 г., проведено их полногеномное секвенирование и филогенетическое исследование по данным SNP-анализа в коровом геноме секвенированных штаммов (рис. 3). Полногеномное секвенирование проведено также для еще двух штаммов *Y. pestis*, выделенных в 2020 г. в Кош-Агачском районе Горно-Алтайского высокогорного очага. В рамках этой работы в генетической базе данных NCBI GenBank депонированы геномы двух штаммов филогенетической линии 4.ANT – *Y. pestis* 276 (№ JAEMHJ000000000) и 157 (№ JAEMHI000000000). При построении филогенетического дерева использованы также



Рис. 1. Места выделения штаммов *Yersinia pestis* античного биовара основного подвида, филогенетической линии 4.ANT в Тувинском горном, Горно-Алтайском высокогорном очагах в России и в Сайлюгемском высокогорном очаге в Монголии в 1987–2020 гг.

Fig. 1. Site of isolation of *Yersinia pestis* strains, antique biovar of the main subspecies, phylogenetic line 4.ANT in the Tuva mountain, Gorno-Altai high-mountain foci in Russia and in the Sailugem high-mountain focus in Mongolia in 1987–2020

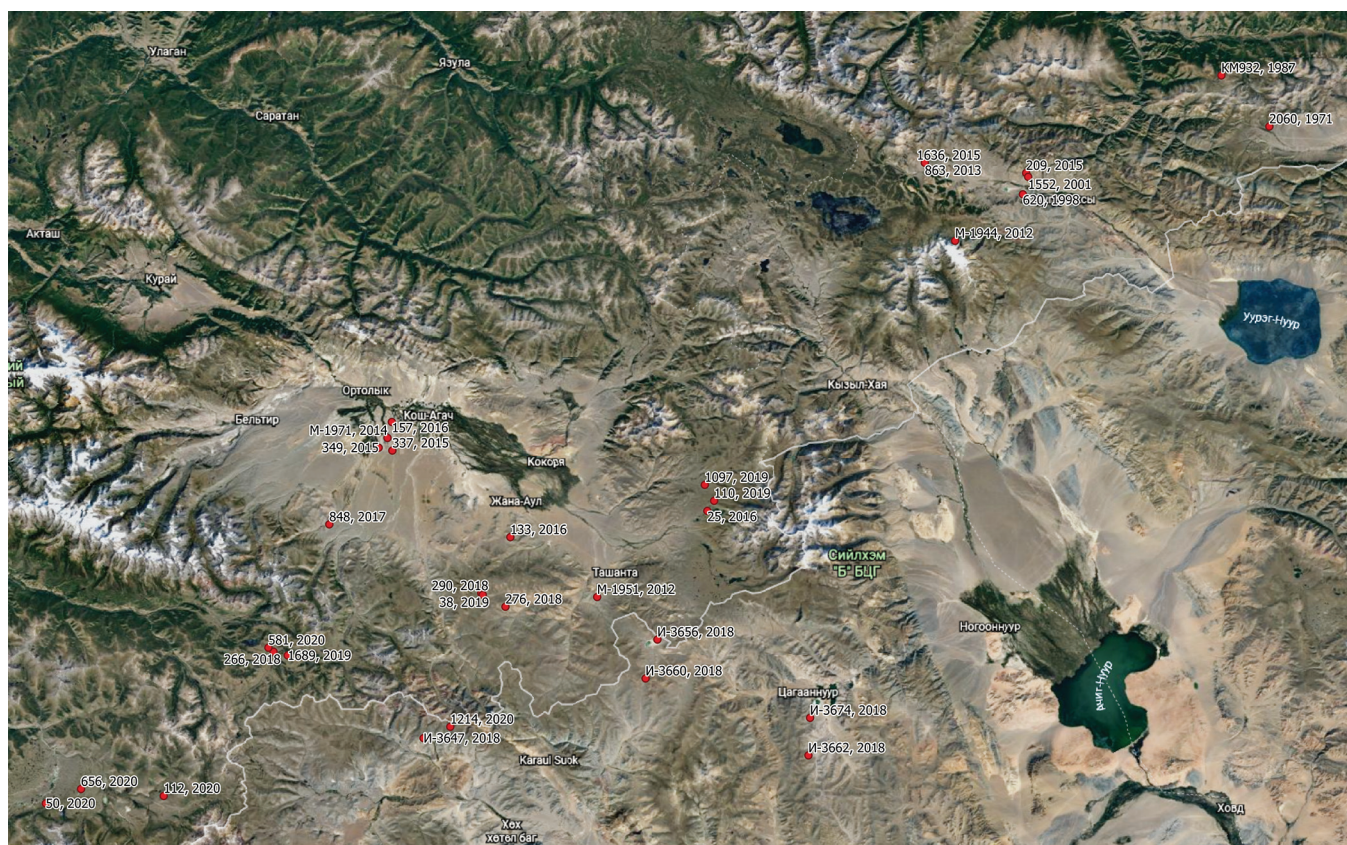


Рис. 2. Карта Горного Алтая с указанием мест выделения штаммов *Y. pestis* основного подвида античного биовара филогенетической линии 4.ANT в Тувинском горном очаге в 1971–2015 гг., в Горно-Алтайском высокогорном очаге в 2012–2020 гг. и в Сайлюгемском высокогорном очаге в 2018 г. Аэрокосмическая съемка природных очагов чумы Горного Алтая

Fig. 2. Map of the Altai Mountains showing the places of isolation of *Y. pestis* strains of the main subspecies of the antique biovar, the phylogenetic line 4.ANT in the Tuva mountain focus in 1971–2015, in the Gorno-Altai high-mountain focus in 2012–2020 and in the Saylyugem high-mountain focus in 2018. Aerospace survey of natural plague foci in the Altai Mountains

нуклеотидные последовательности 11 штаммов *Y. pestis* из других очагов мира. Они включают: 620024 (ADPM00000000), 2751-55 (LYCL00000000), Pestoides A (NZ_ACNT00000000), Pestoides B (NZ_CP010023), И-2998 (LYMR00000000), B42003004 (NZ_AAYU00000000), CO92 (NC_003143), KIM10 (NC_004088), Nepal516 (NZ_ACNQ00000000), MGJZ9 (ADSZ00000000), MGJZ12 (ADSV00000000) из базы данных NCBI GenBank.

На дендрограмме видна четкая кластеризация штаммов *Y. pestis* популяции 4.ANT по месту и времени выделения. Наиболее ранняя ветвь представлена кластером из трех штаммов, выделенных в Тувинском горном очаге в прошлом веке в 1971, 1984 и 1987 гг. Штаммы получены от длиннохвостого суслика и от блох *C. tesquorum*. За ней от ствола эволюции 4.ANT отходит ветвь, содержащая современные штаммы *Y. pestis*, выделенные преимущественно в XXI в. Количество SNPs, специфических для этой ветви 4.ANT, составляет 10, из них 8 SNPs расположены в кодирующих последовательностях (рис. 3, филогенетический узел I; табл. 2). Эта ветвь включает один известный штамм MGJZ12 (NCBI GenBank), полученный от сурка в Баян-Ульгийском аймаке Монголии в 2002 г., и подветвь штаммов 4.ANT, выделенных на территории всех трех очагов

Горного Алтая. Последняя имеет 7 специфических SNPs (5 SNPs в кодирующих последовательностях) (рис. 3, филогенетический узел II, табл. 2) и в свою очередь распадается на две подветви, первая из которых содержит три отдельных кластера штаммов из Тувинского горного очага. В эту подветвь штаммов (филогенетический узел III, 7 SNPs, 5 – в кодирующих последовательностях) из Тувинского очага 1998–2015 гг. входит кластер (2 SNPs) из двух штаммов, выделенных от блох в 1998 и 2001 гг. в Монгун-Тайгинском кожууне Республики Тыва. Другой кластер (3 SNPs, 2 – в кодирующих последовательностях) состоит из двух штаммов, полученных от сурка и длиннохвостого суслика в 2012–2013 гг. так же в Монгун-Тайгинском кожууне (3 специфических SNPs, 2 – в кодирующих последовательностях). Третий кластер (1 SNP в кодирующей последовательности) содержит два штамма 2015 г., выделенных от суслика в том же кожууне и от блохи *C. tesquorum* в ур. Кара-Ыяш. Все эти штаммы получены в Тувинском горном очаге в течение 18 лет, с 1998 по 2015 год. Для них выявлено определенное генетическое разнообразие. Штаммы относятся к разным кластерам со своими специфическими SNPs, что свидетельствует об их независимой микроэволюции в отдельных участках Монгун-Тайгинского кожууна.

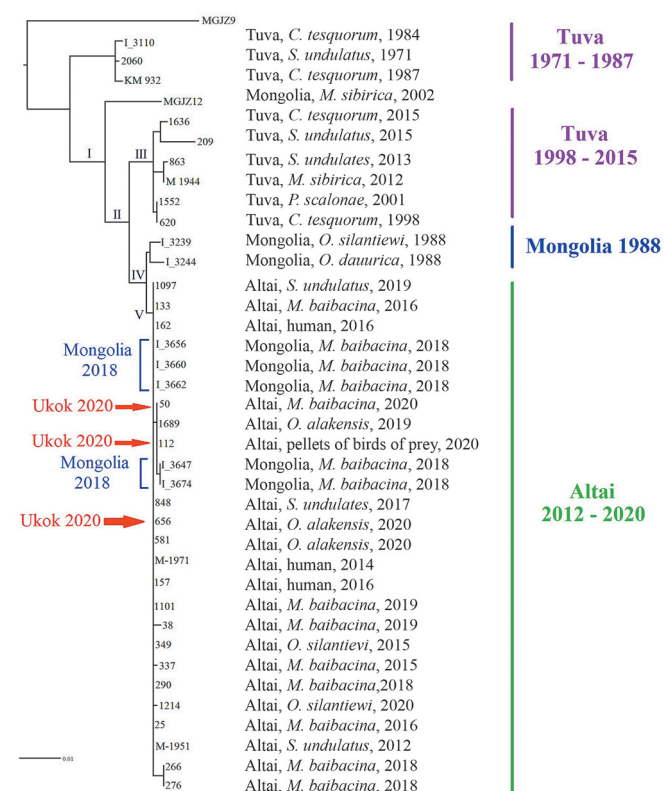


Рис. 3. Филогенетическое родство штаммов *Y. pestis*, выделенных на плато Укок и других участках Кош-Агачского района Республики Алтай в 2020 г., по данным полногеномного секвенирования 37 штаммов из очагов Горного Алтая в России и Монголии на основе 955 выявленных коровых SNPs. Использованы также полногеномные последовательности 11 штаммов *Y. pestis* различных филогенетических линий из NCBI GenBank. Для построения дендрограммы применяли метод Maximum Likelihood с моделью замены GTR (критерий AIC) при помощи программы PhyML 3.1, с 500-бутстреп поддержкой. Для повышения качества разрешения на рисунке приведен фрагмент дендрограммы, содержащий только штаммы филогенетической ветви 4.ANT. Штамм MGJZ9 (NCBI GenBank) относится к филогенетической линии 3.ANT

Fig. 3. Phylogenetic relations of *Y. pestis* strains isolated on the Ukok Plateau and other sites of the Kosh-Agach district of the Altai Republic in 2020, according to whole genome sequencing of 37 strains from the Gorny Altai foci in Russia and Mongolia based on 955 identified core SNPs. Whole genome sequences of 11 *Y. pestis* strains of various phylogenetic lines from NCBI GenBank were also used. To construct the dendrogram, the Maximum Likelihood method was used with the GTR replacement model (AIC criterion) applying the PhyML 3.1 program, with 500-bootstrap support. To improve the resolution quality, the figure shows a fragment of the dendrogram containing only strains of the phylogenetic branch 4.ANT. Strain MGJZ9 (NCBI GenBank) belongs to the phylogenetic line 3.ANT

На карте на рис. 2 видно, что эти участки разделены естественными преградами, что может быть причиной независимой микроэволюции отдельных популяций 4.ANT в этом очаге. Условия Тувинского горного очага, по-видимому, являются благоприятными для постоянной циркуляции *Y. pestis* 4.ANT, поскольку эти штаммы выделяются здесь регулярно, с 1971 по 2020 год, на протяжении 50 лет.

Вторая подветвь 4.ANT включает штаммы из Горно-Алтайского очага и смежных территорий Монголии. Для этой подветви характерно наличие 5 SNPs в кодирующих последовательностях (рис. 3, филогенетический узел IV; табл. 2). Эта подветвь

делится на два отдельных кластера, первый из которых состоит из двух штаммов: И-3239 и И-3244, выделенных в 1988 г. в очаге Хуух-Сэрх-Мунх-Хаирхан в Баян-Ульгийском аймаке в Монголии от блох *O. silantiewi* и даурской пищухи. Эти два штамма отличает 1 SNP в кодирующей последовательности (табл. 2). Второй большой кластер составляют штаммы из Горно-Алтайского и Сайлюгемского очагов 2012–2020 гг. (рис. 3, филогенетический узел V; табл. 2). Этот кластер (2 SNPs, 1 – в кодирующей последовательности) представляет собой один клон, получивший распространение в начале XXI в., по-видимому, на фоне сложившихся для него благоприятных климатических условий. Мы обозначили его как 4.ANT-21. На стволе этого клона расположились штаммы 4.ANT, выделенные в Горно-Алтайском высокогорном очаге в России в 2012–2020 гг. и в Монголии в 2018 г. Весь клон единообразен и мономорфен, т.к. выделенные за девять лет штаммы практически не отличаются по SNPs. Входящие в клон штаммы не успели накопить отличий, что говорит о молодости и силе клона. Лишь штаммы последних лет (2018–2020 гг.) демонстрируют незначительные признаки дивергенции. Так, небольшой кластер (3 SNP в кодирующих последовательностях) составлен двумя штаммами *Y. pestis* 266 и 276, выделенными в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2018 г. Два единичных штамма на дендрограмме имеют уникальные SNPs: штамм 38 (1 SNP) и 1214, 2020 г. (1 SNP в кодирующей последовательности).

Анализ клона 4.ANT-21 свидетельствует о том, что штамм М-1951 (исх. 1454 Алт.) основного подвида, впервые выделенного в Горно-Алтайском высокогорном очаге в 2012 г., расположен на стволе клона, как и другие штаммы 4.ANT 2014–2020 гг. Это означает, что этот штамм не был предшественником всех штаммов 4.ANT в Горно-Алтайском высокогорном очаге, как предполагалось ранее. Полученные данные свидетельствуют в пользу существования мегаочага 4.ANT в Горном Алтае, охватывающего Тувинский и Горно-Алтайский очаги в России и смежные территории в Монголии.

Два штамма *Y. pestis* 50 (сурок) и 112 (погадки хищных птиц), выделенные на плато Укок в 2020 г., образовали отдельный кластер, отходящий от ствола клона 4.ANT-21. В этот кластер также вошел штамм 1689 (блоха *O. alakensis*, 2019), выделенный в окрестностях озер Каракуль и Зерлюколь-Нур, неподалеку от плато Укок (рис. 2). Этот кластер от клона 4.ANT-21 отделяет 1 SNP: замена Г→А, в позиции 3371894 (по геному референсного штамма CO92) в межгенном пространстве между генами YPO_RS16070 (кодирует MFS transporter, CDS:WP_002208513.1) и YPO_RS16075 (кодирует MurR/RpiR family transcriptional regulator, CDS:WP_002208514.1). Рядом с этим кластером на стволе клона расположен еще один штамм *Y. pestis* 656 (*O. alakensis*) с плато Укок 2020 г. Комплекс этих филогенетических данных свидетельствует о том, что штаммы, выделенные на

Таблица 2 / Table 2

SNPs, маркерные для филогенетических узлов дендрограммы (рис. 3) штаммов *Y. pestis* 4.ANT, использованных в этой работеMarker SNPs for phylogenetic nodes of the dendrogram (Fig. 3) of 4.ANT *Y. pestis* strains used in the study

Узел / штаммы Node / strains	SNP	Координаты Coordinates	Ген Gene	Продукт гена Gene product
I	C → T	576681	<i>leuB</i>	3-isopropylmalate dehydrogenase
	C → A	2046555	<i>flgE</i>	flagellar hook protein FlgE
	C → T	2416791	YPO_RS11730	multidrug efflux MFS transporter
	G → A	2463301	intergenic	–
	C → A	2809913	YPO_RS13495	sugar ABC transporter ATP-binding protein
	G → T	3279062	<i>tssJ</i>	type VI secretion system lipoprotein TssJ
	G → A	3286616	YPO_RS15675	fimbrial biogenesis outer membrane usher protein
	T → G	3765150	<i>eno</i>	phosphopyruvate hydratase
	C → A	4266465	YPO_RS20075	hypothetical protein
II	G → A	4645860	<i>atpG</i>	F0F1 ATP synthase subunit gamma
	C → A	394234	intergenic	–
	G → T	928294	intergenic	–
	C → T	1484392	YPO_RS07580	serine hydrolase
	C → T	1996447	YPO_RS09745	PAS domain S-box protein
	G → A	3270727	<i>murQ</i>	N-acetylmuramic acid 6-phosphate etherase
	A → G	3718023	YPO_RS17620	ABC transporter permease
Тува 1998–2015 Tuva 1998–2015				
III Общие SNPs Common SNPs	A → C	585091	<i>ilvI</i>	acetolactate synthase 3 large subunit
	C → T	631699	intergenic	–
	G → A	842650	YPO_RS04830	NAD-dependent epimerase/dehydratase family protein
	C → T	1387707	intergenic	–
	A → C	1938023	YPO_RS09475	spore coat U domain-containing protein
	C → A	3091698	YPO_RS14785	aspartate/glutamate racemase family protein
1636, 209	G → A	3263892	<i>purL</i>	phosphoribosylformylglycinamide synthase
	G → A	2774153	YPO_RS13360	hypothetical protein
863, M-1944	C → A	3705268	intergenic	–
	T → A	325289	YPO_RS02605	quinone oxidoreductase
	G → A	1345125	intergenic	–
1552, 620	C → T	3972331	YPO_RS18755	FAD-dependent oxidoreductase
	G → T	4263645	YPO_RS20065	fimbrial protein
Монголия 1988, Горно-Алтайский и Сайлюгемский высокогорные очаги 2012–2020 Mongolia 1988, Gorno-Altai and Sailyugemsky high-mountain foci 2012–2020				
IV	C → T	632082	YPO_RS03920	M48 family metalloproteinase
	G → A	828329	<i>yapJ</i> (PSEUDO)	autotransporter adhesin YapJ
	T → G	2092484	<i>yecC</i>	L-cystine ABC transporter ATP-binding protein YecC
	G → T	3693309	YPO_RS17515	L-fucose/L-arabinose isomerase family protein
	G → A	4339797	<i>wzzE</i>	ECA polysaccharide chain length modulation protein
Монголия, очаг Хуух-Сэрх-Мунх-Ханрхан, Баян-Ульгийский аймак, 1988 Mongolia, Khuukh-Serkh-Munkh focus, Bayan-Ulgii aimak, 1988				
И-3239, И-3244	G → A	3850025	YPO_RS18185	valine-tRNA ligase
Клон 4.ANT-21, Горно-Алтайский и Сайлюгемский высокогорные очаги 2012–2020 4.ANT-21 Clone, Gorno-Altai and Sailyugemsky high-mountain foci 2012–2020				
V	C → A	2057419	YPO_RS10035	bifunctional aldolase/short-chain de-hydrogenase
	C → T	3495476	intergenic	–
Кластер Укок 2020, Монголия 2018 Ukok cluster 2020, Mongolia 2018				
50, 1689, 112, И-3647, И-3674	G → A	3371894	intergenic	–
И-3647, И-3674	C → T	478919	<i>yjiX</i>	inosine/xanthosine triphosphatase
Отдельные штаммы клона 4.ANT-21 Individual strains of 4.ANT-21 clone				
38	A → G	2953398	intergenic	–
1214	G → T	446069	YPO_RS03120	GGDEF domain-containing protein
266, 276	C → T	1304220	<i>uvrB</i>	excinuclease ABC subunit B
	C → T	1616525	<i>pqiB</i>	intermembrane transport protein PqiB
	G → A	4460438	YPO_RS20930	ribose ABC transporter permease

плато Укок в 2020 г., являются производными клона 4.ANT-21, получившего распространение в Горном Алтае в начале XXI в.

В составе кластера со штаммами из плато Укок выделяется подкластер из двух штаммов из Баян-Ульгийского аймака Монголии 2018 г.: И-3647 (*M. baibacina*, Улаанхус сомон) и И-3674 (*M. baibacina*, Ногооннуур сомон). Подкластер этих монгольских штаммов 2018 г. отличает наличие единичного SNP: замена С→Т в позиции 478919 в гене *xyjX* (фермент inosine/xanthosine triphosphatase, CDS:WP_002209229.1). Этот факт свидетельствует в пользу циркуляции популяции 4.ANT на плато Укок ранее 2018 г., поскольку производные кластера выделялись на сопредельных территориях в Улаанхус и Ногооннуур сомонах Монголии уже в 2018 г. Другие три штамма (И-3656, И-3660, И-3662) из сомона Ногооннуур Баян-Ульгийского аймака 2018 г. легли в основной ствол клона 4.ANT-21, в непосредственной близости от кластера со штаммами из Укока 2020 г. Это означает, что на плато Укок и смежных территориях Монголии уже в 2018 г. циркулировали близкородственные штаммы 4.ANT.

Неподалеку от плато Укок в 2020 г. от блох выделены еще два штамма 581 (*O. alakensis*, окрестности Озер Каракуль и Зерниколь-Нур) и 1214 (*O. silantiewi*, правый берег Чаган-Бургазы). На дендрограмме они расположены на стволе клона 4.ANT-21, что подтверждает их общее происхождение с остальными штаммами 4.ANT, выделенными в Горно-Алтайском и Сайлюгемском очагах в 2012–2020 гг. В целом полученные филогенетические данные свидетельствуют о том, что впервые выявленная на этих территориях в 2012–2020 гг. циркуляция основного подвида *Y. pestis* является результатом экспансии одного клона, точное место происхождения которого предстоит выяснить в дальнейшем по результатам секвенирования большего числа штаммов из очагов Горного Алтая.

Таким образом, на основании сравнительного изучения полногеномных последовательностей штаммов *Y. pestis*, выделенных в Горном Алтае, проведен анализ направлений пространственно-временной эволюции штаммов античного биовара филогенетической ветви 4.ANT, эндемичной для трех природных очагов чумы: Тувинского горного и Горно-Алтайского высокогорного в России и Сайлюгемского высокогорного в Монголии. В соответствии с ранее опубликованной работой эти очаги составляют мегаочаг с циркуляцией эндемичной популяции 4.ANT. По данным молекулярных часов эволюции, филогенетическая линия 4.ANT является древней линией *Y. pestis*, что свидетельствует и о древности очагов чумы Горного Алтая [20].

Филогенетический анализ 37 штаммов 4.ANT показал пространственно-временную структуру популяции 4.ANT в 1971–2020 гг. за период около 50 лет. Наиболее рано дивергировавшими штаммами на дендрограмме являются штаммы из Тувинского

горного очага 1971–1987 гг. Штаммы выделены в Саглинском и Овюрском районах этого очага. Эти штаммы предшествуют всем взятым в исследование штаммам 4.ANT, выделенным в Горном Алтае на территории трех очагов (рис. 3). Для штаммов начала XXI в. из Тувинского горного очага выявлено определенное генетическое разнообразие, которое, по-видимому, обусловлено микроэволюцией отдельных популяций 4.ANT в ограниченных естественными преградами участках очага.

Современные штаммы 4.ANT, выделенные в Горно-Алтайском и Сайлюгемском высокогорных очагах в 2012–2020 гг., принадлежат к одному клону, получившему распространение на фоне оптимальных климатических условий, сложившихся в этих очагах. Выявленная эпизоотическая и эпидемическая активность в Горно-Алтайском высокогорном очаге и прилегающих районах Монголии является результатом экспансии этого клона основного подвида. Клон 4.ANT-21 родственен штаммам 1988 г. из очага Хуух-Сэрх-Мунх-Хаирхан в Монголии, и обе популяции имеют общего предка, но их дальнейшая эволюция происходила независимо друг от друга, и клон 4.ANT-21 составляет отдельную филогенетическую подветвь 4.ANT. Клон мономорфен. Штаммы, входящие в него, практически не накопили генетических отличий, что говорит о его недавнем происхождении. Следует отметить высокую скорость распространения клона, занявшего значительную часть Горно-Алтайского высокогорного очага и трансграничной территории Монголии. Это может быть объяснено благоприятными климатическими условиями и отсутствием естественных преград на территории распространения. Этот механизм предполагает участие в распространении клона 4.ANT-21 комплекса носителей и переносчиков из этого природного очага чумы.

Для установления точного места происхождения клона 4.ANT-21 необходимо увеличение количества исследованных штаммов 4.ANT из разных участков Горного Алтая. По совокупности доступной к настоящему времени информации непосредственным местом происхождения клона 4.ANT-21 может быть участок, расположенный на границе между Россией и Монголией, где выделено большинство штаммов этого клона. Исторически под действием циклических изменений климата размеры мегаочага 4.ANT изменяются. Наступление благоприятных условий в конкретном участке очага может дать начало распространению популяции из этого участка с захватом большой территории, что приводит к существенному увеличению размеров очага. По данным филогенетического анализа, штаммы *Y. pestis*, впервые выделенные на плато Укок в 2020 г., также принадлежат к клону 4.ANT-21, который циркулировал на плато Укок, расположенном на северо-западной окраине очаговости Горного Алтая на границе России с Монголией, Казахстаном и Китаем, ставит вопрос

о необходимости проведения эпизоотологических обследований на трансграничных территориях этих государств для выяснения современных границ мегаочага 4.ANT.

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

Список литературы

- Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 191 с.
- Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'kova J.V., Oglodin E.G., Guseva N.P., Motin V.L. Phylogeny and classification of *Yersinia pestis* through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of Independent States. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1106. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01106.
- 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 variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(2):577–82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.
- Балахонов С.В., Цэнджав С., Эрдэнэбат А. Новые плазмидовары штаммов возбудителя чумы, изолированных в Монголии. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 1991; 11:27–9.
- Erdenebat A., Batbold J., Dashnyam B. Plasmid content and distribution of *Y. pestis* isolated in Mongolia. *Scientific Journal. Center for Infectious Diseases with Natural Foci.* 2001; 9:187–91.
- Адъяасурэн З., Цэрэнноров Д., Мягмар Ж., Ганхуяг Ц., Отгонбаяр Д., Баяр Ц., Вержуцкий Д.Б., Ганболд Д., Балахонов С.В. Современная ситуация в природных очагах чумы Монголии. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2014; 25:22–5.
- 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., Ивченко 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.
- Кутырев В.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Щучинов Л.В., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Денисов А.В., Шарова И.Н., Попов Н.В., Кузнецов А.А. Заболевание человека чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2014 г. Сообщение 1. Эпидемиологические и эпизоотологические особенности проявлений чумы в Горно-Алтайском высокогорном (Сайлюгемском) природном очаге чумы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2014; 4:9–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-9-16.
- Балахонов С.В., Попова А.Ю., Мищенко А.И., Михайлов Е.П., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Денисов А.В., Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Щучинов Л.В., Зарубин И.В., Семёнова Ж.Е., Маденова Н.М., Дюсенабаев Д.К., Ярыгина М.Б., Чипанин Е.В., Косилко С.А., Носков А.К., Корзун В.М. Случай заболевания человека чумой в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2015 г. Сообщение 1. Клинико-эпидемиологические и эпизоотологические аспекты. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2016; 1:55–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60.
- Корзун В.М., Балахонов С.В., Денисов А.В., Чипанин Е.В., Косилко С.А., Рождественский Е.Н., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Базарова Г.Х., Ярыгина М.Б. Интродукция возбудителя чумы основного подвида в поселения серого сурука в Юго-Восточном Алтае. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2017; 4:20–9.
- Попова А.Ю., Балахонов С.В., Щучинов Л.В., Матросов А.Н., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Денисов А.В., Шефер В.В., Шестаков В.А., Рождественский Е.Н., Чипанин Е.В., Корзун В.М., Косилко С.А., Иннокентьева Т.И., Ярыгина М.Б., Сбитнева С.В., Тагызова С.Л., Архипов Г.С., Щербакоса С.А., Топорков В.П., Кузнецов Е.В., Раздорский А.С., Кузнецов А.А., Слудский А.А., Попов Н.В., Ермаков Н.М., Кутырев В.В. Организация противоэпидемических и профилактических мероприятий по чуме на территории Кош-Агачского района Республики Алтай и оценка их эффективности. *Инфекционные болезни.* 2018; 16(4):5–15. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-5-15.
- Балахонов С.В., Щучинов Л.В., Мищенко А.И., Матросов А.Н., Денисов А.В., Рождественский Е.Н., Корзун В.М., Косилко С.А., Тагызова С.Л., Топорков В.П., Попов Н.В., Щербакоса С.А., Кутырев В.В. Организация профилактических мероприятий в целях снижения риска осложнения эпидемиологической ситуации по чуме на территории Республики Алтай. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2018; 6:85–94. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-6-85-94.
- 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.
- Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–3. DOI: 10.1038/ng.705.
- Балахонов С.В., Ярыгина М.Б., Гладких А.С., Миронова Л.В., Феранчук С.И., Бочалгин Н.О., Рождественский Е.Н., Витязева С.А., Нацагдорж Б., Цэрэнноров Д., Цогбадрах Н., Косилко С.А., Корзун В.М. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на монгольской территории трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019; 3:34–42. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-34-42.
- Altantugs B., Byambasuren D., Maralmaa G., Naranbaatar R., Saltanat S., Uuganjavkhua B., Erdenechimeg L., Altantogtokh D. Epidemiology of human plague in Mongolia. *Current issues on zoonotic diseases. Ulaanbaatar.* 2017; 22:26–33.
- Попов Н.В., Ерошенко Г.А., Карнаухов И.Г., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Иванова А.В., Поршаков А.М., Ляпин М.Н., Корзун В.М., Вержуцкий Д.Б., Аязбаев Т.З., Лопатин А.А., Ашибеков У.М., Балахонов С.В., Куличенко А.Н., Кутырев В.В. Эпидемиологическая и эпизоотическая обстановка по чуме в Российской Федерации и прогноз ее развития на 2020–2025 гг. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; 1:43–50. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-43-50.
- Чипанин Е.В., Денисов А.В., Корзун В.М., Холин А.В., Шестаков В.А., Рошупкин С.Е., Базарова Г.Х., Мищенко А.И. Результаты эпизоотологического обследования труднодоступных участков Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2019 г. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2019; 37:52–3.
- Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Лабораторная диагностика особо опасных инфекционных болезней. Практическое руководство. М.: ЗАО «Шико»; 2013. 560 с.
- Harbeck M., Seifert L., Hänsch S., Wagner D.M., Birdsell D., Parise K.L., Wiechmann I., Grupe G., Thomas A., Keim P., Zoller L., Bramanti B., Riehm J.M., Scholz H.C. *Yersinia pestis* DNA from skeletal remains from the (6th) century AD reveals insights into Justinianic Plague. *PLoS Pathog.* 2013; 9(5):e1003349. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003349.

References

- Onishchenko G. G., Kutyrev V. V., editors. [Natural Foci of Plague in the Caucasus, the Caspian Sea, Central Asia and Siberia]. Moscow: "Meditsina"; 2004. 191 p.
- Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'kova J.V., Oglodin E.G., Guseva N.P., Motin V.L. Phylogeny and classification of *Yersinia pestis* through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of Independent States. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1106. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01106.
- 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 variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(2):577–82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.
- Balakhonov S. V., Tsendzhav S., Erdenebat A. [New plasmidovars of plague pathogen strains isolated in Mongolia]. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 1991; 11:27–9.
- Erdenebat A., Batbold J., Dashnyam B. Plasmid content and distribution of *Y. pestis* isolated in Mongolia. *Scientific Journal. Center for Infectious Diseases with Natural Foci.* 2001; 9:187–91.
- Adyaasuren Z., Tserennorov D., Myagmar Zh., Gankhuyag Ts., Otgonbayar D., Bayar Ts., Verzhutsky D.B., Ganbold D., Balakhonov S.V. [The current situation in the natural plague foci of Mongolia]. *Dalnevostochny Zhurnal Infektsionnoj Patologii. [Far Eastern Journal of Infectious Pathology]*. 2014; 25:22–5.
- Balakhonov S.V., Afanas'ev M.V., Shestopalov M.Yu.,

- Ostyak A.S., Vityazeva S.A., Korzun V.M., Verzhutsky 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.
8. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Paksina N.D., Shchuchinov L.V., Mikhailov E.P., Mishchenko A.I., Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.K., Denisov A.V., Sharova I.N., Popov N.V., Kuznetsov A.A. [Infection of an individual with plague in the Gorno-Altai high-mountain natural focus in 2014. Communication 1. Epidemiological and epizootiological peculiarities of plague manifestations in the Gorno-Altai high-mountain (Sailyugemsky) natural plague focus]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2014; (4):9–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-9-16
9. Balakhonov S.V., Popova A.Yu., Mishchenko A.I., Mikhailov E.P., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Denisov A.V., Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.K., Shchuchinov L.V., Zarubin I.V., Semenova Z.E., Madenova N.M., Dyusenbaev D.K., Yarygina M.B., Chipanin E.V., Kosilko S.A., Noskov A.K., Korzun V.M. [A case of human infection with plague in the Kosh-Agach region of the Republic of Altai in 2015. Communication 1. Clinical-epidemiological and epizootiological aspects]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2016; (1):55–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60.
10. Korzun V.M., Balakhonov S.V., Denisov A.V., Chipanin E.V., Kosilko S.A., Rozhdestvensky E.N., Mikhailov E.P., Mishchenko A.I., Bazarova G.Kh., Yarygina M.B. [Introduction of the plague pathogen of the main subspecies into the settlements of the gray marmot in the South-Eastern Altai]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. 2017; 4:20–9.
11. Popova A.Yu., Balakhonov S.V., Shchuchinov L.V., Matrosov A.N., Mikhailov E.P., Mishchenko A.I., Denisov A.V., Shefer V.V., Shestakov V.A., Rozhdestvensky E.N., Chipanin E.V., Korzun V.M., Kosilko S.A., Innokent'yeva T.I., Yarygina M.B., Sbitneva S.V., Tagyzova S.L., Arkhipov G.S., Shcherbakova S.A., Toporkov V.P., Kuklev E.V., Razdorsky A.S., Kuznetsov A.A., Sludsky A.A., Popov N.V., Ermakov N.M., Kutyrev V.V. [Organization of plague control and prevention measures on the territory of Kosh-Agach district of the Altai Republic and estimation of their effectiveness]. *Infektsionnye Bolezni* [Infectious Diseases]. 2018; 16(4):5–15. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-5-15.
12. Balakhonov S.V., Shchuchinov L.V., Mishchenko A.I., Matrosov A.N., Denisov A.V., Rozhdestvensky E.N., Korzun V.M., Kosilko S.A., Tagyzova S.L., Toporkov V.P., Popov N.V., Shcherbakova S.A., Kutyrev V.V. [Organization of preventive, anti-epidemic measures to reduce the risk of complications of the epidemiological situation on plague in the territory of the Altai Republic]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii, i Immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2018; 6:85–94. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-6-85-94.
13. Eroshenko G.A., Popov N.V., Krasnov Y.M., Nikiforov K.A., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Kutyrev V.V. [Natural megafocus 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. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-49-56.
14. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–3. DOI: 10.1038/ng.705.
15. Balakhonov S.V., Yarygina M.B., Gladkikh A.S., Mironova L.V., Feranchuk S.I., Bochalgin N.O., Rozhdestvensky E.N., Vityazeva S.A., Natsagdorz B., Tserennorov D., Tsogbadrakh N., Kosilko S.A., Korzun V.M. [Molecular-genetic characteristics of *Yersinia pestis* strains isolated in the Mongolian territory of transboundary Sailyugem natural plague focus]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2019; (3):34–42. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-34-42.
16. Altantugs B., Byambasuren D., Maralma G., Naranbaatar R., Saltanat S., Uuganjavkhua B., Erdenechimeg L., Altantogtokh D. Epidemiology of human plague in Mongolia. *Current issues on zoonotic diseases. Ulaanbaatar*. 2017; 22:26–33.
17. Popov N.V., Eroshenko G.A., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Ivanova A.V., Porshakov A.M., Lyapin M.N., Korzun V.M., Verzhutsky D.B., Ayazbaev T.Z., Lopatin A.A., Ashibokov U.M., Balakhonov S.V., Kulichenko A.N., Kutyrev V.V. [Epidemiological and epizootic situation on plague in the Russian Federation and forecast for its development for 2020–2025]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2020; (1):43–50. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-43-50.
18. Chipanin E.V., Denisov A.V., Korzun V.M., Kholin A.V., Shestakov V.A., Roshchupkin S.E., Bazarova G.H., Mishchenko A.I. [Results of epizootiological survey of hard-to-reach areas of the Gorno-Altai high-mountain natural plague focus in 2019]. *Dalnevostochny Zhurnal Infektsionnoy Patologii*. [Far Eastern Journal of Infectious Pathology]. 2019; 37:52–3.
19. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Laboratory Diagnostics of Particularly Dangerous Infectious Diseases. Practice Guidelines]. Moscow: CJSC “Shiko”; 2013. 560 p.
20. Harbeck M., Seifert L., Hänsch S., Wagner D.M., Birdsell D., Parise K.L., Wiechmann I., Grupe G., Thomas A., Keim P., Zoller L., Bramanti B., Riehm J.M., Scholz H.C. *Yersinia pestis* DNA from skeletal remains from the 6(th) century AD reveals insights into Justinianic Plague. *PLoS Pathog.* 2013; 9(5):e1003349. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003349.

Authors:

Eroshenko G.A., Balykova A.N., Krasnov Ya.M., Naryshkina E.A., Oglodin E.G., Shavina N.Yu., Martsokha K.S., Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Denisov A.V. Altai Plague Control Station. 2, Zavodskaya St., Gorno-Altai, 649002, Russian Federation. E-mail: chumagorny@mail.ru.

Об авторах:

Ерошенко Г.А., Балькова А.Н., Краснов Я.М., Нарышкина Е.А., Оглодин Е.Г., Шавина Н.Ю., Марцоха К.С., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Денисов А.В. Алтайская противочумная станция. Российская Федерация, 649002, Горно-Алтайск, ул. Заводская, 2. E-mail: chumagorny@mail.ru.