

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-110-116

УДК 616.98:579.842.23

М.Б. Ярыгина¹, С.А. Витязева¹, В.М. Корзун¹, Х. Тунгалаг², Д. Цэрэнноров², С.В. Балахонов¹**Пространственная MLVA25-генотипическая структура *Yersinia pestis* ssp. *pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы**¹ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск, Российская Федерация; ²Национальный центр зоонозных инфекций, Улан-Батор, Монголия

Для осуществления эпидемиологического надзора за чумой в Сайлюгемском природном очаге совместно с монгольскими специалистами внедрены и применяются современные молекулярно-генетические методы диагностики и типирования *Yersinia pestis* ssp. *pestis* в полевом и клиническом материале. **Цель** работы – изучить пространственную генотипическую структуру *Y. pestis* ssp. *pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы методом MLVA25-типирования. **Материалы и методы.** Проведено MLVA25-типирование 160 штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis*, изолированных в Сайлюгемском природном очаге чумы в 2012–2021 гг. Построение филогенетического древа осуществляли методами UPGMA и MST. **Результаты и обсуждение.** На основе кластерного анализа 25 VNTR-локусов штаммы *Y. pestis* ssp. *pestis*, изолированные в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы, дифференцированы на 15 MLVA-типов. Установлено, что исследуемые штаммы образуют однородный комплекс MLVA25-типов без выраженной географической структурированности их по семи пространственным группам. При анализе частоты встречаемости числа tandemных повторов по трем варибельным локусам у штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis* выявлено, что между выборками из монгольской и российской частей очага наблюдаются значимые различия. Наиболее выраженные различия пространственной генотипической структуры прослеживаются по локусу *yp4280ms62*.

Ключевые слова: *Yersinia pestis*, MLVA25-типирование, Сайлюгемский природный очаг чумы.

Корреспондирующий автор: Ярыгина Марина Борисовна, e-mail: migmarina78@mail.

Для цитирования: Ярыгина М.Б., Витязева С.А., Корзун В.М., Тунгалаг Х., Цэрэнноров Д., Балахонов С.В. Пространственная MLVA25-генотипическая структура *Yersinia pestis* ssp. *pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 4:110–116. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-110-116

Поступила 02.12.2022. Отправлена на доработку 06.12.2022. Принята к публ. 09.12.2022.

M.B. Yarygina¹, S.A. Vityazeva¹, V.M. Korzun¹, H. Tungalag², D. Tserennorov², S.V. Balakhonov¹***Yersinia pestis* ssp. *pestis* Spatial MLVA25 Genotypic Structure in the Transboundary Saylyugem Natural Plague Focus**¹Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation;²National Centre of Zoonotic Infections, Ulan-Bator, Mongolia

Abstract. Advanced molecular-genetic methods for the diagnosis and typing of *Yersinia pestis* ssp. *pestis* in the field and clinical material are used for epidemiological surveillance of plague in the Saylyugem natural focus. **The aim** of the work was to study the spatial genotypic structure of *Y. pestis* ssp. *pestis* in the transboundary Saylyugem natural plague focus using MLVA25 typing. **Materials and methods.** The MLVA25 typing of 160 strains of *Y. pestis* ssp. *pestis* isolated in the Saylyugem natural plague focus in 2012–2021 was carried out. Phylogenetic tree construction was performed with the help of UPGMA and MST methods. **Results and discussion.** The *Y. pestis* ssp. *pestis* strains isolated from the Saylyugem natural plague focus were differentiated into 15 MLVA types by the 25 VNTR loci cluster analysis. The studied strains form a homogeneous complex of MLVA25 types without marked geographical distribution across seven spatial groups. The analysis of the frequency of occurrence of the tandem repeats number for three variable loci of *Y. pestis* ssp. *pestis* strains shows the significant differences between the samples from the Mongolian and Russian parts of the Saylyugem natural plague focus. The most pronounced differences in spatial genotypic structure are traced through the *yp4280ms62* locus.

Key words: *Yersinia pestis*, MLVA25-typing, Saylyugem natural plague focus.

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

Corresponding author: Marina B. Yarygina, e-mail: migmarina78@mail.

Citation: Yarygina M.B., Vityazeva S.A., Korzun V.M., Tungalag H., Tserennorov D., Balakhonov S.V. *Yersinia pestis* ssp. *pestis* Spatial MLVA25 Genotypic Structure in the Transboundary Saylyugem Natural Plague Focus. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 4:110–116. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-110-116

Received 02.12.2022. Revised 06.12.2022. Accepted 09.12.2022.

Yarygina M.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7665-4367>
Vityazeva S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0959-4987>

Korzun V.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1947-5252>
Balakhonov S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

В течение текущего столетия отмечается повышение эпизоотической активности ряда природных очагов чумы Центральной Азии [1–3], в том числе и трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы [4, 5].

Трансграничный Сайлюгемский природный очаг чумы расположен на севере центральноазиатской зоны природной очаговости чумы, включает в себя северную часть, которая находится в Российской Федерации – Горно-Алтайский высокогорный очаг,

и южную – в Монголии – Сайлюгемский природный очаг [5]. В настоящее время в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы наблюдается совместная циркуляция двух подвидов чумного микроба: *Yersinia pestis* ssp. *central asiatica* bv. *altaica*, основным носителем, которого является монгольская пищуха (*Ochotona pallasii*), и *Y. pestis* ssp. *pestis* – основной носитель серый сурок (*Marmota baibacina*) [4, 5].

Для осуществления эпидемиологического надзора за чумой в данном очаге совместно с монгольскими специалистами внедрены и применяются современные молекулярно-генетические методы диагностики и типирования в полевом и клиническом материале.

С помощью полногеномного секвенирования стало возможным проведение филогенетического анализа и определение микроэволюции и путей распространения чумного микроба [6, 7]. Филогенетический анализ методом SNP-типирования штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis*, изолированных в приграничных природных очагах чумы России и Монголии: Тувинском, Сайлюгемском (российская и монгольская части), Хуух-Сэрх-Мунх-Хаирханском, – свидетельствует об их близком генетическом родстве и принадлежности к филогенетической линии 4.ANT [8]. Применение MLVA-типирования позволяет выявить особенности пространственной генотипической структуры *Y. pestis* как между разными природными очагами чумы, так и внутри одного очага [9–11].

Эпизоотические проявления, обусловленные *Y. pestis* ssp. *pestis*, регистрируются ежегодно: в российской части трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы с 2012 г., а в монгольской части – с 2017 г. [4, 5]. С 2012 по 2021 год в монгольской части Сайлюгемского очага выделено 110 штаммов чумного микроба, в российской – 163.

Цель работы – изучить пространственную генотипическую структуру *Y. pestis* ssp. *pestis* в трансграничном Сайлюгемском природном очаге чумы при MLVA25-типировании.

Материалы и методы

В работе проанализировано 160 штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis* (76 из монгольской части, 69,1 % от всех выделенных в ней, и 84, 51,5 %, – из российской), изолированных в Сайлюгемском природном очаге чумы при проведении эпизоотологического обследования в 2012–2021 гг. и эпидемиологического исследования эпидемических случаев в 2014–2016, 2019 гг., что составляет 58,6 % от их общего количества за этот период.

Для анализа пространственной структуры *Y. pestis* ssp. *pestis* условно выделили семь групп чумного микроба основного подвида на территории Сайлюгемского природного очага чумы, из них четыре в российской части очага: Уландрыкская,

Тархатинская, Талдуайрская, Джазаторская – и три в монгольской: Кок-Сайская, Цаган-Нуурская и Ойгорская. Места изоляции штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis* представлены на рис. 1.

Из Уландрыкской группы исследовано 45 штаммов (46,9 % от всех выделенных в ней), из Тархатинской – 22 (84,6 %), Талдуайрской – 10 (41,6 %), Джазаторской – 7 (50 %), Цаган-Нуурской – 19 (67,8 %), Кок-Сайской – 16 (69,5 %), Ойгорской – 41 (69,5 %). По объектам выделения: от основного носителя *Y. pestis* ssp. *pestis* – серого сурка (*M. baibacina*) – изучено 128 штаммов (80 % от всего числа исследованных), от других млекопитающих (длиннохвостый суслик, степной хорь) – 5 (3,1 %), от основного переносчика – блохи *Oropsylla silantiewi* – 17 (10,6 %), от других эктопаразитов (*Oropsylla alaskensis*, *Paramonopsyllus scalonae*, вши) – 5 (3,1 %), от людей – 5 (3,1 %).

Получение геномной ДНК *Y. pestis* осуществляли методом J. Marmur [12] в нашей модификации. MLVA25-типирование проводили согласно [9, 13, 14]. Размер полученных ампликонов определяли методом капиллярного электрофореза на ДНК-анализаторе ABIPrism® 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США; Hitachi, Япония) путем сравнения с маркером молекулярного веса GeneScan™ 500 LIZ™ SizeStandard. Исходя из размера (в п.о.) получаемого ампликона, определяли число tandemных повторов в каждом из исследованных локусов. Построение филогенетического древа осуществляли методами UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean, попарное невзвешенное кластирование с арифметическим усреднением) и MST (minimum spanning tree, минимальное остовное дерево) при помощи программного комплекса Bionumerics v7.6 (Applied Maths, Бельгия). Сравнение распределений проводили по критерию согласия.

Результаты и обсуждение

В результате MLVA25-анализа 160 исследованных штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis* дифференцированы на 15 MLVA-типов, названных S1–S15 (рис. 2). Из них 2 – S8 и S9 – были уникальные (т.е. обнаруживались только у одного штамма в изученной выборке), 7 небольших по объему типов объединяли от 2 до 8 штаммов (S3, S4, S5, S6, S10, S15, S12, S14), в состав трех средних входили 11 (S13), 16 (S2) и 21 (S11) штамм, один крупный (S1) включал 70 штаммов (таблица).

При анализе изменчивости локусов оказалось, что 22 из них не вариабельны (рис. 2). По двум локусам изменчивость очень низкая; редкими аллелями по локусу *yp2769ms06* оказались 7 повторов, *yp1335ms46* – 18 повторов. По локусу *yp4280ms62* наблюдается выраженное разнообразие.

Результаты кластерного анализа показали, что 159 штаммов образуют один кластер A, но следует отметить, что один штамм *Y. pestis* ssp. *pestis*

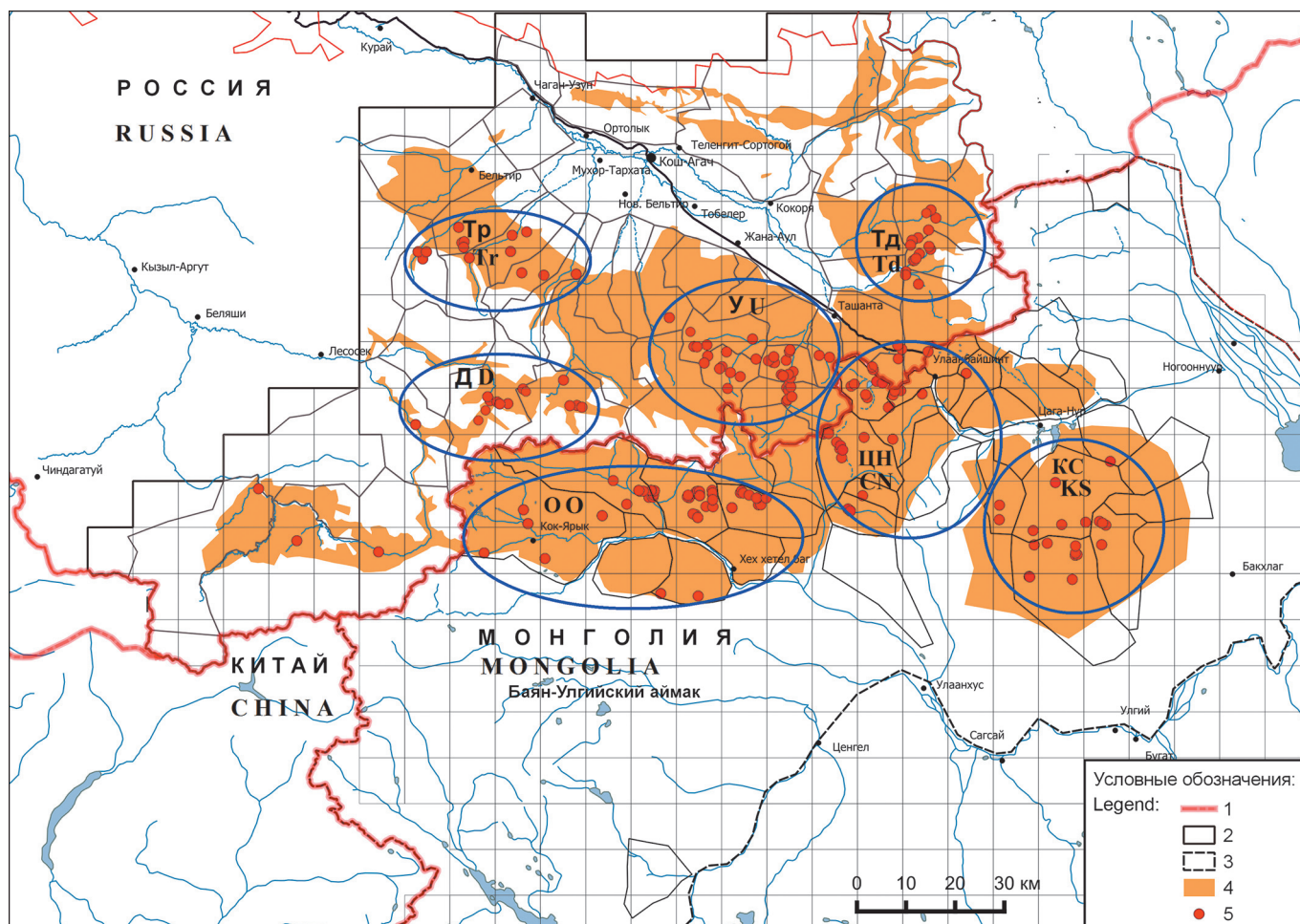


Рис. 1. Места изоляции *Y. pestis ssp. pestis* в российской и монгольской частях трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы.

У – Уландрыкская пространственная группа возбудителя чумы; Тр – Тархатинская; Тл – Талдуайская; Д – Джазаторская; КС – Кок-Сайская; ЦН – Цаган-Нуурская; О – Ойгорская; 1 – государственная граница; 2 – граница российской части Сайлюгемского природного очага чумы; 3 – граница монгольской части Сайлюгемского природного очага чумы; 4 – область распространения серого сурка; 5 – точки изоляции *Y. pestis ssp. pestis*

Fig. 1. Sites of *Y. pestis ssp. pestis* isolation in the Russian and Mongolian parts of the transboundary Saylyugem natural plague focus:

U – Ulandryk; Tr – Tarkhatin; Tl – Talduair; D – Dzhazator; KS – Kok-Sai; TN – Tsagan-Nuur; O – Oigor; 1 – State border; 2 – the border of the Russian part of the Saylyugem natural plague focus; 3 – the border of the Mongolian part of the Saylyugem natural plague focus; 4 – the area of gray marmot dissemination; 5 – Sites of *Y. pestis ssp. pestis* isolation

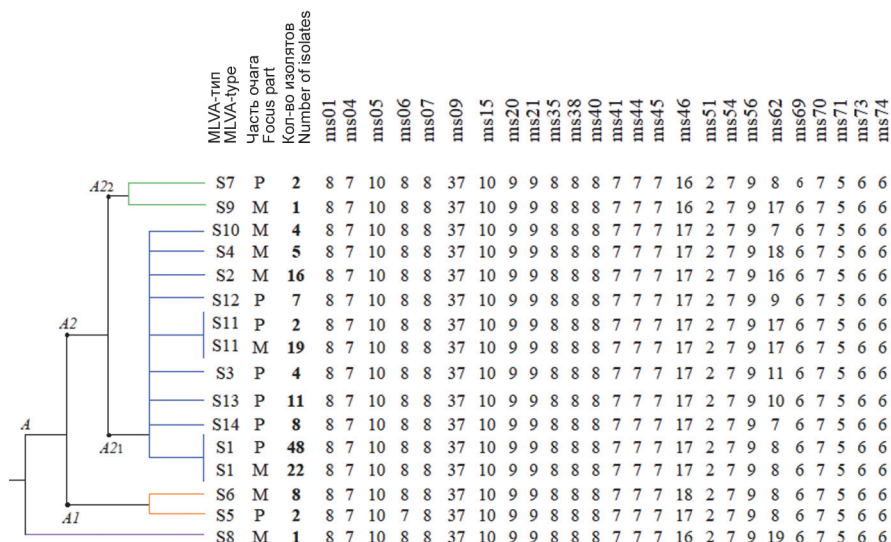


Рис. 2. Схема MLVA25-типов, обнаруженных у 160 штаммов *Y. pestis ssp. pestis*, изолированных в российской и монгольской частях Сайлюгемского природного очага чумы:

P – российская часть, в которой изолированы штаммы; M – монгольская часть

Fig. 2. The scheme of MLVA25 types found in 160 strains of *Y. pestis ssp. pestis* isolated in the Russian and Mongolian parts of the Saylyugem natural plague focus:

R – the Russian part of the focus in which the strains were isolated; M – the Mongolian part

Характеристика MLVA25-типов *Y. pestis ssp. pestis* в Сайлюгемском природном очаге чумы по месту и времени изоляции штаммов
Characteristics of *Y. pestis ssp. pestis* MLVA25-types in the Saylyugem natural plague focus by place and time of strain isolation

MLVA25-тип MLVA25-type	Часть Сайлюгемского очага чумы (число штаммов) The part of the Saylyugem natural plague focus (number of strains)	Год выделения Years of isolation
S1	Российская часть (48) / the Russian part (48) Монгольская часть (22) / the Mongolian part (22)	2012, 2015–2019
S2	Монгольская часть (16) / the Mongolian part (16)	2018
S3	Российская часть (1) / the Russian part (1)	2015
S4	Монгольская часть (5) / the Mongolian part (5)	2019
S5	Российская часть (2) / the Russian part (2)	2014
S6	Монгольская часть (8) / the Mongolian part (8)	2017
S7	Российская часть (1) / the Russian part (1)	2015
S8	Монгольская часть (1) / the Mongolian part (1)	2019
S9	Монгольская часть (1) / the Mongolian part (1)	2019
S10	Монгольская часть (4) / the Mongolian part (4)	2019
S11	Российская часть (2) / the Russian part (2) Монгольская часть (19) / the Mongolian part (19)	2017–2019
S12	Российская часть (4) / the Russian part (4)	2016
S13	Российская часть (11) / the Russian part (11)	2015, 2016
S14	Российская часть (8) / the Russian part (8)	2015, 2016
S15	Российская часть (7) / the Russian part (7)	2015–2017

(генотип S8), изолированный в 2019 г. в монгольской части очага, расположен отдельно (рис. 2). Кластер A включает в себя два подкластера (A1 и A2). В A1 вошли 10 штаммов чумного микроба основного подвида, из них 2 (S5) изолированы в российской части очага (Тархатинский мезоочаг) в 2014 г., выделенные от человека и серого сурка при расследовании эпидслучая, и 8 (S6) – в монгольской (по четыре из Цаган-Нуурской и Кок-Сайской групп) при эпизоотологическом обследовании в 2017 г. (рис. 2, 3). Подкластер A2 состоит из двух ветвей: A2₁ – включает 146 штаммов *Y. pestis ssp. pestis*, из них 66 выделены на территории Монголии (2018, 2019 гг.) и 80 – в России (2012, 2015–2018 гг.); A2₂ – включает три изолята чумного микроба, причем один из них имеет свой уникальный генотип S9, выделенный в Ойгорской группе монгольской части Сайлюгемского очага в 2019 г. Генотип S7 включает штаммы, изолированные в 2015 г. в Талдуайской группе российской части очага.

Ветвь A2₁ включает в себя девять генотипов, в том числе два самых крупных по составу генотипа – S1 и S11. Генотип S1 содержит 70 штаммов, из них 48 выделены в российской части очага (в 70 % случаях от основного носителя) и 22 – в монгольской части, включая два штамма, изолированные от людей. Этот генотип наиболее гетерогенный по составу, так как содержит штаммы из всех семи пространственных групп, при этом наибольшее их количество изолировано в российской части – в Уландрыкской группе (48,6 %), в монгольской – в Цаган-Нуурской группе (14,3 %).

Генотип S11 состоит из 21 штамма. Следует отметить, что 19 выделены в трех пространственных группах монгольской части очага в 2018–2019 гг.: из Ойгорской группировки 76,2 % от общего ко-

личества штаммов этого генотипа, Кок-Сайской – 9,5 % и Цаган-Нуурской – 4,8 %. Из российской части (Джазатовская группа) вошли только 2 штамма (9,5 %).

Генотипы S2, S4 и S10 включают штаммы, полученные в монгольской части трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы. При этом в генотипах S2 и S10 наибольшее количество штаммов из Ойгорской группы (75 и 100 % соответственно), S4 – из Цаган-Нуурской (60 %).

Генотипы S3, S12–S14 содержат штаммы, выделенные в российской части трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы. Следует отметить, что генотип S3 содержит 4 штамма, выделенные от человека и серого сурка при расследовании эпидслучая в 2016 г. В генотип S12 вошли 8 штаммов из Уландрыкской группы; S13 – 10 штаммов, из которых 9 изолированы в Тархатинской группе; S14 включает 5 штаммов из Талдуайской и 3 из Уландрыкской групп.

Таким образом, показано, что в целом наблюдается низкая изменчивость по VNTR-локусам и выделяется однородный комплекс MLVA25-типов штаммов чумного микроба, и наглядно продемонстрировано отсутствие выраженной географической структурированности штаммов по их пространственным группам. Для рассмотрения особенностей генотипической структуры *Y. pestis ssp. pestis* на территории трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы проведена сравнительная оценка частоты встречаемости аллелей в трех изменчивых локусах между штаммами, изолированными в российской и монгольской частях очага (рис. 4).

Наиболее слабые различия между сравниваемыми выборками наблюдаются по локусу *yp2769ms06* (рис. 4). В изучаемых совокупностях в основном

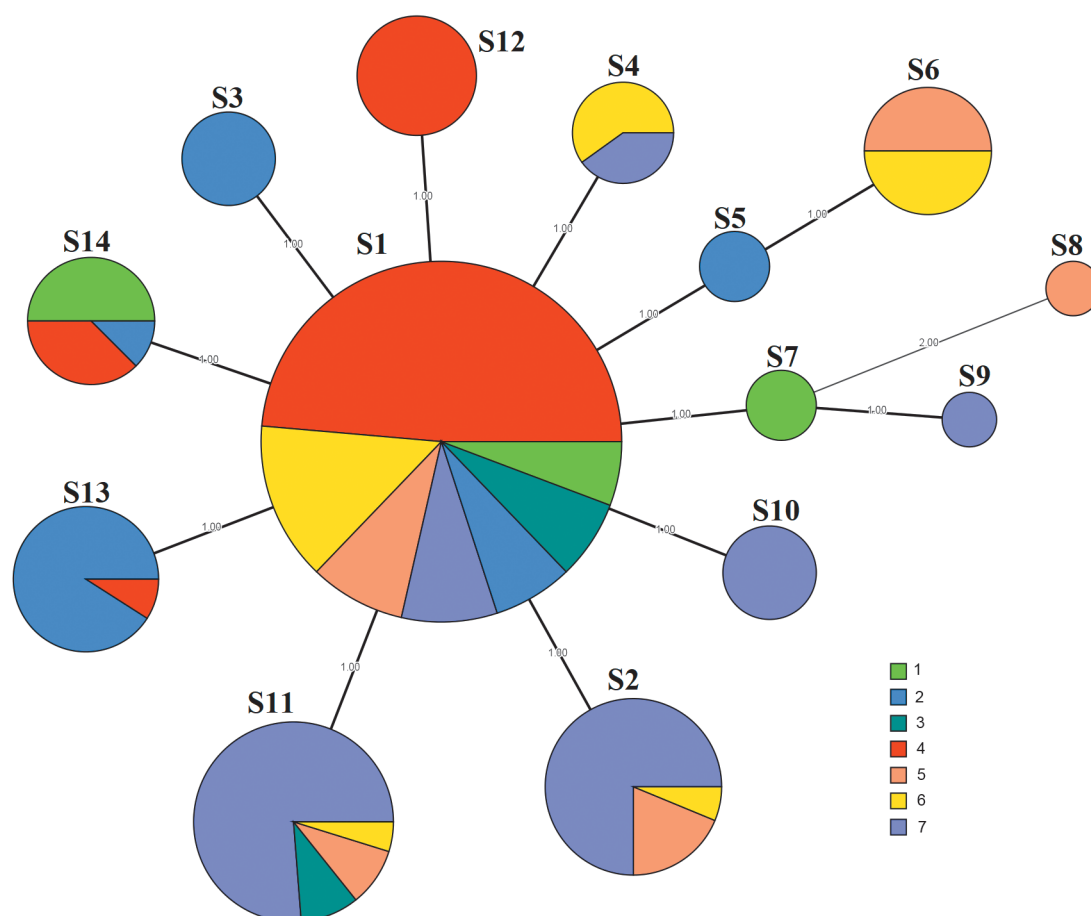


Рис. 3. Минимальное остовное дерево (MST), построенное на основании данных MLVA25-типирования 160 штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis*, изолированных на российской и монгольской территориях Сайлюгемского природного очага чумы:

S1–S14 – MLVA25-типы, размер круга показывает число штаммов; 1–4 – штаммы, выделенные в разных пространственных группах российской части очага; 5–7 – монгольской части очага: 1 – Талдуайская группа; 2 – Тархатинская; 3 – Джазаторская; 4 – Уландрыкская; 5 – Кок-Сайская; 6 – Цаган-Нуурская; 7 – Ойгорская группа

Fig. 3. Minimum spanning tree (MST) based on MLVA25 typing of 160 strains of *Y. pestis* ssp. *pestis* isolated in the Russian and Mongolian territory of the Saylyugem natural plague focus:

S1–S14 are MLVA25 types, the size of the circle indicates the number of strains; 1–4 – the strains isolated in different spatial groups of the Russian part of the focus; 5–7 – the strains from the Mongolian part of the focus: 1 – Talduair group; 2 – Tarkhatin; 3 – Dzhazator; 4 – Ulandryk; 5 – Kok-Sai; 6 – Tsagan-Nuur; 7 – Oigor group

представлены аллели с 8 повторами как на российской, так и на монгольской территориях очага. Тем не менее различия между ними статистически значимы ($\chi^2=4,5$; $P<0,05$).

В локусе *yp1335ms46* в обеих частях Сайлюгемского природного очага чумы преимущественно обнаруживаются 17 tandemных повторов. При этом 18 повторов выявлены только на монгольской части, на российской они не встречались (рис. 4). Различия между анализируемыми выборками высоко достоверны ($\chi^2=12,9$; $P<0,01$).

Ярко выражена неоднородность выборок из двух частей природного очага чумы по локусу *yp4280ms62*. На российской территории очага абсолютно преобладали 8 повторов (61,9 %). На монгольской части природного очага чумы – 16–17 повторов. Следует отметить, что 18–19 повторов выявлялись только на монгольской части Сайлюгемского очага. Наоборот, 9–11 повторов обнаруживались только на российской части очага (рис. 4). Различия между

штаммами из российской и монгольской частей очага высоко достоверны ($\chi^2=65,7$; $P<0,001$).

Сравнение частот аллелей по трем изменчивым локусам показало, что по каждому из них отличия между выборками штаммов из разных частей Сайлюгемского природного очага чумы характеризуются своими индивидуальными особенностями. При этом локус *yp4280ms62* является основным для пространственной дифференциации *Y. pestis* ssp. *pestis* внутри очага при MLVA25-типировании.

Изложенные результаты MLVA25-типирования показывают низкую изменчивость *Y. pestis* ssp. *pestis* из Сайлюгемского природного очага чумы по 25 VNTR-локусам в пространственных группах. Это характерно для «молодых», относительно недавно образовавшихся групп штаммов на определенной географической территории [11]. J.M. Girard *et al.* [15] предполагают, что кластеризация похожих генотипов в географическом пространстве является первоначальным распространением чумного микро-

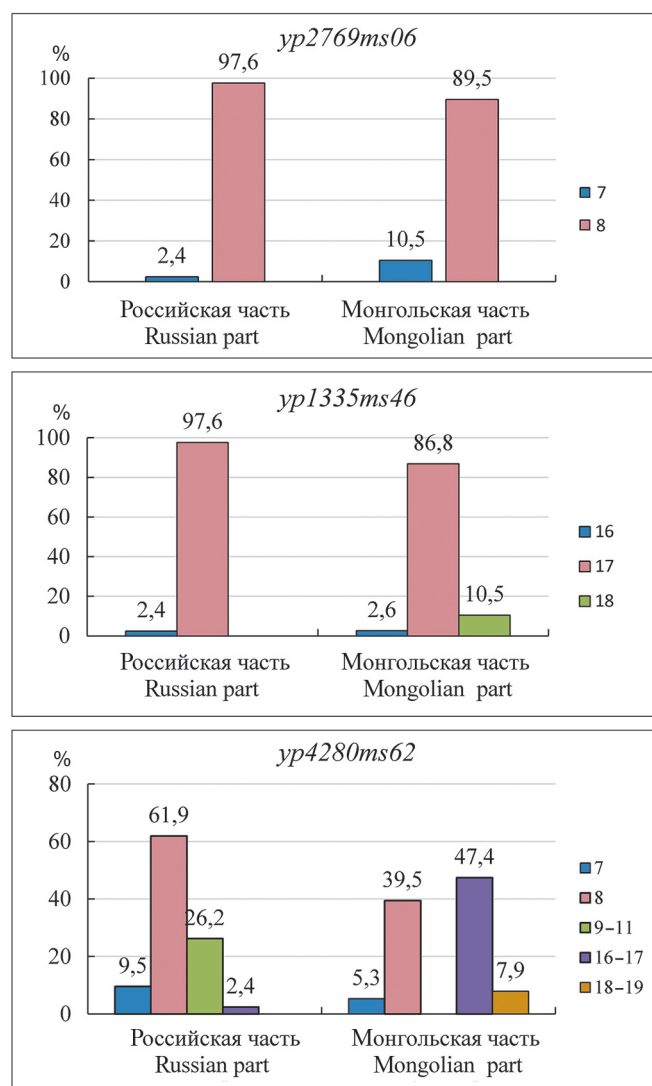


Рис. 4. Частота встречаемости числа tandem повторов по трем варибельным локусам у штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis* Сайлюгемского природного очага чумы

Fig. 4. Frequency of occurrence of tandem repeats at three variable loci in *Y. pestis* ssp. *pestis* strains in the Saylyugem natural plague focus

ба по всему ландшафту. Данный процесс происходил довольно быстро и, возможно, включал один общий генотип, который позже дифференцировался в пределах локальных популяций. Это прослеживается в нашем исследовании, где наибольшее количество штаммов вошли в один генотип (S1), и следует отметить, что он включает изоляты за весь анализируемый период, кроме 2014 г., из всех семи пространственных групп. Далее с 2014 г. формировались небольшие по количеству штаммов генотипы, но имеющие четкую дифференциацию по месту выделения – в российской или монгольской частях очага.

Длительная циркуляция возбудителя на территории очага может приводить к дифференциации генотипической структуры в разных пространственных группах, что наглядно нами показано в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы у штаммов *Y. pestis* ssp. *central asiatica* bv. *altaica* [16].

Таким образом, установлено, что у штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis*, изолированных в трансграничном

Сайлюгемском природном очаге чумы, выявлена незначительная варибельность геномов в семи пространственных группах при MLVA25-типировании. Однако сравнение частот аллелей по трем варибельным локусам (*yp2769ms06*, *yp1335ms46*, *yp4280ms62*) у штаммов *Y. pestis* ssp. *pestis* показало, что между выборками из монгольской и российской частей очага наблюдаются различия, особенно значимые по локусу *yp4280ms62*.

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

Список литературы

1. Zhao S.S., Pulati Y., Yin X.P., Li W., Wang B.J., Yang K., Chen C.F., Wang Y.Z. Wildlife plague surveillance near the China-Kazakhstan border: 2012–2015. *Transbound. Emerg. Dis.* 2017; 64(6):e48–e51. DOI: 10.1111/tbed.12603.
2. Wang P., Shi L., Zhang F., Guo Y., Zhang Z., Tan H., Cui Z., Ding Y., Liang Y., Liang Y., Yu D., Xu J., Li W., Song Z. Ten years of surveillance of the Yulong plague focus in China and the molecular typing and source tracing of the isolates. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(3):e0006352. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006352.
3. Вержуцкий Д.Б. Активизация природных очагов чумы в Центральной Азии: беспочвенные опасения или реальная угроза. *Природа Внутренней Азии. Nature of Inner Asia.* 2018; 1:7–18. DOI: 10.18101/2542-0623-2018-1-7-18.
4. Корзун В.М., Чипанин Е.В., Денисов А.В., Курепина Н.Ю. Ареал и пространственная структура населения монгольской пищухи (*Ochotona pallasi*, Ochotonidae, Lagomorpha) в Юго-Восточном Алтае. *Байкальский зоологический журнал.* 2017; 1:72–82.
5. 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.
6. Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A.J., Wagner D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francisque V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(51):17837–42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101.
7. 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.
8. 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.
9. Li Y., Cui Y., Hauck Y., Platonov M.E., Dai E., Song Y., Guo Z., Pourcel C., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P., Yang R., Vergnaud G. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci. *PLoS One.* 2009; 4(6):e6000. DOI: 10.1371/journal.pone.0006000.
10. Zhang X., Hai R., Wei J., Cui Z., Zhang E., Song Z., Yu D. MLVA distribution characteristics of *Yersinia pestis* in China and the correlation analysis. *BMC Microbiology.* 2009; 9:205. DOI: 10.1186/1471-2180-9-205.
11. Vogler A.J., Chan F., Wagner D.M., Roumagnac P., Lee J., Nera R., Eppinger M., Ravel J., Rahalison L., Rasoamanana B.W., Beckstrom-Sternberg S.M., Achtman M., Chanteau S., Keim P. Phylogeography and molecular epidemiology of *Yersinia pestis* in Madagascar. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5(9):e1319. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001319.
12. Marmur J. A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from microorganisms. *J. Mol. Biol.* 1961; 3:208–18. DOI: 10.1016/S0022-2836(61)80047-8.
13. Klevytska A.M., Price L.B., Schupp J.M., Worsham P.L., Wong J., Keim P. Identification and characterization of variable-number tandem repeats in the *Yersinia pestis* genome. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39(9):3179–85. DOI: 10.1128/JCM.39.9.3179-3185.2001.
14. Le Flèche P., Hauck Y., Onteniente L., Prieur A., Denoeud F., Ramière V., Sylvestre P., Benson G., Ramière F., Vergnaud G. A tandem repeats database for bacterial genomes: application to the

genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis*. *BMC Microbiol.* 2001; 1:2. DOI: 10.1186/1471-2180-1-2.

15. Girard J.M., Wagner D.M., Vogler A.J., Keys C., Allender C.J., Drickamer L.C., Keim P. Differential plague-transmission dynamics determine *Yersinia pestis* population genetic structure on local, regional, and global scales. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004; 101(22):8408–13. DOI: 10.1073/pnas.0401561101.

16. Ярыгина М.Б., Корзун В.М., Балахонов С.В., Рождественский Е.Н., Денисов А.В. Генотипическая структура *Yersinia pestis* ssp. *central asiatica* биовара алтаика в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы при MLVA25-типировании. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021; 2:138–47. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-138-147.

References

1. Zhao S.S., Pulati Y., Yin X.P., Li W., Wang B.J., Yang K., Chen C.F., Wang Y.Z. Wildlife plague surveillance near the China-Kazakhstan border: 2012–2015. *Transbound. Emerg. Dis.* 2017; 64(6):e48–e51. DOI: 10.1111/tbed.12603.

2. Wang P., Shi L., Zhang F., Guo Y., Zhang Z., Tan H., Cui Z., Ding Y., Liang Y., Liang Y., Yu D., Xu J., Li W., Song Z. Ten years of surveillance of the Yulong plague focus in China and the molecular typing and source tracing of the isolates. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(3):e0006352. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006352.

3. Verzhutsky D.B. [Activation of natural plague foci in Central Asia: groundless fears or a real threat]. *Priroda Vnutrenney Azii. [Nature of Inner Asia]*. 2018; 1:7–18. DOI: 10.18101/2542-0623-2018-1-7-18.

4. Korzun V.M., Chipanin E.V., Denisov A.V., Kurepina N.Yu. [Areal and spatial structure of the population of the Mongolian pika (*Ochotona pallasi*, Ochotonidae, Lagomorpha) in the South-Eastern Altai]. *Baikal'sky Zoologicheskyy Zhurnal [Baikal Zoological Journal]*. 2017; (1):72–82.

5. Popova A.Yu., Kutuyev V.V., editors. [Ensuring Epidemiological Welfare in Natural Plague Foci in the Territory of CIS Countries and Mongolia under Current Conditions]. Izhevsk: LLC "Print"; 2018. 336 p.

6. Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A.J., Wagner D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francisque V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004; 101(51):17837–42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101.

7. 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.

8. Eroshenko G.A., Popov N.V., Krasnov Y.M., Nikiforov K.A., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Kutuyev V.V. [Natural Mega-Focus of *Yersinia pestis* main subspecies, antique biovar, phylogenetic line 4.ANT in Gorny Altai]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; (2):49–56. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-49-56.

9. Li Y., Cui Y., Hauck Y., Platonov M.E., Dai E., Song Y., Guo Z., Pourcel C., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P., Yang R., Vergnaud G. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci. *PLoS One.* 2009; 4(6):e6000. DOI: 10.1371/journal.pone.0006000.

10. Zhang X., Hai R., Wei J., Cui Z., Zhang E., Song Z., Yu D. MLVA distribution characteristics of *Yersinia pestis* in China and the correlation analysis. *BMC Microbiology.* 2009; 9:205. DOI: 10.1186/1471-2180-9-205.

11. Vogler A.J., Chan F., Wagner D.M., Roumagnac P., Lee J., Nera R., Eppinger M., Ravel J., Rahalison L., Rasoamanana B.W., Beckstrom-Sternberg S.M., Achtman M., Chanteau S., Keim P. Phylogeography and molecular epidemiology of *Yersinia pestis* in Madagascar. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5(9):e1319. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001319.

12. Marmur J. A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from microorganisms. *J. Mol. Biol.* 1961; 3:208–18. DOI: 10.1016/S0022-2836(61)80047-8.

13. Kleuytska A.M., Price L.B., Schupp J.M., Worsham P.L., Wong J., Keim P. Identification and characterization of variable-number tandem repeats in the *Yersinia pestis* genome. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39(9):3179–85. DOI: 10.1128/JCM.39.9.3179-3185.2001.

14. Le Flèche P., Hauck Y., Onteniente L., Prieur A., Denoeud F., Ramisse V., Sylvestre P., Benson G., Ramisse F., Vergnaud G. A tandem repeats database for bacterial genomes: application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis*. *BMC Microbiol.* 2001; 1:2. DOI: 10.1186/1471-2180-1-2.

15. Girard J.M., Wagner D.M., Vogler A.J., Keys C., Allender C.J., Drickamer L.C., Keim P. Differential plague-transmission dynamics determine *Yersinia pestis* population genetic structure on local, regional, and global scales. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004; 101(22):8408–13. DOI: 10.1073/pnas.0401561101.

16. Yarygina M.B., Korzun V.M., Balakhonov S.V., Rozhdestvensky E.N., Denisov A.V. [MLVA25-typed *Yersinia pestis* ssp. *central asiatica* biovar altaica genotype structure in Gorno-Altai mountain natural plague focus]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (2):138–147. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-138-147.

Authors:

Yarygina M.B., Vityazeva S.A., Korzun V.M., Balakhonov S.V. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Tungalag H., Tserennorov D. National Centre of Zoonotic Infections. Ulan-Bator, Mongolia, 18131.

Об авторах:

Ярыгина М.Б., Витязева С.А., Корзун В.М., Балахонов С.В. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилисера, 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Тунгалаг Х., Цэрэнноров Д. Национальный центр зоонозных инфекций. Монголия, 18131, г. Улаанбаатар, Сонгинохайрхан микрорайон, 20 хоро.