

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-4-78-87

УДК 579.842.23(575.2)

Г.А. Ерошенко¹, Г.К. Кубанычбекова², А.В. Коврижников¹, А.К. Джапарова², Ж. Муканметэсен уулу³,
 А.К. Абдыгазиева³, А.С. Сидорин¹, Я.М. Краснов¹, А.А. Кузнецов¹, А.В. Фадеева¹,
 А.К. Никифоров¹, З.Л. Девдариани¹, Е.В. Куклев¹, А.В. Бойко¹, В.В. Кутырев¹

Молекулярная идентификация штаммов *Yersinia pestis*, выделенных в Аксайском высокогорном очаге Кыргызской Республики в 2024 г.

¹ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;
²Республиканский центр профилактики и контроля особо опасных, карантинных инфекций Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика; ³Ат-Башинское противочумное отделение РЦПКООКИ МЗ КР, Ат-Башы, Кыргызская Республика

Аксайский высокогорный очаг входит в состав Тянь-Шаньского очага, который в последнее время проявляет постоянную эпизоотическую активность. В 2024 г. в Аксайском очаге впервые в XXI в. выделены культуры *Yersinia pestis*. Цель исследования – молекулярная идентификация штаммов *Y. pestis*, полученных в Аксайском очаге в 2024 г., их филогенетический анализ для установления происхождения и получение полногеномных последовательностей, референсных для этого очага в современный период. **Материалы и методы.** Геномы штаммов *Y. pestis* секвенировали на генетическом анализаторе MinIon (Oxford Nanopore Technologies, Великобритания). Библиотеки для секвенирования готовили с помощью набора Native Barcoding Kit 24 v14 (SQK-NBD114.24) и секвенировали на проточной ячейке R10.4.1. Коровые SNPs выявляли путем попарного выравнивания полученных полногеномных последовательностей на геном штамма *Y. pestis* CO92 с помощью программы Snippy v4.6.0. Дендрограмму Maximum Likelihood строили с применением PhyML 3.1. **Результаты и обсуждение.** По данным филогенетического анализа полногеномных последовательностей установлена принадлежность штаммов *Y. pestis*, полученных в 2024 г. в Аксайском очаге, к филогенетической ветви 0.ANT3 античного биовара. Штаммы *Y. pestis* 2024 г. принадлежат к политомии 0.ANT3, к которой также относятся все штаммы 0.ANT3 XX в. из Аксайского, Верхненарынского и Алайского высокогорных очагов и штаммы из провинции Синьцзян в Китае. Генетические отличия между штаммами 0.ANT3 текущего и прошлого века невелики, что доказывает непрерывность сохранения этой популяции в XX–XXI вв. и местного происхождения штаммов 2024 г. Штаммы 0.ANT3 были ранее выделены на значительных территориях Верхненарынского, Аксайского, Алайского очагов чумы и на сопредельных территориях Китая, что свидетельствует о существовании здесь мегаочага 0.ANT3 *Y. pestis*. Штаммы 0.ANT3 высоковирулентны и эпидемически значимы. Активизация Аксайского природного очага чумы требует усиления эпидемиологического надзора за этим автономным очагом чумы Тянь-Шаня.

Ключевые слова: чума, возбудитель, штаммы, очаги чумы, Кыргызская Республика.

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

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Кубанычбекова Г.К., Коврижников А.В., Джапарова А.К., Муканметэсен уулу Ж., Абдыгазиева А.К., Сидорин А.С., Краснов Я.М., Кузнецов А.А., Фадеева А.В., Никифоров А.К., Девдариани З.Л., Куклев Е.В., Бойко А.В., Кутырев В.В. Молекулярная идентификация штаммов *Yersinia pestis*, выделенных в Аксайском высокогорном очаге Кыргызской Республики в 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2024; 4:78–87. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-4-78-87

Поступила 21.11.2024. Принята к публ. 26.11.2024.

G.A. Eroshenko¹, G.K. Kubanychbekova², A.V. Kovrizhnikov¹, A.K. Dzhaparova²,
 Zh. Mukanmetesen uulu³, A.K. Abdygazieva³, A.S. Sidorin¹, Ya.M. Krasnov¹, A.A. Kuznetsov¹,
 A.V. Fadeeva¹, A.K. Nikiforov, Z.L. Devdariani¹, E.V. Kuklev¹, A.V. Boiko¹, V.V. Kutyrev¹

Molecular Identification of *Yersinia pestis* Strains Isolated in the Aksai High-Mountain Focus of the Kyrgyz Republic in 2024

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

²Republican Center for Prevention and Control of Particularly Dangerous, Quarantine Infections of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;

³At-Bashy Anti-Plague Department of the Republican Center for Prevention and Control of Particularly Dangerous, Quarantine Infections, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, At-Bashy, Kyrgyz Republic

Abstract. The Aksai high-mountain focus is part of the Tien Shan focus, which has recently shown constant epizootic activity. In 2024, *Yersinia pestis* cultures were isolated from the Aksai focus for the first time in the 21st century. **The aim** of the study was molecular identification of *Y. pestis* strains collected in the Aksai focus in 2024, their phylogenetic analysis to establish their origin and obtain whole-genome sequences that are reference ones for this focus in the modern period. **Materials and methods.** The genomes of *Y. pestis* strains were sequenced on a MinIon genetic analyzer (Oxford Nanopore Technologies, UK). Sequencing libraries were prepared using the Native Barcoding Kit 24 v14 (SQK-NBD114.24) and sequenced on an R10.4.1 flow cell. Core SNPs were identified applying pair wise alignment of the obtained whole-genome sequences to the genome of *Y. pestis* CO92 strain using Snippy v4.6.0 software. The Maximum Likelihood dendrogram was constructed using PhyML 3.1. **Results and discussion.** According to the phylogenetic analysis of whole-genome sequences, it has been established that the *Y. pestis* strains isolated in the Aksai focus in 2024 belong to the phylogenetic branch 0.ANT3 of antique biovar. The *Y. pestis* strains of 2024 fall under the 0.ANT3 polytomy, which also includes all 0.ANT3 strains of the 20th century from the Aksai, Upper Naryn and Alai high-mountain foci and strains from the Xinjiang province in China. The genetic differences between the 0.ANT3 strains of the current and last centuries are small, which proves the continuity of the preservation of this population in the 20th–21st centuries and the local origin of the 2024-strains. Strains 0.ANT3 were previously isolated across large areas of the Upper Naryn, Aksai,

Alai plague foci and on the adjacent territories of China, which indicates the existence of a mega-focus of 0.ANT3 *Y. pestis* there. Strains 0.ANT3 are highly virulent and epidemically significant. The activation of the Aksai natural plague focus requires increased epidemiological surveillance of this autonomous plague focus in the Tien Shan.

Key words: plague, pathogen, strains, plague foci, Kyrgyz Republic.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

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

Citation: Eroshenko G.A., Kubanychbekova G.K., Kovrizhnikov A.V., Dzhaparova A.K., Mukanmetesen uulu Zh., Abdygazieva A.K., Sidorin A.S., Krasnov Ya.M., Kuznetsov A.A., Fadeeva A.V., Nikiforov A.K., Devdariani Z.L., Kuklev E.V., Boiko A.V., Kutyrev V.V. Molecular Identification of *Yersinia pestis* Strains Isolated in the Aksai High-Mountain Focus of the Kyrgyz Republic in 2024. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 4:78–87. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-4-78-87

Received 21.11.2024. Accepted 26.11.2024.

Eroshenko G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>
Kovrizhnikov A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7752-6321>
Dzhaparova A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1067-0940>
Sidorin A.S., ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3411-5572>
Krasnov Ya.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-2394>
Kuznetsov A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0677-4846>

Nikiforov A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1130-3504>
Devdariani Z.L., ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8528-1933>
Kuklev E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9686-9020>
Boiko A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9576-4959>
Kutyrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Аксайский высокогорный очаг чумы входит в качестве автономного (№ 33) в Тянь-Шаньский высокогорный очаг наряду с двумя другими автономными очагами – Сарыджазским (№ 31) и Верхненарынским (№ 32). Аксайский природный очаг занимает площадь в 10 тыс. км². Он расположен на территории Кыргызской Республики в высокогорной долине Аксай между хребтом Ат-Баши на севере и хребтом Кок-Шаал на юге, охватывая бассейны рек Аксай и Мудурюм. В Аксайском высокогорном очаге выделяют четыре мезоочага: Западный, Центральный, Северный и Восточный Аксай [1]. Западный Аксай простирается от озера Чатыркель на восток до рек Терек и Какараташ и представляет собой в основном всхолмленное и рассеченное пологими долинами рек высокогорное нагорье. Основным носителем возбудителя чумы здесь является серый сурок – *Marmota baibacina*, основными переносчиками – блохи сурка *Oropsylla silantiewi*, *Rhadinopsylla li ventricosa* и *Citellophilus lebedewi*. Впервые эпизоотии чумы подтверждены в Аксайском очаге в 1943 г. [2].

В начале XX в. вспышки чумы неоднократно регистрировались в поселениях Центрального Тянь-Шаня, начавшись с вспышки 1907 г. (Чамтибинская область, Кара-Чокур, бубонная чума: 27 заболевших, 27 умерших). В 1928 г. в деревне Баш-Кайынды в Ат-Башинском районе Нарынской области (ур. Баш-Каинда, Иглен, Ташкунак) произошла последняя большая вспышка легочной чумы, вызвавшая гибель 56 человек [3–5].

В Аксайском высокогорном очаге штаммы *Yersinia pestis* выделялись до середины второй половины XX в. В дальнейшем благодаря проведенным в 1971–1989 гг. оздоровительным мероприятиям методом глубинной дезинсекции нор сурков, а также под действием климатических изменений эпизоотическая активность всего Тянь-Шаньского очага значительно снизилась [6]. Эпизоотии чумы в популяциях сурков в автономных очагах не регистрировали по несколько десятков лет. Во второй декаде XXI в. в результате активизации эпизоотических процессов в Сарыджазском и Верхненарынском очагах в 2013–2023 гг. вновь получены культуры *Y. pestis*.

В Аксайском очаге культуры *Y. pestis* не выделялись более 50 лет. Однако во время полевого сезона 2024 г. в Западно-Аксайском мезоочаге выявлена эпизоотия и получено 12 культур *Y. pestis* от серых сурков и 1 культура – от тушканчика-прыгуна *Allactaga sibirica*. По комплексу биохимических признаков [7] они были идентифицированы как штаммы основного подвида античного биовара.

Проведенное нами ранее исследование коллекции тянь-шаньских штаммов, выделенных в XX в., показало, что все они, за редким исключением, относятся к филогенетической линии 0.ANT античного биовара основного подвида *Y. pestis* ssp. *pestis*. Это высоковирулентные штаммы, что определяет их эпидемическую значимость. При этом установлено, что штаммы из Сарыджазского и Верхненарынского очагов преимущественно принадлежат к впервые выявленной нами филогенетической ветви 0.ANT5, в то время как в Аксайском очаге встречаются как штаммы 0.ANT5, так и штаммы другой филогенетической ветви – 0.ANT3 – с преобладанием последних [8, 9]. Штаммы 0.ANT3 также встречаются в округе Синьцзян, Китай, граничащем с Аксайским очагом [10]. Проведено полногеномное секвенирование штамма *Y. pestis* 120, который был выделен в 1928 г. в селении Баш-Кайынды от человека с легочной чумой, что позволило с высокой степенью вероятности предположить, что этот штамм является вспышечным и выделен во время вспышки легочной чумы 1928 г.

Современные штаммы, полученные в Сарыджазском и Верхненарынском очагах Тянь-Шаня в XXI в., идентифицированы по данным полногеномного секвенирования как штаммы филогенетической ветви 0.ANT5. Они принадлежат как к базовой ветви 0.ANT5 XX в., так и к двум новым клонам, проявившим себя во второй декаде XXI в. в виде эпизоотий, а также эпидемическим осложнением (летальный случай бубонной чумы в 2013 г.). Штаммы *Y. pestis* филогенетических ветвей 0.ANT5 и 0.ANT3 не родственны между собой и отходят от ствола 0.ANT независимо друг от друга [11–13]. Штаммы 0.ANT3 и 0.ANT5 – высоковирулентны и эпидемически значимы. Их исследование является актуальной задачей

для поддержания эпидемиологического благополучия Кыргызской Республики и других стран СНГ, с которыми республика имеет обширные экономические связи. Проведенная реконструкция древних геномов периода первой пандемии чумы показала, что штаммы именно линии 0.ANT были этиологическими агентами этой пандемии, оставившей глубокий след в истории [14, 15].

Цель исследования – молекулярная идентификация штаммов *Y. pestis*, полученных в Аксайском очаге в 2024 г., их филогенетический анализ для установления происхождения и получение полногеномных последовательностей, референсных для этого очага в современный период.

Материалы и методы

Штаммы *Y. pestis* выращивали из единичных колоний на агаре LB (pH 7,2) в течение 24 часов при 28 °С. Для экстракции ДНК штаммы выращивали в бульоне LB (pH 7,2) в течение 24 часов при температуре 28 °С. ДНК штаммов получали с помощью набора PureLink (Invitrogen, США). Секвенирование геномов проводили на генетическом анализаторе MinIon (Oxford Nanopore Technologies, Великобритания). Библиотеки для секвенирования готовили с помощью набора Native Barcoding Kit 24 v14 (SQK-NBD114.24) в соответствии с инструкцией производителя и секвенировали на проточной ячейке R10.4.1. Фрагменты ДНК отбирали по разме-

рам с помощью магнитных частиц AMPure XP beads (Beckman Coulter, Inc.) в объемном соотношении образца к суспензии частиц 1:0,4. Средний размер собранного генома составил 4,59 млн п.н.

В работе также использовали полногеномные последовательности штаммов *Y. pestis*, полученные ранее на платформе MGI (DNBSEQ-G50RS) с помощью наборов MGIEasy Fast PCR-FREE FS Library Prep Set и DNBSEQ-G50 High-throughput Sequencing Set (FCL, PE150) в соответствии с инструкцией производителя. Коровые SNPs выявляли путем выравнивания контигов штаммов *Y. pestis* на геном штамма *Y. pestis* CO92 с помощью программы Snippy v4.6.0, затем удаляли 28 гомоплазий SNPs. Дендрограмму строили по алгоритму Maximum Likelihood с применением программы PhyML 3.1, модель GTR с использованием 1000 бутстреп-реплик.

Результаты и обсуждение

Всего в работе использованы 29 штаммов *Y. pestis*, полученных в Тянь-Шаньском высокогорном очаге за период около ста лет, с 1928 по 2024 г. (табл. 1). Штаммы выделены в Сарыджазском (3 штамма), Верхненарынском (4), Аксайском (20), Алайском (2) очагах. Из них 13 штаммов получено в 2024 г. в ур. Ташоло и Орто-Ичке-Суу в секторе 114311643(33), в ур. Туркский-Карасай и Кен-Суу в секторе 114311634(33) Западного мезоочага Аксайского очага сотрудниками Ат-Башинского

Таблица 1 / Table 1

Штаммы *Yersinia pestis* филогенетической линии 0.ANT из Тянь-Шаньского и Алайского высокогорных очагов чумы, использованные в работе

Yersinia pestis strains of phylogenetic line 0.ANT from the Tien Shan and Alai high-mountain plague foci used in the work

Штамм Strain	Природный очаг, место выделения Natural focus, site of isolation	Источник, год выделения Source, year of isolation	Филогенетическая ветвь, номер депонирования Phylogenetic branch, Deposit No
1	2	3	4
120 [186]	Аксайский, Центральный Тянь-Шань, Нарынский контон, с. Баш-Кайынды сектор / sector 114310442(33) Upper-Naryn, Central Tien-Shan, Naryn konton, Bash-Kajyndy settlement	Человек, 1928 Patient, 1928	0.ANT3
333	Верхненарынский, пойма р. Джаман-Ичке, среднее течение 114308344(32) Upper-Naryn, territories along the river Dzhaman-Ichke, middle part	Серый сурок, 1961 Grey marmot, 1961	0.ANT3
231 (708)	Аксайский, Восточный Аксай, правый берег р. Балыксу 114310633(33) Aksay, Eastern Aksay, right bank of the river Balyksu	Алтайский сурок, 1947 Altai marmot, 1947	0.ANT3 JMUF00000000
1/1-53	Аксайский, Центральный Аксай Aksay, Central Aksay	Серый сурок, 1953 Grey marmot, 1953	0.ANT3
938	Аксайский, долина Аксая, Атбашинское ПЧО Aksay, valley of Aksai, Atbashinsk PCD*	Серый сурок <i>Marmota baibacina</i> , 1955 Grey marmot, 1955	0.ANT3
1203	Аксайский, Центральный Аксай Aksay, Central Aksay	Блоха <i>Rhadinopsylla ventricosa</i> , 1959 Flea, 1959	0.ANT3
1-156	Аксайский, Центральный Аксай, ур. Кульджа-Баши 114311741(33) Aksay, Central Aksay, n/1** Kulja-Bashi	Серый сурок <i>Marmota baibacina</i> , 1959 Grey marmot, 1959	0.ANT3

Продолжение табл. 1 / Continuation of table 1

1	2	3	4
A-1785	Аксайский, Атбашинское ПЧО Aksay, Atbashinsk PCD	Костные останки серого сурка, 1974 Skeletal remains of grey marmot, 1974	0.ANT3
246	Аксайский, ур. Орто-Ичке-Суу 14311643(33) Aksai, n/l Ortho-Ichke Suu	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
232	Аксайский, ур. Орто-Ичке-Суу 114311643(33) Aksai, n/l Ortho-Ichke Suu	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
231	Аксайский, ур. Баш-Кашка-Суу 114310641(33) Aksai, Aksai, n/l Bash-Kashka-Suu	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
81	Аксайский, ур. Чет-Ичке-Суу 114311641(33) Aksai, n/l Chet-Ichke-Suu	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
330	Аксайский, ур. Туркский-Карасай 114311634(33) Aksai, n/l Turksky-Karasay	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
80	Аксайский, ур. Орто-Ичке-Суу 114311643(33) Aksai, n/l Ortho-Ichke Suu	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
238	Аксайский, ур. Ташоло 114311643(33) Aksai, n/l Tasholo	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
356	Аксайский, ур. Туркский-Карасай 114311634(33) Aksai, n/l Turksky-Karasai	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
343	Аксайский, ур. Кен-Суу 114311632(33) Aksai, n/l Ken-Suu	Тушканчик-прыгун, 2024 Siberian-jerboa, 2024	0.ANT3
235	Аксайский, ур. Ташоло 114311634(33) Aksai, n/l Ken-Suu	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
234	Аксайский, ур. Ташоло 114311643(33) Aksai, n/l Tasholo	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
241	Аксайский, ур. Ташоло 114311643(33) Aksai, n/l Tasholo	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
240	Аксайский, ур. Ташоло 114311643(33) Aksai, n/l Tasholo	Серый сурок, 2024 Grey marmot, 2024	0.ANT3
A-1487	Алайский, Алайский р-н 104300324(35) Alai, Alai district	Красный сурок <i>Marmota caudata</i> , 1966 Red marmot, 1966	0.ANT3
1-220	Алайский, Сырты-Алайский р-н, левый берег р. Шорт 104300324(35) Alay, Syrty-Alay district, left bank of the river Short	Красный сурок <i>M. caudata</i> , 1966 Red marmot, 1966	0.ANT3 LYMP00000000
790 NCBI GenBank	Kyrgyzstan	–	0.ANT3 GCA_001188675.1
CMCC38001 NCBI GenBank	Синьцзян, Китай Долгота (E) – 76°07'12" Широта (N) – 39°43'48" Xinjiang, China 104300933(00)	<i>Marmota baibacina</i> , 1979	0.ANT3 NCBI ADQU00000000
CMCC21106 NCBI GenBank	Синьцзян, Китай Xinjiang, China Долгота (E) – 75°10'48" Широта (N) – 39°42'00" Xinjiang, China 104300734(00)	<i>M. baibacina</i> , 2001	0.ANT3 NCBI ADQP00000000
A1956001 NCBI GenBank	Синьцзян, Китай Долгота (E) – 75°10'48" Широта (N) – 39°42'00" Xinjiang, China 104300734(00)	<i>M. baibacina</i> , 1956	0.ANT3 NCBI ADPX00000000

Окончание табл. 1 / Ending of table 1

1	2	3	4
42082 NCBI GenBank	Синьцзян, Китай Долгота (E) – 84°37'12" Широта (N) – 44°27'00" Xinjiang, China 124501431(00)	<i>Urocitellus undulatus</i> , 1995	0.ANT3 NCBI ADPH00000000
A-1694	Верхненарынский, Пржевальское ПЧО 114408521(32) Upper-Naryn, Przhevalskoe PCD	Блохи, 1971 Fleas, 1971	0.ANT5 GCA_039640405.1
5M	Верхненарынский, Джеты-Огузские Сырты, Пржевальское ПЧО 114309624(32) Upper-Naryn, Dzhetty-Oguzsk Syrty, Przhevalskoe PCD	<i>Oropsylla silantiewi</i> , 1952	0.ANT5 GCA_039640435.1
107	Сарыджазский, ур. Чон-Карабель Sarydzhaz, Chon-Karabel n/l	<i>M. baibacina</i> , 2023	0.ANT5 GCA_039640485.1
177	Верхненарынский, Каракольское отделение, ур. Батыр-Бешик 114408511(32) Upper-Naryn, Karakol Department, Batyr-Beshik n/l	<i>M. baibacina</i> , 2019	0.ANT5 GCA_039640475.1
8	Сарыджазский, Ак-Суйский р-н, с. Ичке-Жерсу, Каракольское отделение 114406311(31) Sarydzhaz, Ak-Suisk District, Ichke-Zhersu settlement, Karakol division	Человек, 2013 Human, 2013	0.ANT5 GCA_039640455.1
2	Верхненарынский, Иштык-Акшийрак 114408512(32) Upper-Naryn, Ishtyk-Akshijraksy area	Блохи, 2016 Fleas, 2016	0.ANT5 GCA_039640445.1
42091	Синьцзян, Китай Долгота (E) – 84°37'12" Широта (N) – 44°27'00" Xinjiang, China 124501431(00)	<i>U. undulatus</i> , 1999	0.ANT3 NCBI ADPI00000000
NCBI GenBank			
Штамм / Strains		Номер доступа / Accession number	
620024		GCA_000323485.1	
Pestoides A		NZ_ACNT000000000	
91001		NC_005810	
945		ADPV000000000	
42013		NZ_ADPG000000000	
Antiqua		NC_008150	
Nepal516		NZ_ACNQ000000000	
CO92		NC_003143	
KIM10		NC_004088	
MGJZ12		ADSV000000000	

Примечание / Note: * PCD – Plague Control Division (ПЧС – противочумная станция); ** n/l – natural landmark (урочище).

противочумного отделения Республиканского центра профилактики и контроля особо опасных, карантинных инфекций Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (рис. 1). Штаммы получены преимущественно от серых сурков (12 штаммов), а также от тушканчика-прыгуна *Allactaga sibirica*. Следует отметить, что все выделенные в 2024 г. штаммы из Аксайского высокогорного очага имели типичные свойства для штаммов *Y. pestis* античного биовара основного подвида. Полногеномное секвенирование этих штаммов проводили на нанопоровом секвенаторе MinIon (Oxford Nanopore Technologies, Великобритания). По данным полногеномного секвенирования все штаммы включали типичные для *Y. pestis* плазмиды – pFra, pCad, pPst и не содержали других плазмид.

Для проведения молекулярной идентификации штаммов *Y. pestis* из Аксайского высокогорного

очага 2024 г. в исследование взяты также штаммы, полученные в 2013–2023 гг. в Верхненарынском и Сарыджазском очагах. Ранее нами было установлено, что все штаммы, выделенные в XXI в. в этих двух очагах, относятся к филогенетической ветви 0.ANT5 [11–13]. Для проведения филогенетического анализа при построении дендрограммы также использованы полногеномные последовательности 15 штаммов разных филогенетических линий из базы данных NCBI GenBank (табл. 1, рис. 2).

Как следует из полученной дендрограммы (рис. 2), все штаммы из Тянь-Шаньского очага относятся к филогенетическим ветвям 0.ANT3 и 0.ANT5, что соответствует ранее полученным данным. В ветвь 0.ANT5 вошли 6 взятых в исследование штаммов из Верхненарынского и Сарыджазского автономных очагов, выделенных в 1952, 1971, 2013, 2016, 2019 и 2023 гг. На дендрограмме ветвь 0.ANT5

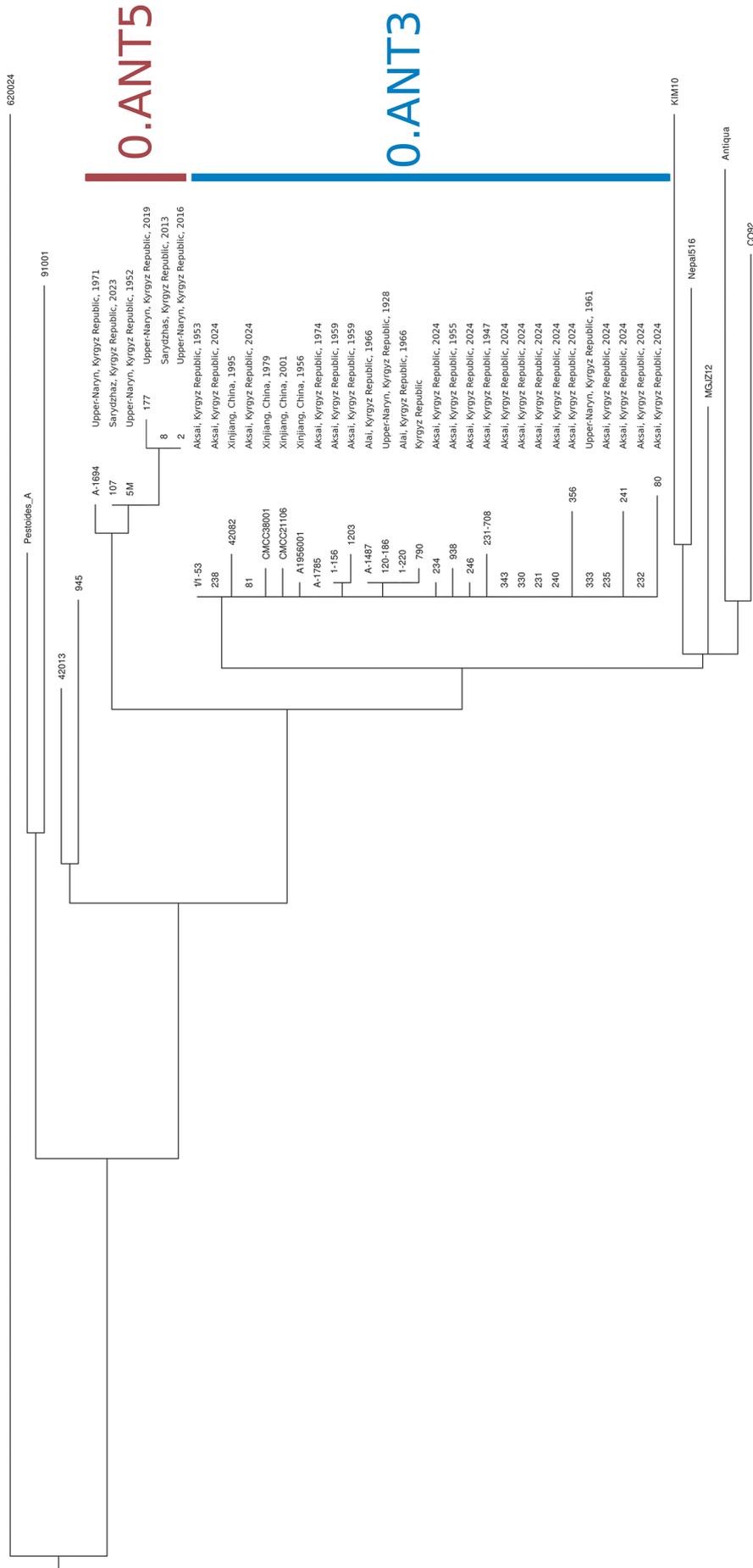


Рис. 2. Филогенетический анализ штаммов *Y. pestis* ветви 0.ANT из Тянь-Шаньского и Алайского высокогорных очагов по данным полногеномного SNP-анализа 44 штаммов из различных регионов мира. Дендрограмма Maximum Likelihood, программа PhyuML 3.1, модель GTR с 1000 бутстреп-подкреплением

Fig. 2. Phylogenetic analysis of *Y. pestis* strains of 0.ANT lineage from the Tien-Shan and Alai high-mountain foci based on whole-genome SNP analysis of 44 strains from different regions of the world. Maximum Likelihood dendrogram, PhyuML 3.1 software package, GTR model with 1000 bootstrap support

имеет монофилетическую структуру, что означает происхождение штаммов 2013–2023 гг. от штаммов, выделенных в этих автономных очагах в XX в. Это доказывает их сохранение здесь в микроочагах, несмотря на значительный промежуток времени – более 40 лет отсутствия выделения культур *Y. pestis* на этой территории.

Все 13 штаммов *Y. pestis*, выделенных в Аксайском очаге в 2024 г., вошли в одну ветвь со штаммами 0.ANT3, полученными в прошлом веке в Верхненарынском (1 штамм), Аксайском (7) и Алайском (2) очагах. Это доказывает их принадлежность к филогенетической ветви 0.ANT3 античного биовара. Штаммы 0.ANT3 впервые выделены на Тянь-Шане в Кыргызской Республике в текущем столетии. Филогения штаммов *Y. pestis* 2024 г. из Аксайского высокогорного очага значительно отличается от филогении штаммов 0.ANT5. Она представлена политомией с отсутствием значительной диверсификации входящих в нее штаммов. Все штаммы 0.ANT3 2024 г. отходят непосредственно от ствола политомии независимо друг от друга, не образуют близкородственных кластеров и не имеют общих SNPs за исключением тех, которые являются общими для всей политомии 0.ANT3 (табл. 2). Также независимо от этой же политомии отходят штаммы,

полученные в провинции Синьцзян в конце прошлого и начале текущего века.

Восемь штаммов 0.ANT3 2024 г. из Аксайского очага (232, 343, 330, 238, 235, 231, 240, 81) не имеют никаких специфических SNPs. У других штаммов (234, 246, 80, 356, 241) количество индивидуальных SNPs составляет от 1 до 8 (табл. 2).

Большая часть выявленных SNPs расположена в генах, кодирующих продукты с установленными функциями. Как правило, это белки жизнеобеспечения клеток (табл. 2). Меньшее количество SNPs находится в межгенном пространстве. Также большинство обнаруженных однонуклеотидных мутаций является миссенс-мутациями, то есть приводят к смене кодируемой аминокислоты. Только несколько замен нуклеотидов являются синонимичными и не вызывают замену аминокислоты в кодируемом белке. Еще несколько мутаций приводят к сдвигу рамки считывания и возможному нарушению структуры белка. У штаммов 356, 241, 80 выявлены мутации соседних или близрасположенных нуклеотидов, затрагивающих один и тот же ген (например, ген *rpe* – рибулозофосфат-3-эпимеразы, *icd* – изоцитрат дегидрогеназы [NADP], *yapA* – предполагаемый автотранспортный белок и др.), что говорит об общем мутационном механизме, вызвавшем их изменение.

Таблица 2 / Table 2

Перечень SNPs, специфических для штаммов *Y. pestis* филогенетической ветви 0.ANT3, выделенных в 2024 г. в Аксайском высокогорном очаге Кыргызской Республики

List of SNPs specific for *Y. pestis* strains of the phylogenetic branch 0.ANT3, isolated in 2024 in the Aksai high-mountain focus of the Kyrgyz Republic

Штамм Strain	Позиция Position	SNP	Результат Effect	Ген Gene	Продукт Product
234	6507	G→A	missense Glu229Lys	<i>kup</i>	potassium transport protein
246	4588818	G→A	missense Leu188Phe	<i>mtlA</i>	PTS system, mannitol-specific IIABC component
356	170257	A→G	missense Asn224Gly	<i>rpe</i>	ribulose-phosphate 3-epimerase
356	170258	A→G	missense Asn224Gly	<i>rpe</i>	ribulose-phosphate 3-epimerase
356	170262	T→C	missense Asn224Gly	<i>rpe</i>	ribulose-phosphate 3-epimerase
356	170437	C→T	synonymous Leu62Leu	<i>gph</i>	phosphoglycolate phosphatase
356	170508	A→G	missense Tyr84Cys	<i>gph</i>	phosphoglycolate phosphatase
356	1963899	C→T	missense Asp287Asn	<i>YPO1719</i>	putative sugar-binding protein
241	1866422	T→C	missense MetGlu67ThrLys	<i>icd</i>	isocitrate dehydrogenase [NADP]
241	1866423	G→T	missense MetGlu67ThrLys	<i>icd</i>	isocitrate dehydrogenase [NADP]
241	1866424	G→A	missense MetGlu67ThrLys	<i>icd</i>	isocitrate dehydrogenase [NADP]
241	3227191	A→G	missense Tyr1252Cys	<i>yapA</i>	putative autotransporter protein
241	3227213	G→A	missense Asn1260Ala	<i>yapA</i>	putative autotransporter protein
241	3227238	A→C	missense Asn1268His	<i>yapA</i>	putative autotransporter protein
80	2024684	T→C	missense Leu91Pro	<i>YPO1778</i>	conserved hypothetical protein
80	2824738	G→T	SNP in <i>glnQ</i> - <i>YPO2515</i>	int.s*	–
80	2824743	C→A	SNP in <i>glnQ</i> - <i>YPO2515</i>	int.s	–
80	2824744	A→C	SNP in <i>glnQ</i> - <i>YPO2515</i>	int.s	–
80	3387755	G→C	missense Lys382Arg	<i>maeB</i>	NADP-dependent malic enzyme
80	3387757	A→G	missense Lys382Arg	<i>maeB</i>	NADP-dependent malic enzyme
80	4202516	T→C	synonymous Leu1042Leu	<i>groN</i>	DNA-directed RNA polymerase beta chain
0.ANT3	1097619	T→A	missense Trp28Arg	<i>iucA</i>	putative siderophore biosynthesis protein IucA (pseudogene)
0.ANT3	1440879	A→G	SNP in <i>YPO1280-uxuA</i>	int.s	–
0.ANT3	2656734	C→T	SNP in <i>YPO2361- YPO2362</i>	int.s	–
0.ANT3	4281601	G→T	synonymous Leu24Leu	<i>YPO3815</i>	hypothetical protein
0.ANT3	4427796	T→G	missense Asn198Thr	<i>glgC</i>	glucose-1-phosphate adenyllyltransferase

Примечание / Note: * int.s – intergenic space (межгенное пространство).

Отсутствие выраженной диверсификационной популяционной структуры штаммов 0.ANT3 означает, что распространение этой политомии происходило достаточно быстро, с охватом большой территории, с последующим укоренением в природных биоценозах и локальной дифференциацией штаммов.

Интересно, что штаммы 2024 г., выделенные практически на одной территории, не кластеризуются друг с другом и не имеют общих SNPs. Трудно определить место очага, послужившего источником политомии. Известно, что штаммы 0.ANT3 встречаются также в провинции Синьцзян, граничащей с Аксайским очагом. Но эти четыре доступных из базы NCBI GenBank штамма также ложатся в политомию 0.ANT3 и не кластеризуются друг с другом. Небольшой кластер с одной общей SNP образуют два штамма из Алайского очага, выделенные в 1966 г. от основного носителя в этом очаге – красного сурка *Marmota caudata*. В этот же кластер вошел штамм 120 [186], полученный в 1928 г. от человека с легочной чумой, и штамм 790 из Киргизии из NCBI GenBank. Поскольку штамм 120 [186] был получен в 1928 г. и входит в кластер, производный от политомии, то можно предположить, что сама политомия возникла еще раньше. Непонятны причины отсутствия индивидуальных SNPs у большей части штаммов 2024 г., выделенных по крайней мере на 50 лет позже по сравнению со штаммами 0.ANT3 XX в. Получается, что ствол политомии сохранялся без изменений более полувека или же штаммы 2024 г. возникли давно, но сохранились без изменений по прошествии нескольких десятков лет. Если бы штаммы в этот период циркулировали между носителями и переносчиками в локальных участках очага, то они должны были накопить по крайней мере несколько SNPs. Возможен и другой сценарий – сохранение штаммов *Y. pestis* в каком-то природном резервуаре, например в замороженных амебах в высокогорной части очага, которая может оттаивать при потеплении климата. Имеется ряд публикаций о сохранении *Y. pestis* в простейших [16–19].

Факт выявления эпизоотии чумы и выделения в 2024 г. культур *Y. pestis* в Аксайском высокогорном очаге после более чем полувека отсутствия регистрации в нем эпизоотической активности свидетельствует об активизации этого автономного очага чумы Тянь-Шаня. Ранее, в 2013–2023 гг., после долгого перерыва проявили эпизоотическую активность (подтверждена выделением культур *Y. pestis*) еще два автономных очага Тянь-Шаня – Сарыджазский и Верхненарынский. Таким образом, эпизоотическую активность проявляют в настоящее время все автономные очаги Тянь-Шаньского высокогорного очага. Современные штаммы из этого очага относятся к филогенетическим ветвям 0.ANT3 и 0.ANT5 античного биовара основного подвида. Это высоковирулентные штаммы, которые неоднократно вызывали вспышки чумы на территории Тянь-Шаня в XX в. и ранее [5]. Высокая вирулентность этих штаммов и расширение их ареалов в текущий период определяют вы-

сокий эпидемический потенциал этих территорий. Местное население активно использует территории очагов для выпаса скота и другой хозяйственной деятельности, в том числе для незаконного охотничьего промысла сурков – основных носителей чумы. По территории этих очагов также пролегают многочисленные международные туристические маршруты, увеличиваются туристические потоки и транспортные связи с другими странами, что может привести к трансграничному распространению чумы. Все это требует усиления эпидемиологического надзора за активными в настоящее время природными очагами Тянь-Шаня в Кыргызской Республике, повышения объема проводимых здесь профилактических мероприятий по контролю за чумой.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Атлас природных очагов чумы России и зарубежных государств. Калининград: ПА Полиграфыч; 2022. 348 с.
2. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 191 с.
3. Греков А.Д. Вспышка чумы в Нарынском контоне Кыргызской республики в сентябре 1928 г. *Медицинская мысль Узбекистана*. 1928; 3:40–6.
4. Калина Г.П. Чума в Средней Азии. Архангельск: Севкарайгиз; 1936. С. 3–69.
5. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Кадастр эпизоотических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 год). Саратов: ООО «Амирит»; 2016. 248 с.
6. Абдикаримов С.Т., Ибрагимов Э.Ш., Эгембергенов Ч.Э. Современное эпизоотическое состояние природных очагов чумы Кыргызской Республики и мероприятия, направленные на обеспечение эпизоотического благополучия по чуме. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:45–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-45-48.
7. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Лабораторная диагностика особо опасных инфекционных болезней. Практическое руководство. М.: ЗАО «Шико»; 2013. 560 с.
8. Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov Y.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov S.T., Dzharparova A.K., Kutyrev V.V. *Yersinia pestis* strains of ancient phylogenetic branch 0.ANT are widely spread in the high-mountain plague foci of Kyrgyzstan. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.
9. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'hova Z.V., Oglodin E.G., Guseva N.P. 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.
10. 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.
11. Ерошенко Г.А., Джапарова А.К., Оглодин Е.Г., Альхова Ж.В., Куклева Л.М., Кузнецов А.А., Краснов Я.М., Абдикаримов С.Т., Кутырев В.В. Филогеография штаммов *Yersinia pestis* ветви 0.ANT, выделенных в Тянь-Шане и Памиро-Алае в XX–XXI веках. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 1:76–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-76-84.
12. Куклева Л.М., Джапарова А.К., Оглодин Е.Г., Нарышкина Е.А., Краснов Я.М., Кузнецов А.А., Фадеева А.В., Ерошенко Г.А., Бердиев С.К., Кутырев В.В. Комплексная характеристика штаммов *Yersinia pestis*, выделенных в Сарыджазском и Верхненарыньском высокогорных очагах в 2019–2020 гг.

Проблемы особо опасных инфекций. 2021; 2:114–22. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-114-122.

13. Бердиев С.К., Ерошенко Г.А., Балькова А.Н., Усенбаев Н.Т., Кебекбаева Н.Т., Джaparова А.К., Мукамметсен уулу Ж., Жумашов Д., Ражапбаева А.Ш., Юлдашева А.М., Оглодин Е.Г., Катышев А.Д., Кузнецов А.А., Фадеева А.В., Кутырев В.В. Современные диагностические технологии в исследовании полевого материала 2023 г. из природных очагов чумы Кыргызской Республики. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 4:50–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-50-61.

14. Wagner D.M., Klunk J., Harbeck M., Devault A., Waglechner N., Sahl J.W., Enk J., Birdsell D.N., Kuch M., Lumibao C., Poinar D., Pearson T., Fourment M., Golding B., Riehm J.M., Earn D.J., Dewitte S., Rouillard J.M., Grupe G., Wiechmann I., Bliska J.B., Keim P.S., Scholz H.C., Holmes E.C., Poinar H. *Yersinia pestis* and the plague of Justinian 541–543 AD: a genomic analysis. *Lancet. Infect. Dis.* 2014; 14(4):319–26. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70323-2.

15. Feldman M., Harbeck M., Keller M., Spyrou M.A., Rott A., Trautmann B., Scholz H.C., Pfüffgen B., Peters J., McCormick M., Bos K., Herbig A., Krause J. A high-coverage *Yersinia pestis* genome from a sixth-century Justinianic plague victim. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(11):2911–23. DOI: 10.1093/molbev/msw170.

16. Никульшин С.В., Онацкая Т.Г., Луканина Л.М., Бондаренко А.И. Изучение ассоциации почвенных амёб *Hartmannella rhyodes* с бактериями – возбудителями чумы и псевдотуберкулеза в эксперименте. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1992; 9-10:2–5.

17. Markman D.W., Antolin M.F., Bowen R.A., Wheat W.H., Woods M., Gonzalez-Juarrero M., Jackson M. *Yersinia pestis* survival and replication in potential amoeba reservoir. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(2):294–302. DOI: 10.3201/eid2402.171065.

18. Benavides-Montaño J.A., Vadyvaloo V. *Yersinia pestis* resists predation by *Acanthamoeba castellanii* and exhibits prolonged intracellular survival. *Appl. Environ. Microbiol.* 2017; 83(13):e00593-17. DOI: 10.1128/AEM.00593-17.

19. Макашова М.А., Оглодин Е.Г., Куклева Л.М., Шарapова Н.А., Нарышкина Е.А., Германчук В.Г., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Длительное сохранение *Yersinia pestis* в ассоциации с *Acanthamoeba castellanii* в эксперименте. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 4:82–9. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-82-89.

References

1. Popova A.Yu., Kutyrev V.V., editors. [Atlas of Natural Plague Foci of Russia and Foreign Countries]. Kaliningrad: RA “Poligrafych”; 2022. 348 p.

2. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian-Sea Region, Central Asia, and Siberia]. M.: “Meditsina”; 2004. 191 p.

3. Grekov A.D. [Outbreak of plague in the Naryn province of the Kirghiz Republic in September, 1928]. *Meditsinskaya Mysl' Uzbekistana [Medical Thought of Uzbekistan]*. 1928; (3):40–6.

4. Kalina G.P. [Plague in Central Asia]. Arkhangelsk: “Sevkrainiz”; 1936. P. 3–69.

5. Popova A.Yu., Kutyrev V.V., editors. [Cadastre of Epidemic and Epizootic Manifestations of Plague in the Territory of the Russian Federation and Former Soviet Union (1876–2016)]. Saratov: “Amirit” LLC; 2016. 248 p.

6. Abdikarimov S.T., Ibragimov E.Sh., Egembergenov Ch.E. [Current epizootic condition of natural plague foci in Kyrgyz Republic and measures aimed at provision of epidemiological welfare as regards plague]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; (2):45–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-45-48.

7. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Laboratory Diagnostics of Particularly Dangerous Infectious Diseases. Practice Guidelines]. Moscow: JSC “Shiko”; 2013. 560 p.

8. Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov Y.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov S.T., Dzhaparova A.K., Kutyrev V.V. *Yersinia pestis* strains of ancient phylogenetic branch 0.ANT are widely spread in the high-mountain plague foci of Kyrgyzstan. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.

9. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'hova Z.V., Oglodin E.G., Guseva N.P. 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.

10. 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.

11. Eroshenko G.A., Dzhaparova A.K., Oglodin E.G., Al'hova Zh.V., Kukleva L.M., Kuznetsov A.A., Krasnov Ya.M., Abdikarimov S.T., Kutyrev V.V. [Phylogeny of *Yersinia pestis* strains belonging to 0.ANT branch, isolated in Tien-Shan and Pamir-Alai in XX–XXI centuries]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (1):76–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-76-84.

12. Kukleva L.M., Dzhaparova A.K., Oglodin E.G., Naryshkina E.A., Krasnov Ya.M., Kuznetsov A.A., Fadeeva A.V., Eroshenko G.A., Berdiev S.K., Kutyrev V.V. [Complex characteristics of *Yersinia pestis* strains isolated in the Sarydzhas and Upper-Naryn high-mountain foci in 2019–2020]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (2):114–22. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-114-122.

13. Berdiev S.K., Eroshenko G.A., Balykova A.N., Usenbaev N.T., Кебекбаева Н.Т., Джaparова А.К., Мукамметсен уулу Ж., Жумашов Д., Разжапбаева А.Ш., Юлдашева А.М., Оглодин Е.Г., Катышев А.Д., Кузнецов А.А., Фадеева А.В., Кутырев В.В. [Modern diagnostic technologies in the study of the field material collected from the natural plague foci of the Kyrgyz Republic in 2023]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (4):50–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-50-61.

14. Wagner D.M., Klunk J., Harbeck M., Devault A., Waglechner N., Sahl J.W., Enk J., Birdsell D.N., Kuch M., Lumibao C., Poinar D., Pearson T., Fourment M., Golding B., Riehm J.M., Earn D.J., Dewitte S., Rouillard J.M., Grupe G., Wiechmann I., Bliska J.B., Keim P.S., Scholz H.C., Holmes E.C., Poinar H. *Yersinia pestis* and the plague of Justinian 541–543 AD: a genomic analysis. *Lancet. Infect. Dis.* 2014; 14(4):319–26. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70323-2.

15. Feldman M., Harbeck M., Keller M., Spyrou M.A., Rott A., Trautmann B., Scholz H.C., Pfüffgen B., Peters J., McCormick M., Bos K., Herbig A., Krause J. A high-coverage *Yersinia pestis* genome from a sixth-century Justinianic plague victim. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(11):2911–23. DOI: 10.1093/molbev/msw170.

16. Nikul'shin S.V., Onatskaya T.G., Lukanina L.M., Bondarenko A.I. [The study of the association of soil amoebas *Hartmannella rhyodes* with bacteria – the causative agents of plague and pseudotuberculosis in the experiment]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 1992; (9-10):2–5.

17. Markman D.W., Antolin M.F., Bowen R.A., Wheat W.H., Woods M., Gonzalez-Juarrero M., Jackson M. *Yersinia pestis* survival and replication in potential amoeba reservoir. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(2):294–302. DOI: 10.3201/eid2402.171065.

18. Benavides-Montaño J.A., Vadyvaloo V. *Yersinia pestis* resists predation by *Acanthamoeba castellanii* and exhibits prolonged intracellular survival. *Appl. Environ. Microbiol.* 2017; 83(13):e00593-17. DOI: 10.1128/AEM.00593-17.

19. Makashova M.A., Oglodin E.G., Kukleva L.M., Sharapova N.A., Naryshkina E.A., Germanchuk V.G., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. [Long-term persistence of *Yersinia pestis* in association with *Acanthamoeba castellanii* in experiment]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; (4):82–9. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-82-89.

Authors:

Eroshenko G.A., Kovrizhnikov A.V., Sidorin A.S., Krasnov Ya.M., Kuznetsov A.A., Fadeeva A.V., Nikiforov A.K., Devdariani Z.L., Kuklev E.V., Boiko A.V., Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Kubanychbekova G.K., Dzhaparova A.K. Republican Center for Prevention and Control of Particularly Dangerous, Quarantine Infections of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. 92, Skryabina St., Bishkek, 720005, Kyrgyz Republic. E-mail: rckooi@mail.ru.

Mukanmetesen uulu Zh., Abdygazieva A.K. At-Bashi Anti-Plague Department of the Republican Center for Prevention and Control of Particularly Dangerous, Quarantine Infections, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. 4, Salymbekova St., At-Bashi settlement, Naryn Region, Kyrgyz Republic.

Об авторов:

Ерошенко Г.А., Коврижников А.В., Сидорин А.С., Краснов Я.М., Кузнецов А.А., Фадеева А.В., Никифоров А.К., Девдариани З.Л., Куклев Е.В., Бойко А.В., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Кубанычбекова Г.К., Джaparова А.К. Республиканский центр профилактики и контроля особо опасных, карантинных инфекций Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Кыргызская Республика, 720005, Бишкек, ул. Скрябина, 92. E-mail: rckooi@mail.ru.

Мукамметсен уулу Ж., Абдыгазиева А.К. Ат-Башинское противочумное отделение РЦПКООКИ МЗ КР. Кыргызская Республика, Нарынская обл., с. Ат-Баши, ул. М. Салымбекова, 4.