

DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-76-84

УДК 616.98:579.842.23(575)

Г.А. Ерошенко¹, А.К. Джапарова², Е.Г. Оглодин¹, Ж.В. Альхова¹, Л.М. Куклева¹, А.А. Кузнецов¹,
Я.М. Краснов¹, С.Т. Абдикаримов², В.В. Кутырев¹**ФИЛОГЕОГРАФИЯ ШТАММОВ *YERSINIA PESTIS* ВЕТВИ 0.ANT, ВЫДЕЛЕННЫХ В ТЯНЬ-ШАНЕ И ПАМИРО-АЛАЕ В XX–XXI ВЕКАХ**¹ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;²Республиканский центр карантинных и особо опасных инфекций, Бишкек, Кыргызская Республика

Цель исследования – филогеографический анализ штаммов *Yersinia pestis* основного подвида античного биовара филогенетической ветви 0.ANT, выделенных в XX – начале XXI вв. в очагах Тянь-Шаня и Памиро-Алая, для выяснения закономерностей пространственно-временной циркуляции возбудителя чумы на территории этих очагов. **Материалы и методы.** Проведен полногеномный SNPs-анализ штаммов *Y. pestis* античного биовара, выделенных в природных очагах чумы Кыргызской Республики в 1928–2016 гг. Филогенетический анализ выполнен на основе 1646 выявленных коровых SNPs у 51 включенного в анализ штамма различных филогенетических линий. Построение филогенетического дерева проводили с использованием алгоритма Maximum Likelihood, программы PHYLML, модели HKY85. **Результаты и обсуждение.** Все 29 исследованных штаммов *Y. pestis*, выделенных в 1928–2016 гг. в очагах Тянь-Шаня и Памиро-Алая, относились к филогенетическим ветвям 0.ANT3 и 0.ANT5 античного биовара основного подвида. Штаммы 0.ANT3 получены преимущественно в Аксайском и Алайском очагах, а штаммы 0.ANT5 – в Верхненарынском и Сарыджазском очагах Тянь-Шаня. Штаммов филогенетических ветвей 0.ANT1 и 0.ANT2 в очагах Кыргызской Республики не выявлено. По результатам полногеномного SNP-анализа штаммов *Y. pestis*, выделенных в XXI в., установлена их принадлежность к филогенетической ветви 0.ANT5. К этой же ветви относится штамм, полученный от человека (летальный случай) в Сарыджазском очаге чумы в 2013 г. Генетическая однородность современных штаммов ветви 0.ANT5 и их широкое распространение по территории Сарыджазского и Верхненарынского очагов свидетельствуют о расширении ареала этой популяции античного биовара и активизации очагов Тянь-Шаня, вызванных потеплением климата. Впервые секвенированы геномы штаммов *Y. pestis* ветви 0.ANT5, выделенных в XXI в., включая клинический штамм 2013 г. Получена полногеномная последовательность штамма *Y. pestis* ветви 0.ANT3, вызвавшего вспышку легочной чумы в Тянь-Шане в 1928 г.

Ключевые слова: возбудитель чумы, штаммы, филогеография, очаги чумы, *Yersinia pestis*.

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

Для цитирования: 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

Г.А. Eroshenko¹, A.K. Dzhaparova², E.G. Oglochin¹, Zh.V. Al'khova¹, L.M. Kukleva¹, A.A. Kuznetsov¹,
Ya.M. Krasnov¹, S.T. Abdikarimov², V.V. Kutyrrev¹**Phylogeny of *Yersinia pestis* Strains Belonging to 0.ANT Branch, Isolated in Tien-Shan and Pamir-Alay in XX–XXI Centuries**¹Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;²Republican Center of Quarantine and Particularly Dangerous Infections, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. Objective of the study was to conduct phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* strains of the main subspecies, belonging to antique biovar, phylogenetic branch 0.ANT, isolated in XX – early XXI centuries in the foci of Tien-Shan and Pamir-Alay to identify the regularities of spatial-temporal circulation of plague agent in the territory of the foci. **Materials and methods.** We have carried out whole genome SNP-analysis of *Y. pestis* strains of antique biovar, isolated in natural foci of Kyrgyz Republic in 1928–2016. Phylogenetic investigation is based on 1646 identified core SNPs in 51 included in the analysis strains of different phylogenetic lines. Phylogenetic tree was constructed using Maximum Likelihood algorithm, PHYLML software package, and HKY85 model. **Results and discussion.** All 29 studied *Y. pestis* strains isolated between 1928 and 2016 in the foci of Tien-Shan and Pamir-Alay fall under the phylogenetic branches 0.ANT3 and 0.ANT5 of antique biovar of the main subspecies. Strains of 0.ANT3 branch were collected predominantly in Aksay and Alay foci, while strains of 0.ANT5 – in Upper-Naryn and Sarydzhas foci of Tien-Shan. Strains of phylogenetic lines 0.ANT1 and 0.ANT2 were not found in the foci of Kyrgyz Republic. According to the results of whole genome SNP-analysis, *Y. pestis* strains isolated in the XXI century belong to phylogenetic branch 0.ANT5. This branch also comprises a strain obtained from a patient (lethal case) in Sarydzhas plague focus in 2013. Genetic homogeneity of the modern strains of 0.ANT5 branch and their wide dissemination testify to the extension of the areal of this population and activation of Tien-Shan foci, caused by climate warming. For the first time ever, genomes of *Y. pestis* 0.ANT5 branch, isolated in XXI century, including clinical strain dated 2013, have been sequenced. We have obtained the whole-genome sequence of *Y. pestis* strain, 0.ANT3 branch, which caused pneumonic plague outbreak in Tien-Shan in 1928.

Key words: plague agent, phylogeography, strains, plague foci, *Yersinia pestis*.

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

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

Citation: Eroshenko G.A., Dzhaparova A.K., Oglodin E.G., Al'khova Zh.V., Kukleva L.M., Kuznetsov A.A., Krasnov Ya.M., Abdikarimov S.T., Kutuyev V.V. Phylogeny of *Yersinia pestis* Strains Belonging to 0.ANT Branch, Isolated in Tien-Shan and Pamir-Alay in XX–XXI Centuries. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; 1:76–84. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-76-84

Received 14.02.20. Accepted 27.02.20.

В основании эволюционного дерева возбудителя чумы лежит древняя ветвь античного биовара 0.ANT, штаммы которой высоко вирулентны и способны вызвать вспышки, эпидемии и даже пандемии чумы. Данными анализа археогеномов *Yersinia pestis* периода первой пандемии чумы доказано, что именно штаммы филогенетической ветви 0.ANT были этиологическими агентами этой пандемии, начавшейся с «Юстиниановой чумы» (541–544 гг.) и продолжавшейся еще около двухсот лет [1–4]. В процессе эволюции от ствола 0.ANT отделились другие ветви высоковирулентных штаммов *Y. pestis* античного биовара – 1.ANT, 2.ANT, 3.ANT и 4.ANT. Еще ранее от него дивергировали ветви 0.ANT1, 0.ANT2 и 0.ANT3 античного биовара, которые впервые обнаружены в очагах провинции Синьцзян в Китае [3–7]. Недавно нами установлено, что популяции *Y. pestis* ветви 0.ANT также широко распространены в Тянь-Шаньском и Алайском высокогорных очагах Кыргызской Республики. В Тянь-Шаньском высокогорном очаге впервые выявлена ветвь 0.ANT5, штаммы которой наиболее близки штамму «Юстиниановой чумы» [8]. В Аксайском очаге Тянь-Шаня и в Алайском очаге Памиро-Алая также обнаружены штаммы другой ветви античного биовара – 0.ANT3.

На Тянь-Шане возбудитель чумы впервые выделен в 1914 г. В населенных пунктах Центрального Тянь-Шаня неоднократно возникали вспышки чумы. Первая большая вспышка с высокой летальностью зарегистрирована в Киргизии в 1907 г., затем в 1910 и 1916 гг. Последняя большая вспышка легочной чумы, вызвавшая гибель 54 человек, произошла в 1928 г. в деревне Баш-Кайынды в Ат-Башинском районе Нарынской области. Спорадические случаи чумы у людей происходили в 1914, 1942, 1947, 1952, 1957, 1958, 1962 и 1981 гг. [9].

Тянь-Шаньский высокогорный очаг включает три автономных очага – Сарыджазский, Верхне-нарынский и Аксайский [10]. Энзоотичная по чуме территория Центрального Тянь-Шаня простирается полосой до 100 км вдоль границы с Китаем. Основным носителем чумы – серый сурок *Marmota baibacina*, основные переносчики – блохи *Oropsylla silantiewi*, *Rhadinopsylla li ventricosa*, *Citellophilus lebedewi*. Природная очаговость чумы обеспечивается наличием непрерывных мозаичных поселений сурков и их высокой подвижностью, создающими условия для циркуляции чумного микроба. Результаты наблюдений за высокогорными очагами Тянь-Шаня свидетельствуют об устойчивости эпизоотий, что подтверждается фактами ежегодного выявления зараженных сурков и их эктопаразитов в период с 1941

по 1983 год [11]. Еще один высокогорный очаг в Кыргызской Республике – Алайский – впервые выявлен в 1948 г. в горной системе Памиро-Алая на северо-востоке Алайской долины. Основным носителем чумы в очаге является красный сурок *Marmota caudata*, а переносчиками – те же виды блох, что и в Тянь-Шаньском высокогорном очаге.

С 1955 г. на энзоотичной территории очагов Кыргызской Республики начаты работы по истреблению основного носителя чумы – сурка. Но лишь в результате проведения в 1971–1989 гг. оздоровительных мероприятий методом глубинной дезинсекции нор сурков эпизоотическая активность Тянь-Шаньского и Алайского природных очагов значительно снизилась, вплоть до наступления длительных межэпизоотических периодов. Эпизоотии чумы в популяциях сурков не регистрировали до 23 и более лет [11]. В Аксайском и Алайском очагах чумы межэпизоотический период продолжался вплоть до последних лет. В начале XXI в. на ранее оздоровленных территориях Верхне-нарынского и Сарыджазского очагов вновь возобновились эпизоотии среди сурков, что связано с ростом и восстановлением на обработанных участках прежней численности специфических сурочьих блох. В результате эпизоотических проявлений в популяциях серых сурков в 2013 г. в Сарыджазском очаге (Аксайский район Иссык-Кульской области) зарегистрирован случай заболевания бубонной формой чумы с летальным исходом. В 2012–2016 гг. сотрудниками Республиканского центра карантинных и особо опасных инфекций Кыргызской Республики (РЦКиООИ) в Сарыджазском и Верхне-нарынском очагах после длительного перерыва вновь выделены штаммы *Y. pestis*.

Ранее нами исследовано 65 штаммов *Y. pestis*, выделенных в 1928–1984 гг. в Тянь-Шаньском и Алайском высокогорных очагах. Из них два штамма относились к филогенетической ветви 2.MED1 средневекового биовара, остальные к филогенетической ветви 0.ANT античного биовара. Для шести 0.ANT штаммов проведено полногеномное секвенирование. У остальных штаммов филогенетическая принадлежность определена по наличию маркерных SNP, специфических для 0.ANT1–0.ANT5 ветвей [8, 12]. В рамках текущей работы проведено полногеномное секвенирование всех 12 выделенных в 2012–2016 гг. штаммов, а также еще 11 штаммов, полученных в Тянь-Шаньском и Алайском очагах в 1928–1984 гг. На основе данных секвенирования выполнен филогеографический анализ штаммов *Y. pestis* античного биовара ветви 0.ANT, выделенных в XX – начале XXI вв. в очагах Тянь-Шаня и Памиро-Алая, для

установления закономерностей пространственно-временной циркуляции возбудителя чумы на территории этих очагов.

Материалы и методы

Штаммы *Y. pestis*, культивирование, определение вирулентности. Используемые в работе штаммы *Y. pestis* предоставлены Государственной коллекцией патогенных бактерий на базе РосНИПЧИ «Микроб». Штаммы, выделенные в 2012–2016 гг. в Сарыджазском и Верхненарынском высокогорных очагах, получены из РЦКиООИ Кыргызской Республики. Эти штаммы депонированы в ГКПБ под номерами КМ2065–КМ2080 (таблица). Культивирование штаммов *Y. pestis*, анализ их свойств и определение вирулентности *in vitro* и *in vivo* проводили в соответствии со стандартными методами лабораторной диагностики [13].

Высокопроизводительное секвенирование, идентификация SNPs, построение дендрограммы, VNTR-анализ. Высокопроизводительное секвенирование выполняли на платформе II поколения Genestudio Ion S5XL (Thermo Fischer Scientific). Для обработки данных использовали Ion Torrent Suite software package, 5.12 и Newbler gsAssembler 2.6. Секвенированные риды собирали в контиги со средним покрытием на геном 98,96 % (52,85x глубина прочтения). Средний размер собранного генома составил 4,59 м.п.н. Коровые SNPs выявляли путем

выравнивания контигов штаммов *Y. pestis* на геноме CO92 с помощью программы Snippy v.4.4.5, затем удаляли 28 гомоплазий SNPs. Дендрограмму строили по алгоритму Maximum Likelihood с применением программы PHYLML модель НКУ85 с использованием 500 бутстреп-реплик.

VNTR анализ проводили путем сравнения нуклеотидных последовательностей штаммов *Y. pestis* по локусам VNTR-повторов с использованием локусов ms01, ms04, ms06, ms46, ms62 и ms70 [14].

Результаты и обсуждение

Проведен комплексный анализ свойств 29 штаммов *Y. pestis* филогенетической ветви 0.ANT, выделенных в Сарыджазском, Верхненарынском и Аксайском автономных высокогорных очагах Тянь-Шаня и в Алайском высокогорном очаге в 1928–2016 гг. (таблица). Штаммы выделены, преимущественно, от серых сурков *M. baibacina* (Тянь-Шаньский высокогорный очаг), а также от красных сурков *M. caudata* (Алайский высокогорный очаг), от блох *Oropsylla silantiewi* и других эктопаразитов сурков. Три штамма получены от человека. Один из них – *Y. pestis* 120 [186] (труп, легочная форма) – выделен в Нарынском кантоне в 1928 г. Два штамма – *Y. pestis* КМ2066 и КМ 2067 – получены в 2013 г. от трупа человека в Сарыджазском высокогорном очаге. Места выделения этих штаммов показаны на рис. 1. Геномы всех взятых в исследование штаммов сек-

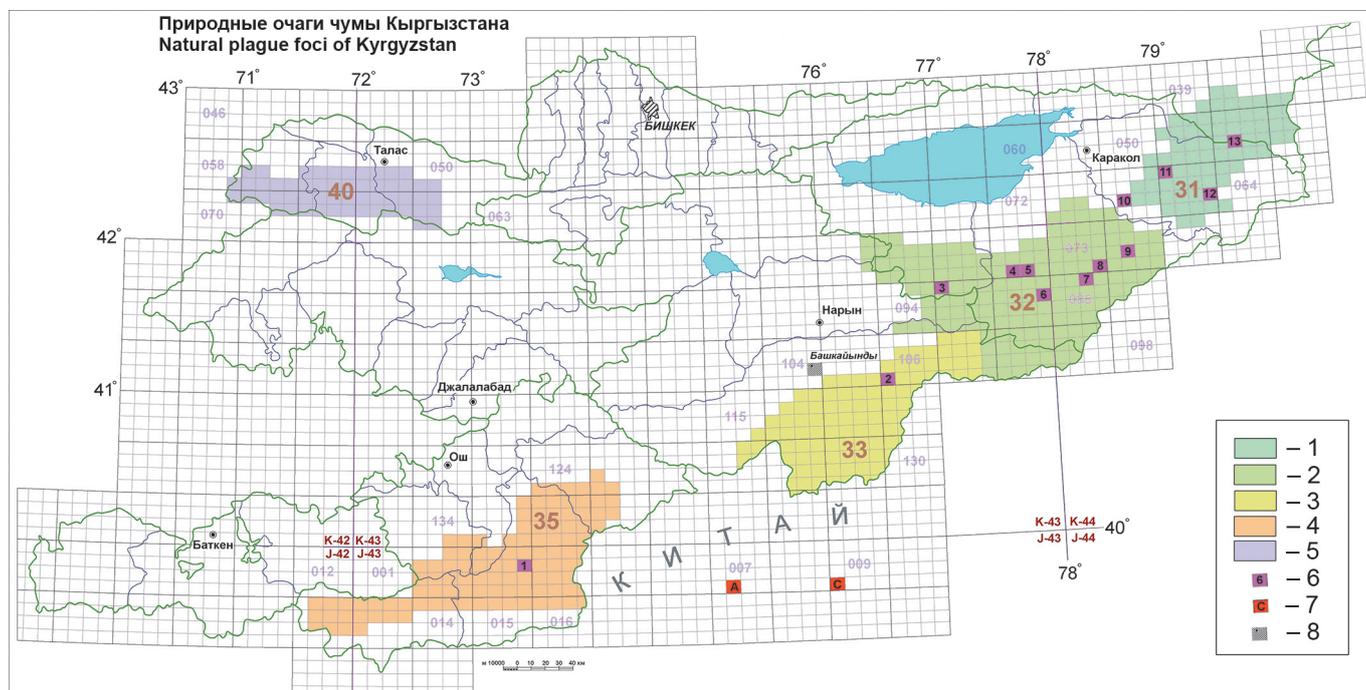


Рис. 1. Участки выделения изученных в работе штаммов *Yersinia pestis* филогенетической ветви 0.ANT, полученных в Тянь-Шаньском и Алайском высокогорных очагах:

Высокогорные природные очаги чумы Кыргызстана: 1 – Сарыджазский (31), 2 – Верхненарынский (32), 3 – Аксайский (33), 4 – Алайский (35), 5 – Таласский (40), 6 – сектора выделения штаммов, 7 – сектора выделения китайских штаммов, 8 – вспышка чумы на людях в 1928 г.

Fig. 1. Areas of isolation of the studied *Yersinia pestis* strains belonging to phylogenetic line 0.ANT, collected in Tien-Shan and Alay high-mountain foci:

High-mountain natural plague foci of Kyrgyzstan: 1 – Sarydzhazh (31), 2 – Upper-Naryn (32), 3 – Aksai (33), 4 – Alai (35), 5 – Talass (40), 6 – sectors of strains isolation, 7 – sectors of Chinese strains isolation, 8 – outbreak of human plague in 1928

**Штаммы *Y. pestis* филогенетической ветви 0.ANT из Тянь-Шаньского и Алайского высокогорных очагов чумы, использованные в работе
Yersinia pestis strains of phylogenetic branch 0.ANT from Tien-Shan and Alay high-mountain plague foci, utilized in this work**

Штамм Strain	Природный очаг, место выделения, номер участка Natural focus, site of isolation, No of the section	Источник, год выделения Source, year of isolation	Филогенетическая ветвь, номер депонирования Phylogenetic branch, Deposit No
1	2	3	4
A-1694	Верхненарынский, Пржевальское ПЧО, участок 7 Upper-Naryn, Przhevalskoe Plague Control Division (PCD), section 7	Блохи серого сурка, 1971 Fleas of grey marmot, 1971	0.ANT5
680	Верхненарынский, Киргизская ССР, Джеты-Огузские Сырты, ур. Бешмойнок, участок 7 Upper-Naryn, Kyrgyz SSR, Dzhety-Oguzsk Syrts, Beshmoinok mountain area, section 7	Серый сурок, 1968 Grey marmot, 1968	0.ANT5
262	Верхненарынский, Киргизская ССР, Джеты-Огузский р-н, ур. Ак-Шийрак, участок 9 Upper-Naryn, Kyrgyz SSR, Dzhety-Oguzsk Syrts, Ak-Shijrak mountain area, section 9	Серый сурок, 1967 Grey marmot, 1967	0.ANT5 QAGE00000000 [12]
KM2077 (A-1691)**	Верхненарынский, Пржевальское ПЧО, участок 5 Upper-Naryn, Przhevalskoe Plague Control Division (PCD), section 5	Блохи серого сурка, 1971 Fleas of grey marmot, 1971	0.ANT5 LYMQ00000000 [12]
1564	Сарыджазский, Казахстан, Алма-Атинская обл., Нарынкольский р-н, участок 13 Sarydzhas, Kazakhstan, Alma-Ata Region, Narynkolsky District, section 13	Серый сурок, 1960 Grey marmot, 1960	0.ANT5
915	Сарыджазский, Алма-Атинская обл., Нарынкольский р-н, Б. Кок-Пак, Джегаланский перевал, участок 13 Sarydzhas, Alma-Ata Region, Narynkolsky District, Kok-Pak, Dzhagalansky mountain pass, Section 13	Блохи сурка, 1948 Fleas of the marmot, 1948	0.ANT5
A-1701	Сарыджазский, Тянь-Шань, Нарынкольский р-н, участок 13 Sarydzhas, Tien-Shan, Narynkolsky District, Section 13	Сурок <i>Marmota</i> , 1971 Marmot <i>Marmota</i> , 1971	0.ANT5
5M	Верхненарынский, Киргизская ССР, Джеты-Огузские Сырты, Пржевальское ПЧО, участок 6 Upper-Naryn, Kyrgyz SSR, Dzhety-Oguzsk Syrts, Przhevalskoe Control PCD, section 6	Блохи, 1958 Fleas, 1958	0.ANT5 QAGF00000000 [12]
A-1831	Верхненарынский, Иссык-Кульская обл., Джети-Огузский р-н, левый берег р. Курменты, 154 км от Пржевальска, участок 3 Upper-Naryn, Issyk Kul Region, Dzhety-Oguzsk District, left bank of the river Kurmenty, 154 km away from Przhevalsk, section 3	Блоха <i>O. silantievi</i> , 1984 <i>O. silantievi</i> fleas, 1984	0.ANT5
KM2078 (A-1836)**	Сарыджазский, Киргизская ССР, верховье р. Энилчек, 174 км от Пржевальска, участок 12 Sarydzhas, Kyrgyz SSR, head of the river Enilchek, 174 km away from Przhevalsk, section 12	Серый сурок, 1983 Grey marmot, 1983	0.ANT5 LYOL00000000 [12]
KM2065 (1/279)**	Сарыджазский, верховье р. Энилчек, участок 12 Sarydzhas, head of the river Enilchek, section 12	Труп серого сурка, 2012 Corpse of a grey marmot, 2012	0.ANT5
KM2066 (3K)**	Сарыджазский, Ак-Суйский р-он, с. Ичке-Жерсу, р. Оттук, участок 11 Sarydzhas, Ak-Suriisk District, Ichke-Zhersu settlement, river Ottuk, section 11	Человек, подчелюстной бубон, 2013 Patient, submandibular bubo, 2013	0.ANT5
KM2067 (8)**	Сарыджазский, Ак-Суйский р-он, с. Ичке-Жерсу, Каракольское отд., участок 11 Sarydzhas, Ak-Suisik District, Ichke-Zhersu settlement, Karakol division, section 11	Человек, подмышечный бубон, 2013 Patient, axillary bubo, 2013	0.ANT5
KM2068 (31)**	Сарыджазский, Каракольское отделение, ур. Кашкасуу, участок 11 Sarydzhas, Karakol division, Kashkasuu mountain area, section 11	Эктопаразит трупа сурка, 2014 Ectoparasites of the marmot corpse, 2014	0.ANT5
KM2069 (196)**	Сарыджазский, ур. Кашкасуу, участок 11 Sarydzhas, Kashkasuu mountain area, section 11	Трупы сурков, 2014 Corpses of marmots, 2014	0.ANT5
KM2070 (197-14)**	Сарыджазский, ур. Кашкасуу, участок 11 Sarydzhas, Kashkasuu mountain area, section 11	Труп сурка, 2014 Corpse of a marmot, 2014	0.ANT5
KM2079 (197-15)*	Верхненарынский, Иссык-Кульская обл., Джеты-Огузский р-н, участок 8 Upper-Naryn, Issyk Kul Region, Dzhety-Oguzsk District, section 8	Труп сурка, 2015 Corpse of a marmot, 2015	0.ANT5
KM2080 (48)**	Верхненарынский, Иштык-Акшияракий уч. очаговости, Иссык-Кульская обл., Джеты-Огузский р-н, участок 8 Upper-Naryn, Ishtyk-Akshijraksy focal area, Issyk Kul Region, Dzhety-Oguzsk District, section 8	Серые сурки, 2015 Grey marmots, 2015	0.ANT5 JAAJBQ000000000 (эта работа / current study)
KM2073 (52)**	Сарыджазский, ур. Караколтор, участок 10 Sarydzhas, Karakoltor mountain area, section 10	Серые сурки, 2016 Grey marmots, 2016	0.ANT5
KM2072 (36)**	Сарыджазский, ур. Караколтор, участок 10 Sarydzhas, Karakoltor mountain area, section 10	Блоха с трупа серого сурка, 2016 Flea from the corpse of grey marmot, 2016	0.ANT5

1	2	3	4
КМ 2074 (240)**	Сарыджазский, ур. Караколтор, участок 10 Sarydzhas, Karakoltor mountain area, section 10	Труп серого сурка, 2016 Corpse of grey marmot, 2016	0.ANT5 JAAJBR000000000 (эта работа / current study)
КМ2071 (2)**	Сарыджазский, Иштык-Акшийрак, участок 10 Sarydzhas, Ishtyk-Akshijraksy area, section 10	Блоха, 2016 Flea, 2016	0.ANT5 JAAJBR000000000 (эта работа / current study)
333	Верхненарынский, Киргизская ССР пойма р. Джаман-Ичке, среднее течение, участок 4 Upper-Naryn, Kyrgyz SSR, territories along the river Dzhaman-Ichke, middle part, section 4	Серый сурок, 1961 Grey marmot, 1961	0.ANT3
120 [186]	Верхненарынский, Киргизская ССР, Центральный Тянь-Шань, Нарынский контон, с. Баш-Кайынды Upper-Naryn, Kyrgyz SSR, Central Tien-Shan, Naryn konton, Bash-Kajyndy settlement	Человек, 1928 Patient, 1928	0.ANT3
A-1486 [1/220]	Алайский, Киргизская ССР, Сырты-Алайский район, урочище Шорт, левый берег р. Шорт, участок 1 Alay, Kyrgyz SSR, Syrty-Alay district, Short mountain area, left bank of the river Short, section 1	Красный сурок, 1966 Red marmot, 1966	0.ANT3 LYMP00000000 [12]
1/220=A-1486 [1/220]	Алайский, Киргизская ССР, Сырты-Алайский р-н, урочище Шорт, левый берег р. Шорт, участок 1 Alay, Kyrgyz SSR, Syrty-Alay district, left bank of the river Short, section 1	Красный сурок, 1966 Red marmot, 1966	0.ANT3
231	Аксайский, Киргизская ССР, Восточный Аксай, правый берег р. Балу-Су (Балыксу), участок 2 Aksay, Kyrgyz SSR, Eastern Aksay, right bank of the river Baly-Su (Balyksu), section 2	Алтайский сурок, 1947 Altai marmot, 1947	0.ANT3 JMUF00000000 [12]
1/1-53	Аксайский, Киргизская ССР, Центральный Аксай Aksay, Kyrgyz SSR, Central Aksay	Серый сурок, 1953 Grey marmot, 1953	0.ANT3
КМ2076 (A-1785)**	Аксайский, Атбашинское ПЧО Aksay, Atbashinsk PCD	Костные останки серого сурка, 1974 Skeletal remains of grey marmot, 1974	0.ANT3

*Номера участков, указанные на рис. 1.

**Исходные номера штаммов, присвоенные в РЦКиООИ Кыргызской Республики до их депонирования в ГКПБ на базе РосНИПЧИ «Микроб».

*No of sections shown in figure 1.

**Initial No of strains designated by the Republican Center of Quarantine and Particularly Dangerous Infections of Kyrgyz Republic before the deposit in the State Collection of Pathogenic Bacteria at the premises of RusRAPI "Microbe".

венированы. Номера депонирования в базе данных NCBI GenBank нуклеотидных последовательностей части из этих штаммов указаны в таблице.

Исследование биохимических особенностей и вирулентности штаммов *Y. pestis* из очагов Кыргызской Республики. Фенотипический анализ штаммов показал, что все они обладали типичными для штаммов античного биовара биохимическими свойствами: не ферментировали рамнозу и меллибиозу, но утилизировали глицерин и арабинозу, редуцировали нитраты. Практически все исследованные штаммы имели три резидентные плазмиды рCD1, рMT1, рPCP1 и не содержали дополнительных плазмид.

Штаммы филогенетических ветвей 0.ANT3 и 0.ANT5 являются высоковирулентными, о чем свидетельствуют вызванные ими зарегистрированные вспышки и случаи заболеваний с летальным исходом в XX–XXI вв. Поступившие из РЦКиООИ штаммы *Y. pestis*, выделенные в 2012–2016 гг., проверены по вирулентности методами *in vitro* и *in vivo*. Все они экспрессировали признаки, ассоциируемые с вирулентностью: образовывали пигментированные колонии на средах с гемином или красителем конго красным, что свидетельствовало о присутствии в их геноме хромосомной области пигментации с островом высокой патогенности НР1, включающим *ybt* регион с генами сидерофор-зависимой системы употребле-

ния железа. Все штаммы также проявляли признак кальцийзависимости и содержали обязательную детерминанту вирулентности – плазмиду рCad, а также две другие собственные плазмиды возбудителя чумы – рFra и рPst. Исключение составил только штамм *Y. pestis* КМ2065 (труп сурка, 2012 г.), который был лишен плазмиды рPst. Исследование вирулентности методами *in vivo*, проведенное для двух штаммов – *Y. pestis* КМ2069 (трупы сурков, 2014 г.) и КМ2066 (труп человека, 2013 г.), также подтвердило высокую вирулентность штаммов ветви 0.ANT5. LD₅₀ этих двух штаммов на модели морских свинок составила 16,9 и 11,9 соответственно.

Филогеографический анализ штаммов *Y. pestis* филогенетической ветви 0.ANT из очагов Кыргызской Республики. Для проведения филогеографического анализа использованы нуклеотидные последовательности 29 штаммов *Y. pestis* ветви 0.ANT, секвенированных нами, в том числе 23 штаммов, исследованных в этой работе (таблица). Из них 12 штаммов выделены в Сарыджазском, Верхненарынском и Аксайском очагах Тянь-Шаня и в Алайском очаге в 1928–1984 гг., а 11 штаммов получены в Сарыджазском и Верхненарынском очагах в 2012–2016 гг. Геномы трех вновь выделенных штаммов КМ2071, КМ2074 и КМ2080 опубликованы в базе данных NCBI GenBank в рамках этой работы (таблица). При проведении филогенетического

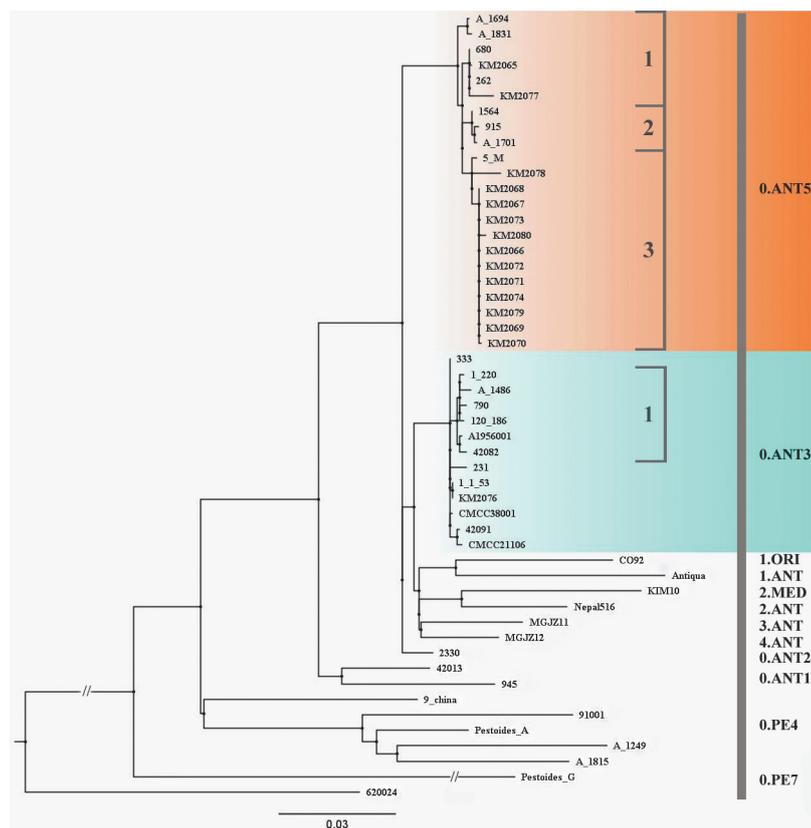


Рис. 2. Филогенетический анализ штаммов *Y. pestis* ветви 0.ANT из Тянь-Шаньского и Алайского высокогорных очагов Кыргызской Республики на основе 1646 коровых SNPs 51 штамма из различных регионов мира (дендрограмма Maximum Likelihood, программа PHYLML 3.1, модель HKY85 с 500 bootstrap подкреплением)

Fig. 2. Phylogenetic analysis of *Y. pestis* strains, 0.ANT branch from Tien-Shan and Alay high-mountain foci of Kyrgyz Republic based on 1646 core SNPs of 51 strains from different regions of the world (Maximum Likelihood dendrogram, PHYLML 3.1 software package, HKY85 model with 500 bootstrap support

анализа использованы геномы 22 штаммов *Y. pestis* других филогенетических линий из NCBI GenBank. Дендрограмма построена по данным полногеномного SNP-анализа 51 штамма (рис. 2). Сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей штаммов выявил 1646 коровых SNPs.

На дендрограмме секвенированные штаммы *Y. pestis* 0.ANT разделились на две ветви (рис. 2). В одну ветвь, относящуюся к 0.ANT3, вошли штаммы из Аксайского и Верхненарынского очагов Тянь-Шаньского высокогорного очага и штаммы из Алайского высокогорного очага. Сюда же вошли штаммы с пограничной очаговой территории провинции Синьцзян в Китае. Штаммы 0.ANT3 выделены в период с 1928 по 1974 год.

Ветвь 0.ANT3 представлена политомией, на которой штаммы расположились по филогеографическому принципу (рис. 2). В составе ветви на дендрограмме выделяется кластер (1), содержащий два подкластера. Первый подкластер состоит из штаммов – 120 [186] (человек, 1928 г., Нарынский кантон), A-1486 и 1/220 (*M. caudata*, 1966 г., Алайский очаг) и штамма 790 (NCBI GenBank). Штамм 120 [186], выделенный от человека с легочной формой чумы, по-видимому, является этиологическим агентом вспышки легочной чумы (54 летальных случая), произошедшей в 1928 г. в деревне Баш-Кайынды в Ат-Башинском районе Нарынской области. По архивным данным, источником заражения стали серые сурки [9].

Филогенетически этот штамм близок двум штаммам – A-1486 и 1/220, полученным от сурков в 1966 г.

в Алайском очаге (рис. 1, участок 1), несмотря на то, что они выделены на значительном от него расстоянии с разницей почти в сорок лет. Также филогенетически родственны им штаммы из второго подкластера, включающего два штамма (из базы данных NCBI GenBank) – CMCC1956001 (*M. caudata*, 1956 г.) и 42082 (*Spermophilus undulates*, 1995 г.), выделенных на территории провинции Синьцзян в Китае (рис. 1). В целом генетические различия между представителями кластера (1) ветви 0.ANT3 невелики, несмотря на то, что они выделены на значительных расстояниях друг от друга – в Аксайском, Алайском очагах Кыргызской Республики и в Синьцзян-Уйгурском автономном округе Китая с большой разницей во времени: в 1928, 1956, 1966 и 1995 гг.

Отдельно на дендрограмме ветви 0.ANT3 расположен штамм *Y. pestis* 333 (серый сурок, 1961 г.) (рис. 1, участок 4), который выделен в Верхненарынском очаге на значительном расстоянии от других штаммов 0.ANT3. Ранее нами показано, что штаммы ветви 0.ANT3 встречаются также и на территории Верхненарынского очага. Отдельной группой на дендрограмме ветви 0.ANT3 расположены штаммы из Аксайского очага, выделенные от сурков. Единичную ветвь образует штамм 231 (1947 г.) (рис. 1, участок 2) и рядом находится кластер из двух штаммов 1/1-53 (1953 г.) и KM2076 (1971 г.) из Аксайского очага. Ниже на дендрограмме расположены еще три штамма из провинции Синьцзян более поздних годов выделения: CMCC38001 (*M. baibacina*, 1979 г.), 42091 (*C. undulates*, 1999 г.), CMCC21106 (*M. baibacina*, 2001 г.).

Таким образом, штаммы ветви 0.ANT3 распространены в Аксайском и Алайском очагах и граничащей с ними территории провинции Синьцзян в Китае. Они встречаются также в Верхненарынском очаге. По-видимому, эти территории составляют трансграничную территорию, на которой циркулирует популяция 0.ANT3.

Другие 22 секвенированных штамма *Y. pestis* из Тянь-Шаньского высокогорного очага вошли в ветвь 0.ANT5. Места их выделения представлены на рис. 1. В основании ветви лежит кластер, включающий *Y. pestis* А-1694 (блохи *Amphipsylla primaries*, 1971 г.) и А-1831 (блоха *O. silantievi*, 1984 г.) из Верхненарынского высокогорного очага. Эти штаммы выделены на относительно недалеких друг от друга участках (рис. 1, участки 7 и 3) Верхненарынского очага в один период времени – с 1971 по 1984 год, что объясняет их принадлежность к одному филогенетическому кластеру. От него отходит ветвь, которая включает остальные 20 штаммов 0.ANT5. Она делится на три отдельных кластера. В первый кластер входят штаммы 680 (*M. baibacina*, 1968 г.), КМ2077 (исх. А-1691, блохи сурка, 1971 г.) и 262 (*M. baibacina*, 1967 г.) из Верхненарынского очага (рис. 1, участки 7, 5 и 9). В этот же кластер входит штамм КМ2065 (1/279) более позднего года выделения (серый сурок, 2012 г.) из Сарыджазского очага (участок 12).

Второй кластер составили *Y. pestis* 1564 (*M. baibacina*, 1960 г.), 915 (*O. silantievi*, 1948 г.) и 1701 (*Marmota*, 1971 г.). Они получены в Нарынкольском районе Сарыджазского очага на территории Казахстана от сурков и их блох в 1948–1971 гг., что объясняет их филогенетическую близость и принадлежность к одному кластеру (рис. 1, участок 13).

В третий кластер ветви 0.ANT5 вошли *Y. pestis* 5М (блохи *Oropsylla silantievi*, 1952 г.) из Верхненарынского очага, КМ2078 (*M. baibacina*, 1983 г.) из Сарыджазского очага (рис. 1, участки 6 и 12), а также практически все современные штаммы, выделенные в 2013–2016 гг. в Сарыджазском (участки 10, 11) и Верхненарынском (участок 8) очагах за исключением КМ2065 (2012 г., участок 12). Филогенетическое единообразие штаммов 0.ANT5, полученных в начале XXI в., свидетельствует об их близком родстве и одном происхождении. По-видимому, они относятся к одному клону, распространение которого по территории Верхненарынского и Сарыджазского высокогорных очагов чумы было инициировано благоприятными климатическими изменениями, приведшими к активизации этих эпизоотических территорий. Поскольку в состав этого третьего кластера входит штаммы 5М из участка 6 и КМ2078 из участка 12 (рис. 1), то можно предположить, что получивший распространение в начале XXI в. клон 0.ANT5 ведет свое происхождение из этого участка очага. Анализ эпизоотической активности по месту и числу выделенных штаммов в Сарыджазском и Верхненарынском очагах за пери-

од с начала наблюдений и по сегодняшний день, по данным Каракольского противочумного отделения, показал, что одной из наиболее эпизоотически активных территорий этих очагов является участок 7 (рис. 1), урочище Бешмойнок, Верхненарынский очаг [15]. Эпизоотии в нем регистрировались практически ежегодно за период наблюдений с 1944 по 1973 год с перерывом в 1950–1957 гг. Тот факт, что первый выделенный в начале XXI в. штамм КМ2065 (2012 г.) вошел в кластер вместе со штаммами 680 (1968) участок 7 и КМ2077 (1971) участок 5 (рис. 1), а также штаммом 262 из близрасположенного участка 9 и филогенетически близок им, так же может означать, что штаммы начала XXI в. ведут свое происхождение из этого участка Верхненарынского очага. В основании всей ветви 0.ANT5, состоящей из штаммов 1948–2016 гг., также лежит кластер из штаммов А-1694 и А-1831 (рис. 1, участки 7 и 3) из Верхненарынского очага, что позволяет предположить, что они предшествуют всем исследованным нами штаммам ветви 0.ANT5, выделенным во второй половине XX – начале XXI в. и что местом их происхождения является этот участок очага.

Для подтверждения клональности происхождения штаммов *Y. pestis* ветви 0.ANT5, выделенных в 2012–2016 гг., проведен их мультилокусный VNTR-анализ по локусам ms01, ms04, ms06, ms46, ms62 и ms70. Все штаммы были идентичны по месту расположения и размерам этих локусов, что подтверждает клональность их происхождения. Исключение составил штамм КМ2065, у которого выявлены отличия по всем локусам VNTR-повторов – ms01, ms04, ms46, ms62, ms70, за исключением локуса ms06. Этот штамм не принадлежит к клону ветви 0.ANT5, получившему распространение в Сарыджазском и Верхненарынском очагах в 2013–2016 гг., что подтверждается и данными полногеномного SNP-анализа (рис. 2). Выделение штаммов филогенетической ветви 0.ANT5 в разных участках природных очагов Тянь-Шаня свидетельствует о расширении ареала штаммов 0.ANT5 этой популяции античного биовара и активизации очагов Тянь-Шаня, вызванных потеплением климата. В других регионах мира штаммы 0.ANT5 не встречаются. Штаммы ветвей 0.ANT1 и 0.ANT2 среди секвенированных нами штаммов *Y. pestis* из Тянь-Шаньского высокогорного и Алайского высокогорного очагов в Кыргызской Республике не выявлены, что не совпадает с данными, полученными ранее в работе [16].

Ранее нами проведен молекулярно-генетический анализ штаммов *Y. pestis*, выделенных в 1928–1984 гг. в высокогорных очагах Тянь-Шаня и Памиро-Алая Кыргызской Республики, и выполнено высокопроизводительное секвенирование шести из них. Выявлено генетическое разнообразие циркулирующих здесь популяций *Y. pestis*, относящихся к античному (генетическая ветвь 0.ANT) и средневековому (2.MED1) биоварам, к неосновным подвидам (таласский биовар центрально-азиатского подвида 0.PE4t).

Впервые выявлена филогенетическая ветвь 0.ANT5, наиболее близкая к штаммам «Юстиниановой чумы» (541–544 гг.), не встречающаяся в других очагах мира [8]. В этой работе нами выполнено высокопроизводительное секвенирование еще 23 штаммов *Y. pestis*, выделенных в 1928–2016 гг. в природных очагах Тянь-Шаня и Памиро-Алая, и проведено исследование пространственно-временных закономерностей циркуляции штаммов античного биовара ветвей 0.ANT5 и 0.ANT3 в этих очагах.

Многолетние эпизоотологические наблюдения позволили установить, что ландшафтная неоднородность Центрального Тянь-Шаня в пределах каждого автономного очага обуславливает неравноценность его территории и позволяет выделить участки с различной стойкостью и напряженностью эпизоотий. В основе природной очаговости чумы в Тянь-Шане лежит микроочаговость. Обычно микроочаги располагаются в бассейнах небольших рек, занимают несколько десятков квадратных километров и включают в себя относительно целостные поселения сурков [10]. Проведенные нами филогенетические исследования подтверждают наличие микроочаговости в очагах Тянь-Шаня. На дендрограмме часть штаммов 0.ANT входит в кластеры, штаммы из этих кластеров выделены в локальных участках очага и филогенетически близки друг другу, что подтверждает их эволюцию в микроочагах. В то же время наступление благоприятных климатических условий позволяет штаммам *Y. pestis* ветви 0.ANT выходить за пределы микроочагов и занимать достаточно большие территории. Примером этому являются штаммы 0.ANT5, выделенные в 2013–2016 гг. Все эти штаммы генетически однородны, принадлежат к одному клону, занявшему значительный регион Сарыджазского и Верхненарынского очагов. По-видимому, распространение этого клона связано с потеплением климата, повышением численности блох (или восстановлением их численности после проведенных масштабных противоионоцидных обработок в 1971–1983 гг.). Вклад в распространение возбудителя может вносить и высокая подвижность сурков в поисках благоприятных мест обитаний, которая создает условия для циркуляции чумного микроба. Все это приводит к периодическому «перемешиванию» популяций 0.ANT5 штаммов и обеспечивает общую совместную эволюцию ветви 0.ANT5 в очагах Центрального Тянь-Шаня.

Таким образом, процесс эволюции ветви 0.ANT5 сочетает признаки микроочаговости, когда существование популяций чумного микроба поддерживается в отдельных микроочагах. В этих условиях штаммы из различных микроочагов эволюционируют независимо от популяций в других микроочагах (микроэволюционные изменения генома). При наступлении благоприятных условий, связанных с циклическими потеплениями климата, популяции, персистировавшие в отдельных микроочагах, выходят за их пределы и занимают большие участки очагов.

Это приводит к перемешиванию разных популяций и эволюции штаммов 0.ANT5 в виде единой «восходящей» ветви. Анализ дендрограммы ветви 0.ANT3, представленной политомией, указывает на то, что за период наблюдений с 1928 по 1974 год эти штаммы эволюционировали как в отдельных микроочагах, так и в пределах больших участков (например, часть Алайского, Аксайского очагов и приграничной территории Синьцзяня в Китае).

Результаты проведенного филогенетического анализа подтверждают мнение о том, что большая часть территории Тянь-Шаньского высокогорного очага является энзоотичной с многократными или однократно отмеченными участками природной очаговости чумы. В целом полученные данные свидетельствуют об активизации очагов Тянь-Шаня и распространении штаммов *Y. pestis* филогенетической ветви 0.ANT5 по территории Сарыджазского и Верхненарынского очагов, вызванном потеплением климата в этом регионе. Впервые секвенированы геномы штаммов 0.ANT5, полученных в XXI в., и геномы клинических штаммов ветвей 0.ANT5 (2013 г.) и 0.ANT3 (1928 г.).

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

Список литературы

1. Harbeck M., Seifert L., Hänsch S., Wagner D.M., Birdsell D., Parise K.L., Wiechmann I., Grupe G., Thomas A., Keim P., Zöller 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.
2. Wagner D.M., Klunk J., Harbeck M., Devault A., Waglchner 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.D., 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.
3. Feldman M., Harbeck M., Keller M., Spyrou M.A., Rott A., Trautmann B., Scholz H.C., Pfüfgen 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; 33:2911–23. DOI: 10.1093/molbev/msw170.
4. Keller M., Spyrou M.A., Scheib C.L., Neumann G.U., Kröpelin A., Haas-Gebhard B., Pfüfgen B., Haberstroh J., Ribera I., Lacombe A., Raynaud C., Cessford C., Durand R., Stadler P., Nägele K., Bates J.S., Trautmann B., Inskip S.A., Peters J., Robb J.E., Kivisild T., Castex D., McCormick M., Bos K.I., Harbeck M., Herbig A., Krause J. Ancient *Yersinia pestis* genomes from across Western Europe reveal early diversification during the First Pandemic (541–750). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116(25):12363–72. DOI: 10.1073/pnas.1820447116.
5. Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guiyoule A., Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96(24):14043–8. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14043.
6. 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.
7. 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.
8. Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov Y.M., Oglodin

- Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov T., Dzharparova A.K., Kutuyrev 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:e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.
9. Кутырев В.В., Попова А.Ю., редакторы. Кадастр эпидемических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья с 1876 по 2016 год. Саратов: ООО «Амирит»; 2016. 248 с.
10. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2004. 191 с.
11. Абдикаримов С.Т., Ибрагимов Э.Ш., Эгемберген 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.
12. Kutuyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'hova J.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.
13. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Лабораторная диагностика особо опасных инфекционных болезней. Практическое руководство. М.: ЗАО «Шико»; 2013: 560 с.
14. Le Flèche P., Hauck Y., Onteniente L., Prieur A., Denoed F., Ramiisse V., Sylvestre P., Benson G., Ramiisse 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. Сариева Г.Е., Базарканова Г.Д., Сагиев З.А., Шабунин А.Г., Абдикаримов С.Т., Мaimulov Р.К., Софейков В.Г., Джапарова А.К., Айтбаева Ж.Т., Эгемберген Ч.Э., Муссагалиева Р.С., Абдирасилова А.А., Абдел Ж.З., Курмианов Б.К. Атлас Сары-Джазского природного очага чумы в Кыргызстане: пространственная и временная характеристика. Бишкек; 2018. 164 с.
16. Sariyeva G., Bazarkanova G., Maimulov R., Abdikarimov S., Kurmanov B., Abdirasilova A., Shabunin A., Sagiyev Z., Dzharparova A., Abdel Z., Mussagaliyeva R., Morand S., Motin V., Kosoy M. Marmots and *Yersinia pestis* strains in two plague endemic areas of Tien Shan mountains. *Front. Vet. Sci.* 2019; 6:207. DOI: 10.3389/fvets.2019.00207.
- References**
1. Harbeck M., Seifert L., Hensch 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.
2. 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.D., 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.
3. Feldman M., Harbeck M., Keller M., Spyrou M.A., Rott A., Trautmann B., Scholz H.C., Paffgen 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; 33:2911–23. DOI: 10.1093/molbev/msw170.
4. Keller M., Spyrou M.A., Scheib C.L., Neumann G.U., Kröpelin A., Haas-Gebhard B., Paffgen B., Haberstroh J., Ribera I Lacomba A., Raynaud C., Cessford C., Durand R., Stadler P., Nägele K., Bates J.S., Trautmann B., Inskip S.A., Peters J., Robb J.E., Kivisild T., Castex D., McCormick M., Bos K.I., Harbeck M., Herbig A., Krause J. Ancient *Yersinia pestis* genomes from across Western Europe reveal early diversification during the First Pandemic (541–750). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116(25):12363–72. DOI: 10.1073/pnas.1820447116.
5. Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guiry A., Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96(24):14043–8. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14043.
6. 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., Leblouis 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.
7. 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.
8. Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov Y.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov T., Dzharparova A.K., Kutuyrev 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:e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.
9. Kutuyrev V.V., Popova A.Yu., 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.
10. Onishchenko G.G., Kutuyrev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian-Sea Region, Central Asia, and Siberia]. M.: OJSC “Meditsina”; 2004. 191 p.
11. 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.
12. Kutuyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'hova J.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.
13. Onishchenko G.G., Kutuyrev V.V., editors. [Laboratory Diagnostics of Particularly Dangerous Infectious Diseases. Practice Guidelines]. M.: CJSC “Shiko”; 2013: 560 p.
14. Le Flèche P., Hauck Y., Onteniente L., Prieur A., Denoed F., Ramiisse V., Sylvestre P., Benson G., Ramiisse 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. Sariyeva G.E., Bazarkanova G.D., Sagiev Z.A., Shabunin A.G., Abdikarimov S.T., Maimulov R.K., Sofeykov V.G., Dzharparova A.K., Aitbaeva Zh.T., Egembergenov Ch.E., Mussagaliyeva R.S., Abdirasilova A.A., Abdel Zh.Z., Kurmianov B.K. [Atlas of Sarydzhas Natural Plague Focus in Kyrgyzstan: Spatial and Temporal Characteristics]. Bishkek; 2018. 164 p.
16. Sariyeva G., Bazarkanova G., Maimulov R., Abdikarimov S., Kurmanov B., Abdirasilova A., Shabunin A., Sagiyev Z., Dzharparova A., Abdel Z., Mussagaliyeva R., Morand S., Motin V., Kosoy M. Marmots and *Yersinia pestis* strains in two plague endemic areas of Tien Shan mountains. *Front. Vet. Sci.* 2019; 6:207. DOI: 10.3389/fvets.2019.00207.
- Authors:**
Eroshenko G.A., Oglodin E.G., Al'hova Zh.V., Kukleva L.M., Kuznetsov A.A., Krasnov Ya.M., Kutuyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.
Dzharparova A.K., Abdikarimov S.T. Republican Center of Quarantine and Particularly Dangerous Infections. 92, Skryabina St., Bishkek, 720005, Kyrgyz Republic. E-mail: rckiooi@mail.ru.
- Об авторах:**
Ерошенко Г.А., Оглодин Е.Г., Альхова Ж.В., Куклева Л.М., Кузнецов А.А., Краснов Я.М., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.
Джапарова А.К., Абдикаримов С.Т. Республиканский центр карантинных и особо опасных инфекций. Кыргызская Республика, 720005, Бишкек, ул. Скрыбина, 92. E-mail: rckiooi@mail.ru.

Поступила 14.02.20.

Принята к публ. 27.02.20.