

Оригинальное исследование
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-659>



Филогения штаммов *Yersinia pestis* линии 4.ANT из Тувинского горного и сопредельных очагов чумы

Станковцева Е.В.¹, Оглодин Е.Г.¹, Вержуцкий Д.Б.², Червякова Н.С.¹, Нарышкина Е.А.¹, Федоров А.В.¹, Ерошенко Г.А.¹, Балахонов С.В.², Кутырев В.В.¹

¹Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Россия;

²Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока, Иркутск, Россия

Аннотация

Введение. Тувинский горный очаг чумы (ТГОЧ) в России с момента его открытия в 1964 г. проявляет постоянную эпизоотическую активность. Штаммы *Yersinia pestis*, выделяемые в этом очаге, относятся к филогенетической линии 4.ANT античного биовара основного подвида. Они высоковирулентны и эпидемически значимы. Использование современных молекулярно-генетических технологий позволит определить популяционную структуру штаммов 4.ANT в ТГОЧ.

Цель исследования — филогенетический и популяционный анализ штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT из ТГОЧ по данным полногеномного SNP-типирования (single nucleotide polymorphism) и MLVA25-типирования (multiple locus variable number tandem repeats analysis).

Материалы и методы. Использованы полногеномные нуклеотидные последовательности 68 штаммов *Y. pestis*, включая 60 штаммов линии 4.ANT. Секвенирование штаммов проводили на платформе MGI. SNP-анализ выполняли путём выравнивания последовательностей в программе «Snippy v. 4.6» с последующим построением дендрограммы Maximum Likelihood на основе выявленных коровых SNPs в программе «SeaView». SNPs, маркерные для штаммов линии 4.ANT, выявляли при помощи программы «MEGA11». MLVA-генотипирование штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT проводили путём поиска локусов с последующим подсчётом количества tandemных повторов в программе «Tandem Repeats Finder». Построение MLVA-дендрограммы выполняли методом UPGMA в программе «BioNumerics v. 7.6.3».

Результаты. По данным SNP-анализа штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT из ТГОЧ установлено наличие 4 филогеографических групп: Т1 (Саглинский, Толайлыгский и Барлыкский мезоочаги, 1971–1987 гг.), Т2 (Каргинский мезоочаг, 2014–2024 гг.), Т3 (Каргинский мезоочаг, 1977–2009 гг.), Т4 (Каргинский, Толайлыгский и Боро-Шайский мезоочаги, 2006–2013 гг.). Выявлены 8 MLVA-генотипов штаммов линии 4.ANT из Тувы и вариабельные VNTR-локусы: *yp1290ms04*, *yp1935ms05*, *yp0559ms15*, *yp4042ms35*, *yp4425ms38*, *yp1108ms45*, *yp4280ms62*, *yp1580ms70*.

Обсуждение. Среди штаммов, взятых в анализ, наиболее ранними представителями ветви 4.ANT выступают штаммы кластера Т1 из ТГОЧ. Отдельными подветвями на дереве представлены популяция штаммов из Горного Алтая и Монголии и популяция штаммов из ТГОЧ (1977–2024 гг.). Последняя популяция представлена политомией и характеризуется выраженной кластеризацией по пространственно-временному принципу.

Заключение. Определено наличие 4 основных филогеографических групп в популяции 4.ANT в ТГОЧ и установлены генетические различия между ними, что может быть использовано для углублённой молекулярно-генетической дифференциации и типирования штаммов *Y. pestis* в этом очаге.

Ключевые слова: чума, *Yersinia pestis*, Тувинский горный очаг, SNP-анализ, MLVA-типирование

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Станковцева Е.В., Оглодин Е.Г., Вержуцкий Д.Б., Червякова Н.С., Нарышкина Е.А., Федоров А.В., Ерошенко Г.А., Балахонов С.В., Кутырев В.В. Филогения штаммов *Yersinia pestis* линии 4.ant из Тувинского горного и сопредельных очагов чумы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2025;102(3):284–295.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-659>

EDN: <https://www.elibrary.ru/SCLR1W>

Phylogeny of *Yersinia pestis* strains of the 4.ANT lineage from the Tuva mountains and adjacent plague foci

Elizaveta V. Stankovtseva¹✉, Eugeniy G. Oglodin¹, Dmitry B. Verzhutsky²,
Nadezhda S. Chervyakova¹, Ekaterina A. Naryshkina¹, Andrey V. Fedorov¹,
Galina A. Eroshenko¹, Sergey V. Balakhonov², Vladimir V. Kutyrev¹

¹Russian Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia;

²Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russia

Abstract

Introduction. The Tuva mountain plague focus (TMPF) in Russia has been continuously epizootically active since its discovery in 1964. The strains of *Yersinia pestis* isolated in this focus belong to the phylogenetic lineage 4.ANT of the antique biovar of the main subspecies. They are highly virulent and epidemically significant. The use of modern molecular genetic technologies will make it possible to determine the population structure of 4.ANT strains in the TMPF.

The **aim** of the study was to analyze the phylogenetic and population structure of *Y. pestis* strains of the 4.ANT lineage from the TMPF according to the data of whole-genome SNP (single nucleotide polymorphism) typing and MLVA25 (multiple locus variable number tandem repeats analysis) typing.

Materials and methods. Whole-genome nucleotide sequences of 68 *Y. pestis* strains, including 60 strains of the 4.ANT lineage, were analyzed. Sequencing of strains was performed on the MGI platform. SNP-analysis was performed by sequence alignment in the Snippy v. 4.6 program with subsequent construction of a Maximum Likelihood dendrogram based on the identified core SNPs in the SeaView program. SNPs, being markers for strains of the 4.ANT lineage, were detected using the MEGA11 program. MLVA-genotyping of *Y. pestis* strains of the 4.ANT lineage was performed by searching loci and then counting the number of tandem repeats in the Tandem Repeats Finder program. MLVA-dendrogram construction was performed by UPGMA method in the BioNumerics v. 7.6.3 program.

Results. According to SNP-analysis of *Y. pestis* strains of lineage 4.ANT from the TMPF, the presence of 4 phylogeographic groups was established: T1 (Saglinsky, Tolaylyg and Barlyk mesofoci, 1971–1987), T2 (Karginsky mesofocus, 2014–2024), T3 (Karginsky mesofocus, 1977–2009), T4 (Karginsky, Tolaylyg and Boro-Shai mesofoci, 2006–2013). Eight MLVA-genotypes of strains of 4.ANT lineage from Tuva and variable VNTR loci were identified: *yp1290ms04*, *yp1935ms05*, *yp0559ms15*, *yp4042ms35*, *yp4425ms38*, *yp1108ms45*, *yp4280ms62*, *yp1580ms70*.

Discussion. Among the strains analyzed, the earliest representatives of the 4.ANT branch are strains of the T1 cluster from the TMPF. The population of strains from the Altai Mountains and Mongolia and the population of strains from the TMPF (1977–2024) are represented as separate sub-branches on the tree. The latter population is represented by polytomy and is characterized by pronounced clustering according to the spatial and temporal principle.

Conclusion. The presence of 4 main phylogeographic groups in the population of 4.ANT lineage in the TMPF was determined and genetic differences between them were established, which can be used for in-depth molecular-genetic differentiation and typing of *Y. pestis* strains in this focus.

Keywords: *plague, Yersinia pestis, Tuva mountain focus, SNP analysis, MLVA typing*

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Stankovtseva E.V., Oglodin E.G., Verzhutsky D.B., Chervyakova N.S., Naryshkina E.A., Fedorov A.V., Eroshenko G.A., Balakhonov S.V., Kutyrev V.V. Phylogeny of *Yersinia pestis* strains of the 4.ANT lineage from the Tuva mountains and adjacent plague foci *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2025;102(3):284–295. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-659>
EDN: <https://www.elibrary.ru/SCLRIW>

Введение

Природные очаги чумы расположены на большинстве континентов и постоянно проявляют себя вспышками этой особо опасной инфекции, оставившей глубокий след в истории цивилизации

в доисторический период и в современную эпоху [1]. В последние годы вспышки чумы регистрируются в Демократической Республике Конго, Республике Мадагаскар, Соединённых Штатах Америки, Китайской Народной Республике и Монголии [2].

Чума является природно-очаговой инфекцией с преимущественно трансмиссивным механизмом передачи возбудителя — бактерии *Yersinia pestis*, которая сохраняется в природных очагах, преимущественно циркулируя между грызунами и паразитирующими на них блохами. В странах Содружества Независимых Государств расположено 45 природных очагов чумы, в том числе 11 из них — в России.

Современная внутривидовая классификация, основанная на данных о мировом генетическом разнообразии возбудителя чумы, делит штаммы *Y. pestis* на 7 подвидов: основной — *ssp. pestis* (античный, средневековый, восточный и промежуточный биовары) и 6 неосновных подвидов [3]. Штаммы основного подвида циркулируют в большинстве природных очагов мира и являются высоковирулентными. Штаммы античного биовара были этиологическими агентами 1-й и 2-й пандемий чумы, Маньчжурской эпидемии лёгочной чумы в Китае в 1910–1911 гг., современных вспышек чумы в Демократической Республике Конго [3, 4]. Штаммы античного биовара генетически разнообразны и относятся по генетической номенклатуре ветвей эволюции к 5 филогенетическим линиям: 0.ANT, 1.ANT, 2.ANT, 3.ANT и 4.ANT, которые в настоящее время встречаются в природных очагах чумы Азии и Африки [5]. Штаммы линии 4.ANT циркулируют в эндемичном мегаочаге, который является трансграничным и охватывает территории Тувинского горного очага чумы (ТГОЧ) и Горно-Алтайского высокогорного очага чумы в России и природных очагов в Монголии [6]. В других регионах мира штаммы 4.ANT не встречаются. На протяжении многих лет мегаочаг 4.ANT проявляет постоянную эпизоотическую активность. В 2014–2016 гг. в Горно-Алтайском высокогорном очаге произошли 3 случая заболевания чумой человека, вызванные штаммами линии 4.ANT [7, 8]. Заболевание чумой регистрируются и в сопредельном регионе Монголии [2, 9].

Кроме 3 резидентных для *Y. pestis* плазмид вирулентности pFra, pCad и pPst, штаммы 4.ANT содержат плазмиду pTP33, которая, по-видимому, кодирует факторы адаптации штаммов *Y. pestis* к условиям природных экосистем этого географического региона [10, 11]. Штаммы 4.ANT выделяются в Горно-Алтайском очаге, начиная с 2012 г. Филогенетическая структура штаммов 4.ANT из Горного Алтая и Монголии хорошо исследована с помощью полногеномного секвенирования и MLVA25-типирования (multiple locus variable number tandem repeats analysis) [6, 12]. В ТГОЧ циркуляция тувинского варианта 4.ANT выявлена еще в 1964 г. [13]. С тех пор эпизоотическая активность в ТГОЧ регистрируется постоянно и с выделением культур *Y. pestis*, однако количество публикаций по молекулярно-генетическим исследованиям популя-

ционной структуры тувинских штаммов 4.ANT достаточно ограничено [6, 12, 14, 15]. Практически отсутствуют публикации по филогенетическому анализу популяционной структуры штаммов 4.ANT по данным полногеномного секвенирования.

ТГОЧ охватывает 3 административных кожууна Тывы: Монгун-Тайгинский, Овюрский и Тэс-Хемский. Основная территория очага расположена у южных склонов горных хребтов Цаган-Шибету и Западного Танну-Ола [16]. Территория очага включает различные географические ландшафты: от степной зоны до альпийских биотопов. Основной чертой эпизоотического процесса в очаге является ярко выраженная микроочаговость, что напрямую связано с наличием отдельных популяций основного носителя — длиннохвостого суслика *Urocitellus undulatus*. ТГОЧ включает ряд мезоочагов: Каргинский, Саглинский, Толайлыгский, Барлыкский, Верхне-Барлыкский, Боро-Шайский, Моген-Буренский, Аспайтинский, Кара-Бельдырский, Чозинский и Деспенский [17]. Основным переносчиком на территории очага является блоха *Citellophilus tesquorum*, однако в эпизоотический процесс также вовлечены другие виды блох, иксодовые и гамазовые клещи, вши [18]. Существование отдельных мезоочагов чумы и микроочаговость территории предполагает наличие разных филогеографических популяций и выраженную диверсификацию линии 4.ANT в ТГОЧ. Как эффективный генетический инструмент определения популяционной структуры *Y. pestis* зарекомендовало себя сочетание методов полногеномного SNP-анализа (single nucleotide polymorphism) и MLVA25-типирования [19, 20]. Первый метод позволяет проводить реконструкцию долговременной эволюции *Y. pestis*, а MLVA25 показывает высокую разрешающую способность при изучении близкородственных штаммов, циркулирующих на одной или смежных территориях [21, 22].

ТГОЧ входит в число действующих очагов чумы России. Южная часть очага прилегает к границе с Монголией, на территории которой расположены активные очаги чумы. Развитие туризма, экономических связей и транспортного сообщения в этом регионе может привести к случаям заражения людей чумой и выносу возбудителя за пределы эпизоотических территорий. Планируемое в 2026 г. начало строительства железной дороги Элегест — Кызыл — Курагино также может увеличить угрозу контакта с носителями и переносчиками заболевания. Ещё одну угрозу представляет незаконный промысел местным населением сурка тарбагана, который в последние 10–15 лет начал спорадически вовлекаться в эпизоотию. Напряжённость эпизоотического процесса в ТГОЧ и высокая вирулентность штаммов 4.ANT обуславливают необходимость их всестороннего исследования, определения ареала,

проведения филогенетического анализа и установления современной популяционной структуры с помощью молекулярно-генетических технологий.

Цель работы — филогенетический и популяционный анализ штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT из ТГОЧ по данным полногеномного SNP- и MLVA25-типирования.

Материалы и методы

Полногеномный SNP-анализ штаммов *Y. pestis* филогенетической линии 4.ANT

В работе использованы полногеномные нуклеотидные последовательности 68 штаммов *Y. pestis*, из которых 60 штаммов, выделенные в 1971–2024 гг., принадлежат к филогенетической линии 4.ANT. Среди них 53 штамма получены в ТГОЧ, 5 штаммов — в Горно-Алтайском очаге и 2 штамма — в Монголии. Штаммы из ТГОЧ выделены от длиннохвостого суслика *Urocyon undulatus* (26%), тарбагана *Marmota sibirica* (4%); пищухи даурской *Ochotona dauurica* (4%), вшей (11%), блох *Citellophilus tesquorum* (35%), *Oropsylla alaskensis* (4%), *Paramonopsyllus scalloniae* (2%), *Rhadinopsylla li transbaikalica* (6%), *Frontopsylla elatoides* (4%); от клещей *Gamasina* (2%), *Ixodidae* (2%). Штаммы *Y. pestis* получены из Государственной коллекции патогенных бактерий Российского противочумного института «Микроб» Роспотребнадзора.

Штаммы выращивали на агаре или бульоне LB (pH 7,2%) при 28°C 24–48 ч. ДНК выделяли набором «PureLink Genomic DNA Mini Kit» («Invitrogen») согласно инструкции производителя. Нуклеотидные последовательности штаммов *Y. pestis* получали методом полногеномного секвенирования на платформе MGI (секвенатор «DNBSEQ-G50RS») с использованием наборов реактивов «MGIEasy Fast FS Library Prep Set» и «MGIEasy UDB Primers Adapter Kit A». Полученные риды (фрагменты ДНК, выдаваемые секвенатором) собирали в контиги (набор перекрывающихся сегментов ДНК, которые в совокупности представляют собой консенсусную область ДНК) со средним покрытием на геном 98,56% (50× глубина прочтения). Средний размер собранного генома составил 4,55 млн пар нуклеотидов. В качестве группы сравнения при построении дендрограммы были взяты штаммы *Y. pestis* разных филогенетических линий из базы данных NCBI GenBank: 620024 (NZ_ADPM00000000.1, 0.PE7), Pestoides A (NZ_ACNT00000000.1, 0.PE4), Antiqua (NC_008150.1, 1.ANT), CO92 (NC_003143.1, 1.ORI1), KIM10 (NC_004088.1, 2.MED1), Nepal516 (NC_008149.1, 2.ANT1), MGJZ11 (NZ_ADSU00000000.1, 3.ANT2), MGJZ12 (NZ_ADSV00000000.1, 4.ANT). Также из базы данных NCBI GenBank были взяты последовательности некоторых штаммов 4.ANT: I-3113 (NZ_CP045149.1, 4.ANT), I-3223 (LZNE00000000.1,

4.ANT), 131-133 (M2085) (NZ_CP064125.2, 4.ANT), 256 (M2029) (NZ_CP064123.1, 4.ANT).

Коровые SNP-мутации выявляли путём выравнивания контигов штаммов *Y. pestis* на геноме *Y. pestis* CO92 с помощью программы «Snippy v. 4.6», затем удаляли 28 гомоплазий SNPs, которые появляются независимо у представителей разных филогенетических линий и не отражают единство происхождения [5]. Полученный файл содержал 1133 коровых SNPs. Для построения дендрограммы на основе коровых SNPs использовали модуль PhyML в программе «SeaView». Дендрограмму Maximum Likelihood с моделью нуклеотидных замен — GTR (general time reversible) визуализировали в программе «FigTree v. 1.4.5». Поиск маркерных SNPs выполняли в программе «MEGA11».

MLVA25-генотипирование штаммов *Y. pestis* филогенетической линии 4.ANT

Генотипирование выполняли по 25 VNTR-локусам с исключением из анализа локуса *yp3057ms09* [23, 24]. Поиск VNTR-локусов проводили с использованием программы «FragmentFinder v. 0.4» [25]. Число тандемных повторов подсчитывали в программе «Tandem Repeats Finder» при соблюдении следующих параметров: параметры выравнивания — 2, 3, 5 (совпадение, несовпадение, indel соответственно); минимальная оценка соответствия, чтобы сообщить о наличии повтора — 50; максимальный размер периода (лучшее предположение программы по размеру шаблона тандемного повтора) — 500 п.н. [26]. Дендрограмму, основанную на количестве тандемных повторов, строили в программе «BioNumerics v. 7.6.3» («Applied Maths») методом UPGMA (unweighted pair group method with arithmetic mean).

Статистическая обработка данных включала расчёт индекса аллельного полиморфизма *h* и оценку дискриминирующей способности метода путём расчёта индекса Хантера–Гастона [27, 28].

Результаты

По результатам полногеномного SNP-анализа проведено филогенетическое исследование и определена популяционная структура штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT из ТГОЧ, которая, как установлено, включает 4 основные филогеографические группы (рис. 1). Реконструкция филогенетического родства штаммов выполнена на основе 1133 выявленных коровых SNPs. Филогенетическое дерево на рис. 1 укоренено по штамму *Y. pestis* 620024 (NCBI GenBank: NZ_ADPM00000000.1, 0.PE7) [5]. Места выделения штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT в ТГОЧ показаны на рис. 2.

Поиск SNP-мутаций, лежащих в основе отделения штаммов линии 4.ANT от общего ствола филогенетического дерева *Y. pestis*, выявил 12 специ-

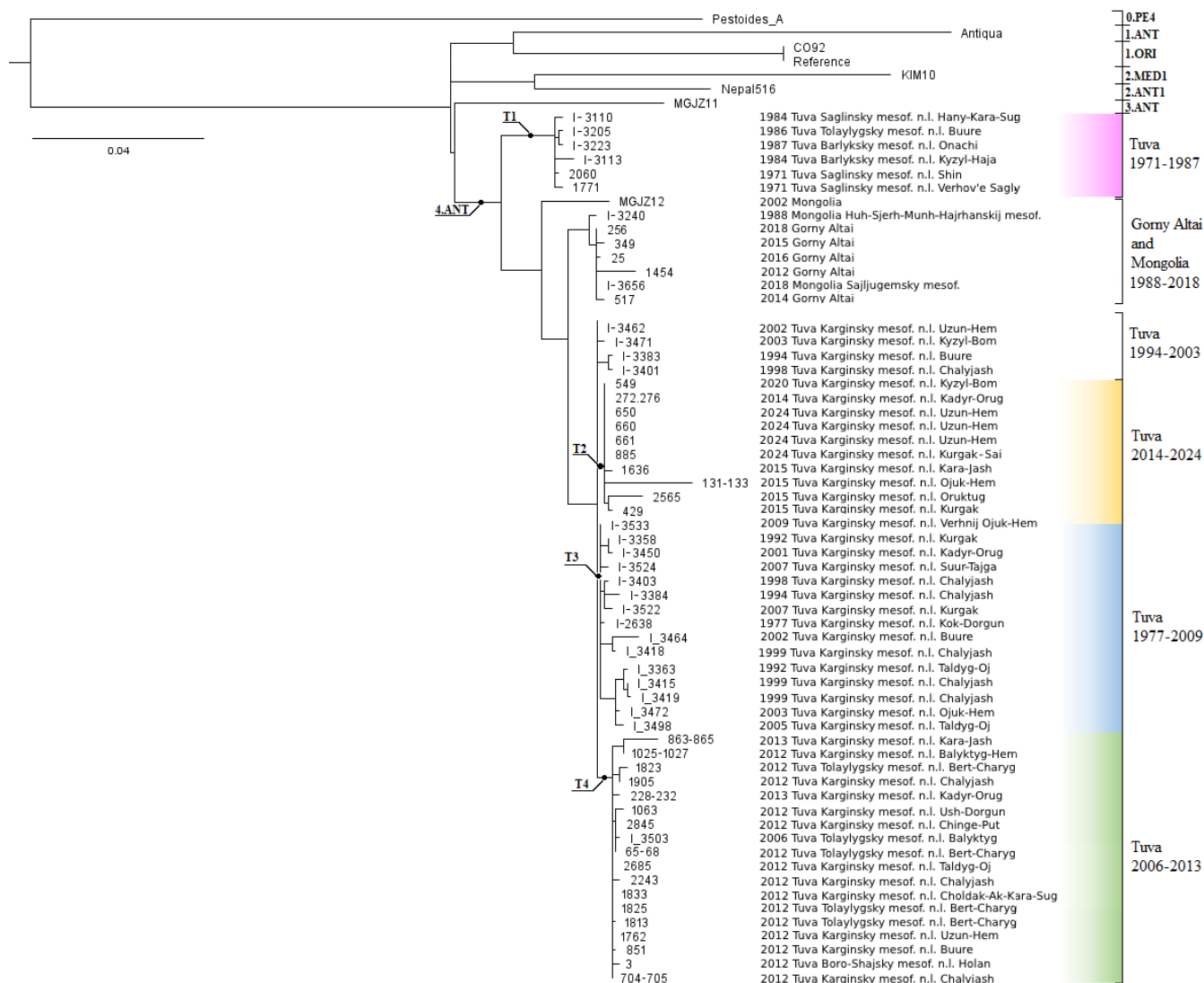


Рис. 1. Дендрограмма Maximum Likelihood штаммов *Y. pestis* филогенетической линии 4.ANT, построенная по данным полногеномного SNP-анализа на основе 1133 коровых SNPs.

Для построения дендрограммы использовали модуль PhyML программы «SeaView». Применена модель нуклеотидных замен — GTR с 500-кратным бутстрэповским подкреплением. Для визуализации полученной дендрограммы использовали программу «FigTree v. 1.4.5». Для улучшения разрешения рисунка ветвь штамма 620024 на дендрограмме не показана. mesof. — mesofocus (мезоочаг), n. l. — natural landmark (урочище).

фических SNPs, общих для всех штаммов линии 4.ANT. Из них 9 SNPs расположены в генах, кодирующих белки жизнеобеспечения клетки, включая 6 несинонимичных SNP-мутаций. Еще 3 SNP-мутации находятся в межгенном пространстве. Одна из выявленных SNP-мутаций с координатой 1610851 по геному штамма *Y. pestis* CO92 (G→A, ген *rlmKL*) ранее была использована в качестве мишени для детекции штаммов линии 4.ANT в аллель-специфичной ПЦР-РВ [29].

На дендрограмме штаммы *Y. pestis* линии 4.ANT, выделенные на территории ТГОЧ, разделились на четыре филогенетических кластера (филогруппы). В кластер T1, отделившийся от ствола линии 4.ANT раньше остальных, вошли 6 штаммов, полученных в 1971–1987 гг. Это одни из наиболее ранних штам-

мов из ТГОЧ в исследуемой выборке. Штаммы 2060, 1771, I-3110 получены в Саглинском мезоочаге в 1971 и 1984 гг. Штамм I-3205 (1986) выделен в Толайлыгском мезоочаге (ур. Бууре). Геном штамма I-3113 (1984) взят из базы данных NCBI GenBank (NZ_CP045149.1). Штаммы I-3113 и I-3223 (1987) выделены в Барлыкском мезоочаге. Обнаружено 14 SNP-мутаций, характерных только для штаммов кластера T1, из них 12 SNP-мутаций расположены в кодирующей области (9 несинонимичных) и 2 мутации — в межгенном пространстве. От общего с кластером T1 филогенетического узла отходит ветвь, давшая начало остальным штаммам линии 4.ANT.

Между штаммами кластера T1 и другими штаммами линии 4.ANT на дендрограмме распо-

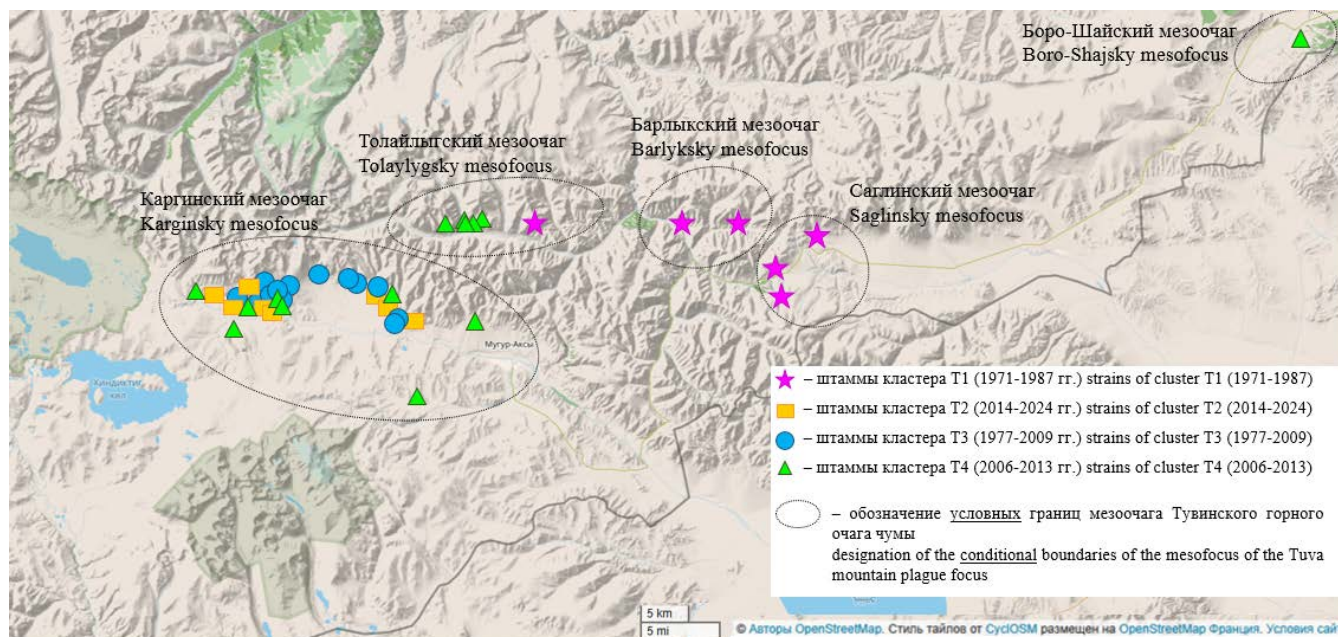


Рис. 2. Распространение штаммов *Y. pestis* филогрупп T1–T4 линии 4.ANT на территории ТГОЧ.

ложен штамм MGJZ12, входящий в состав штаммов группы сравнения [5]. Этот штамм выделен на территории Монголии в 2002 г., что говорит о филогенетической преемственности штаммов 4.ANT, распространённых на этом трансграничном участке природной очаговости чумы.

Отдельный кластер на дендрограмме образован штаммами из Горного Алтая и Монголии. Штамм I-3240 выделен раньше других штаммов этого кластера (1988) на территории Хух-Сэрх-Мунх-Хайрханского очага (Монголия). От общего со штаммом I-3240 предка берут свое начало современные штаммы из Горного Алтая и Монголии (2012–2019 гг.). Эти штаммы относятся к новому мощному клону линии 4.ANT, проявившему себя во втором десятилетии XXI в. в трансграничном участке мегаочага 4.ANT, в том числе случаями заболевания людей чумой в России и Монголии [7, 8]. Выявлены 4 специфических SNP-мутации для штаммов из Горно-Алтайского высокогорного очага России и очагов Монголии, расположенных в кодирующих участках генома.

Все остальные взяты в исследование штаммы из ТГОЧ, представленные на дендрограмме отдельной ветвью, лежат у основания общей политомии. Эта ветвь включает три разных кластера, обозначенных как T2–T4, а также отдельные штаммы (I-3462, 2002; I-3471, 2003; I-3383, 1994; I-3401, 1998), которые не попали ни в один кластер. Все эти штаммы были выделены в Каргинском мезоочаге.

В кластер T2 вошли 10 штаммов, выделенных в 2014–2024 гг. на территории Каргинского мезоочага. От других кластеров их отделяет наличие 2 специфических SNP-мутаций, одна из которых

расположена в кодирующей области с координатой 2774153 по геному CO92 (G→A, ген *YPO_RS13360*, синонимичная).

В кластер T3 вошли штаммы, полученные в Каргинском мезоочаге чумы в 1977–2009 гг. Этот большой кластер образован штаммами, имеющими схожий SNP-профиль. Диверсификация отдельных подкластеров внутри кластера T3 в совокупности с выделением культур возбудителя чумы на протяжении 40 лет на территории этого мезоочага позволяет предположить наличие независимого процесса микроэволюции штаммов кластера T3 в тот период. Штаммы кластера T3 имеют одну общую специфичную SNP-мутацию с координатой 4263645 по геному CO92 (G→T, ген *YPO_RS20065*, несинонимичная).

Штаммы 4.ANT ещё одного кластера — T4 — выделены в Толайлыгском и Каргинском мезоочагах ТГОЧ в 2006–2013 гг. Также в кластер T4 вошел штамм 3 (2012), выделенный в Боро-Шайском мезоочаге. Обнаружены 3 SNP-мутации, специфические для штаммов этого кластера, 2 SNP-мутации являются несинонимичными и расположены в кодирующей области (325289, T→A, ген *YPO_RS02605*; 3972331, C→T, ген *YPO_RS18755*).

Таким образом, на основании проведённого полногеномного SNP-анализа установлено наличие диверсификации штаммов *Y. pestis* 4.ANT в ТГОЧ вследствие независимой микроэволюции возбудителя в изолированных микроочагах чумы, описаны основные филогеографические группы этих штаммов. Охарактеризованы SNP-мутации, специфические для отдельных филогеографических популяций этой линии эволюции возбудителя чумы.

MLVA25-генотипирование штаммов *Y. pestis* филогенетической линии 4.ANT из Тувинского горного очага чумы

Для всех взятых в исследование 60 штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT, полученных в 1971–2024 гг. в ТГОЧ, Горно-Алтайском высокогорном очаге в России и очагах Монголии, проведено MLVA25-генотипирование. По результатам типирования определены 11 MLVA-генотипов (индекс Хантера–Гастона равен 0,78). Вариабельными для штаммов 4.ANT оказались локусы: *yp1290ms04* (количество tandemных повторов 6, 7); *yp1935ms05* (4, 9); *yp0559ms15* (8, 9); *yp4042ms35* (9, 10); *yp4425ms38* (5, 8); *yp1108ms45* (6, 7); *yp3060ms56* (8, 9); *yp4280ms62* (6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14); *yp1580ms70* (4, 5, 6) (таблица). По остальным локусам (*yp0120ms01*; *yp2769ms06*; *yp2916ms07*; *yp1814ms20*; *yp1895ms21*; *yp0581ms40*; *yp0718ms41*; *yp1018ms44*; *yp1335ms46*; *yp2058ms51*; *yp2612ms54*; *yp1118ms69*; *yp1925ms71*; *yp3236ms73*; *yp3245ms74*) все штаммы оказались идентичными. Штаммы из ТГОЧ образовали 8 MLVA-генотипов. Для них оказались вариабельными те же локусы, что и для всех штаммов линии 4.ANT, за исключением *yp3060ms56* (8).

При построении MLVA25-дендрограммы методом UPGMA на основе числа tandemных повторов в VNTR-локусах все исследуемые штаммы из ТГОЧ разделились на 3 крупных кластера: А и В (рис. 3). Разделение штаммов на кластеры и подкластеры совпадает с их пространственно-временным происхождением в очаге: кластер А состоит из штаммов 1971–1987 гг. из Саглинского, Толайлыгского и Барлыкского мезоочагов; кластер В образован штаммами 1977–2024 гг. В состав кластера В входят подкластеры: В1 — территория Каргинского мезоочага (ур. Чалыяш и Кок-Доргун); В2 — Толайлыгский и Каргинский мезоочаги; В3 — Каргинский мезоочаг; В4 — Каргинский и Боро-Шайский мезоочаги. От-

дельный кластер на дендрограмме образован штаммами из Горного Алтая и Монголии.

В кластер А, как и при полногеномном SNP-анализе, вошли одни из наиболее ранее выделенных штаммов из Тувы. Это 3 штамма из Саглинского мезоочага (I-3110, 1984 г.; 2060 и 1771, 1971 г.), штамм I-3205 из Толайлыгского мезоочага (1986 г.) и штаммы из Барлыкского мезоочага (I-3223, 1987 г.; I-3113, 1984 г.). MLVA-профиль этой группы сильно отличается от остальных штаммов линии 4.ANT. Наличие 2 аллелей в локусе *yp4425ms38* (5 и 8) и 2 аллелей в локусе *yp1108ms45* (6 и 7) лежит в основе формирования у штаммов кластера А трех MLVA-генотипов: Tuv.6, Tuv.7 и Tuv.8. Штаммы I-3110, 2060 и 1771 из Саглинского мезоочага имеют в VNTR-локусе *yp4425ms38* 8 tandemных повторов и 6 повторов в локусе *yp1108ms45* (генотип Tuv.6). Генотип Tuv.7, отличающийся наличием 5 повторов в локусе *yp4425ms38* и 6 повторов в локусе *yp1108ms45*, имеют штаммы I-3205 (1986) и I-3223 (1987). Штамм I-3113 (1984), имеющий 5 повторов в локусе *yp4425ms38* и 7 tandemных повтора в VNTR-локусе *yp1108ms45*, относится к отдельному генотипу Tuv.8.

Кластер В образовали все остальные исследованные штаммы *Y. pestis* 4.ANT из ТГОЧ 1977–2024 гг. выделения. Это достаточно однородная по MLVA-профилю группа. Лишь наличие 3 аллелей в локусе *yp4280ms62* (11, 12, 13) и 2 аллелей в локусе *yp1580ms70* (4, 5) лежит в основе разделения штаммов на подкластеры В1, В2, В3 и В4 и формирования 4 генотипов (Tuv.4, Tuv.1, Tuv.2, Tuv.3) соответственно.

Подкластер В1 образовали 2 штамма из Каргинского мезоочага — I-2638 (1977 г., ур. Кок-Доргун) и I-3403 (1998 г., ур. Чалыяш). В основе формирования генотипа Tuv.4 лежит наличие 4 повторов в локусе *yp1580ms70*. Наиболее схожий MLVA-профиль имеют штаммы кластера В3, которые на дереве берут свое начало от штаммов кластера В1. В подкластер В3 вошли штаммы, выделенные в 1992–2015 гг. в Каргинском мезоочаге. Штаммы кластера В1 и В3 (генотипы Tuv.4 и Tuv.2) объединяет наличие 12 tandemных повторов в локусе *yp4280ms62*. Подкластер В2 (генотип Tuv.1) образован 18 штаммами, выделенными на территории Толайлыгского и Каргинского мезоочагов (2002–2013 гг.). У штаммов генотипа Tuv.1 в локусе *yp4280ms62* имеется 11 VNTR-повторов. Наличие 13 повторов в локусе *yp4280ms62* отделяет 7 штаммов, образовавших подкластер В4 (2002–2024 гг.). Сюда вошли штаммы из Каргинского мезоочага, а также штамм 3 (2012 г.) из Боро-Шайского мезоочага. Штамм *Y. pestis* 549, выделенный в 2020 г. на территории ур. Кызыл-Бом (Каргинский мезоочага), не вошёл ни в один кластер, образованный другими штаммами из ТГОЧ. Это единственный

Характеристика вариабельных VNTR-локусов штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT при MLVA25-генотипировании

VNTR-локус	Длина повтора, п.н.	Количество аллелей и копий повтора в VNTR-локусе	Индекс аллельного полиморфизма <i>h</i>
<i>yp1290ms04</i>	17	6, 7	0,19
<i>yp1935ms05</i>	17	4, 9	0,03
<i>yp0559ms15</i>	15	8, 9	0,35
<i>yp4042ms35</i>	15	9, 10	0,19
<i>yp4425ms38</i>	16	5, 8	0,10
<i>yp1108ms45</i>	12	6, 7	0,03
<i>yp3060ms56</i>	16	8, 9	0,21
<i>yp4280ms62</i>	9	6, 7, 9, 10, 11, 12, 13	0,74
<i>yp1580ms70</i>	9	4, 5, 6	0,44

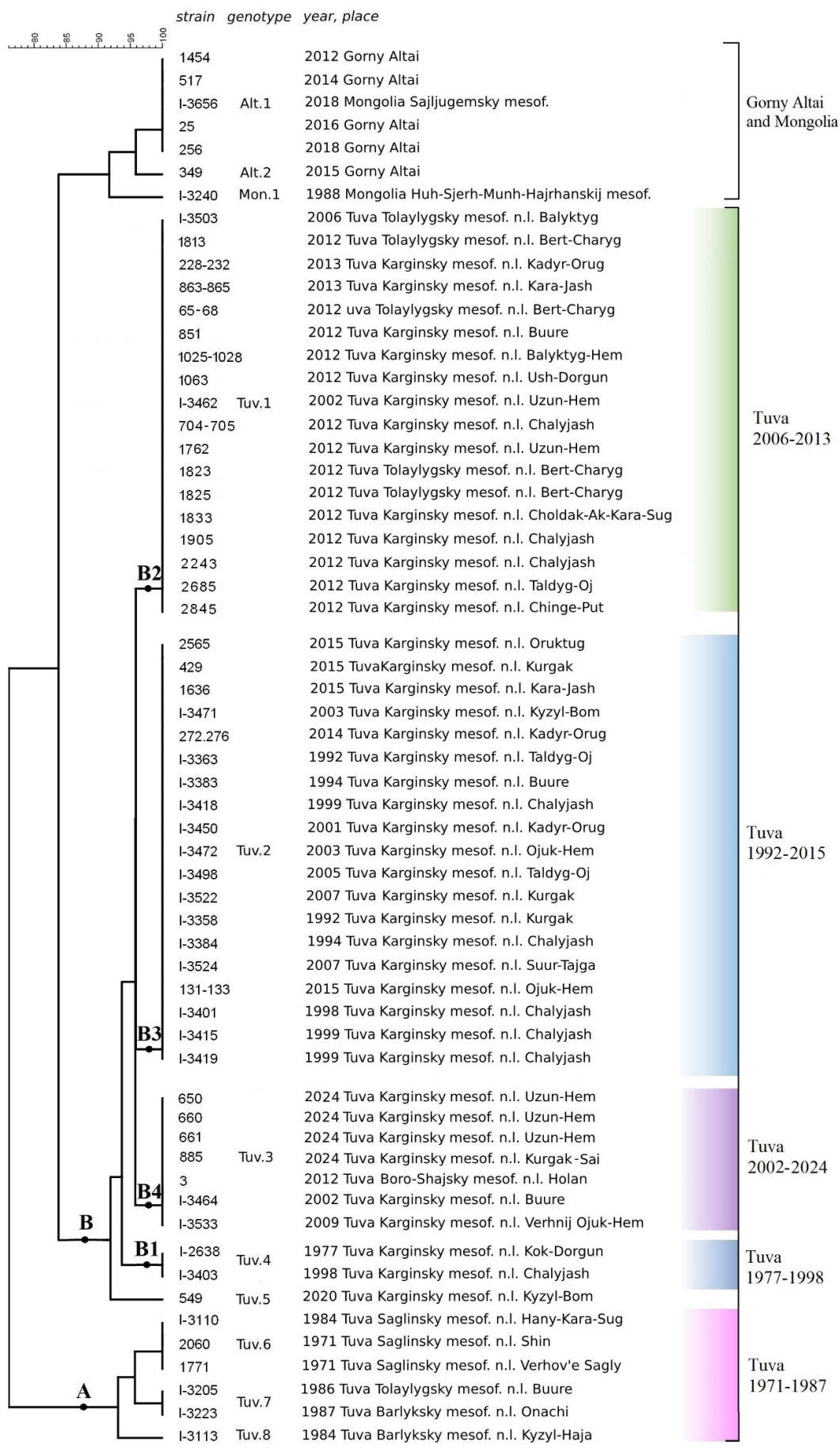


Рис. 3. MLVA-дендрограмма штаммов *Y. pestis* филогенетической линии 4.ANT, полученных в 1971–2024 гг. в ТГОЧ, Горно-Алтайском высокогорном очаге в России и очагах Монголии по данным MLVA25-генотипирования, построенная методом UPGMA. mesof. — mesofocus (мезоочаг), n. l. — natural landmark (урочище).

штамм, который в локусе *yp1935ms05* имеет 5 тандемных повторов, что обуславливает наличие у него характерного MLVA-генотипа Tuv.5.

Отдельный кластер на дендрограмме образовали штаммы из Горного Алтая и Монголии (генотипы Alt.1, Alt.2, Mon.1).

Обсуждение

В Туве, Горном Алтае и на сопредельной территории Монголии расположен природный мегаочаг чумы, в котором распространены эндемичные для этого региона штаммы *Y. pestis* филогенетической линии 4.ANT античного биовара основного подвида. Они высоковирулентны и эпидемически значимы. Использование современных молекулярно-генетических технологий необходимо для анализа популяционной структуры и направлений микроэволюции штаммов 4.ANT, определения разнообразия генотипов и территорий их распространения, что важно для повышения эффективности эпидемиологического мониторинга в этих активно действующих очагах Сибири. На протяжении ряда последних лет использование полногеномного SNP-анализа и MLVA-типирования доказывает эффективность этих методов для отслеживания эволюции и типирования штаммов *Y. pestis*, а также при эпидемических расследованиях и для контроля эпизоотий чумы [6, 12, 15, 20–23, 30, 31].

Проведённое нами филогенетическое исследование по данным полногеномного SNP-анализа 60 штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT из природного мегаочага чумы показало, что наиболее рано дивергировавшими от ствола эволюции этой линии являются штаммы из ТГОЧ 1971–1987 гг. На филогенетическом дереве штаммы этого периода образовали близкородственный кластер, в который вошли штаммы, выделенные в Саглинском (1971, 1984 гг.), Барлыкском (1984, 1987 гг.) и Толайлыгском (1986 г.) мезоочагах. Впервые штаммы на этой территории выделены в Саглинском мезоочаге в 1966 г., в Барлыкском в 1983 г. и в Толайлыгском в 1985 г. [16]. После проведения крупномасштабных дезинсекционных мероприятий в 1981–1985 гг. в Саглинском мезоочаге культуры *Y. pestis* здесь больше не выделялись. Выполненный филогенетический анализ показал, что тувинские штаммы из кластера 1971–1987 гг. являются эволюционно более ранними и предшествуют на дендрограмме всем другим взятым в исследование штаммам *Y. pestis* из мегаочага 4.ANT в Туве и Горном Алтае.

За штаммами этого кластера на дендрограмме следуют две современные ветви эволюции, одна из которых включает штаммы 4.ANT 1988–2019 гг. из Горно-Алтайского высокогорного очага в России и очагов в Монголии (Сайлюгемский и Хух-Сэрх-Мунх-Хайрханский). Вторая ветвь 4.ANT состоит из тувинских штаммов 1977–2024 гг. преиму-

щественно из Каргинского мезоочага. SNP-профиль этой ветви тувинских штаммов значительно отличается от штаммов кластера 1971–1987 гг., что позволяет предположить последующую независимую микроэволюцию 4.ANT на территории Каргинского мезоочага. У этой ветви тувинских штаммов выражены кластеризация по пространственно-временному принципу и их диверсификация в пределах отдельных кластеров, что указывает на продолжающийся процесс независимой микроэволюции линии 4.ANT в ТГОЧ.

Ранее было показано, что метод MLVA25-типирования имеет значительную дискриминирующую способность в отношении штаммов *Y. pestis* основного и неосновного подвида из ТГОЧ и Горно-Алтайского высокогорного очага чумы соответственно [15]. Показано, что штаммы кластеризовались на основе числа тандемных повторов как на уровне популяций (разделение штаммов в зависимости от очага), так и на внутрипопуляционном уровне (разделение штаммов внутри одного очага). Полученные нами данные подтверждают разнообразие MLVA25-генотипов штаммов линии 4.ANT, выделенных на территории Республики Тыва, в Горном Алтае и Монголии. При этом данные MLVA25- и SNP-типирования совпадают, что доказывает перспективность комплексного использования этих двух современных методов для реконструкции долговременной эволюции и анализа популяционной структуры штаммов 4.ANT. Высокие дискриминирующие возможности метода MLVA25 в определении внутрипопуляционной структуры штаммов *Y. pestis* позволяют в дальнейшем эффективно отслеживать генетическую изменчивость возбудителя чумы в природном мегаочаге 4.ANT на территории Тувы и Горного Алтая.

Заключение

На основе данных полногеномного SNP-анализа 60 штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT из расположенного в России и Монголии природного мегаочага чумы определена филогенетическая структура штаммов 4.ANT из ТГОЧ, отражающая пространственно-временную циркуляцию возбудителя в этом очаге. Установлено наличие 4 основных филогеографических групп штаммов 4.ANT из ТГОЧ. Филогруппа Т1 включает штаммы из Саглинского, Барлыкского и Толайлыгского мезоочагов периода 1971–1987 гг. К филогруппе Т2 относятся 10 штаммов, выделенных в 2014–2024 гг. в Каргинском мезоочаге. Филогруппа Т3 включает штаммы из Каргинского мезоочага, полученные в 1977–2009 гг. Филогруппа Т4 состоит из штаммов 2006–2013 гг. выделения из Каргинского, Толайлыгского и Боро-Шайского мезоочагов. Выявлены маркерные для филогенетических узлов 4.ANT дендрограммы SNP-мутации, которые могут быть

использованы для расширенной молекулярно-генетической идентификации штаммов из ТГОЧ. С помощью MLVA25-типирования установлено наличие 8 MLVA-генотипов для тувинской популяции 4.ANT и определены вариабельные VNTR-локусы. Выявленное генетическое разнообразие штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT связано с микроэволюцией отдельных филогеографических групп в различных микроочагах в ТГОЧ. Выраженная диверсификация отличает популяцию 4.ANT из ТГОЧ от популяции 4.ANT из Горно-Алтайского очага, которая характеризуется значительной генетической однородностью.

Таким образом, штаммы линии 4.ANT из трансграничного мегаочага чумы в России и Монголии являются удобной моделью для исследования влияния условий существования на особенности микроэволюции различных филогеографических популяций *Y. pestis*. Полученные результаты полногеномного SNP-анализа и MLVA25-типирования могут быть использованы для молекулярно-генетической дифференциации штаммов *Y. pestis* линии 4.ANT из ТГОЧ, детализации молекулярно-генетической паспортизации территории и повышения эффективности молекулярно-эпидемиологического мониторинга ТГОЧ и сопредельных очагов чумы России и Монголии. На фоне растущего туристического потока и строительства новых транспортных сетей полученные данные могут способствовать снижению рисков заболевания чумой людей и выноса возбудителя за пределы эпизоотических территорий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Попов А.Ю., Кутырев В.В. Атлас природных очагов чумы России и зарубежных государств. Саратов;2022. Popov A.Yu., Kutuyev V.V. *Atlas of Natural Plague foci in Russia and Foreign Countries*. Saratov;2022.
2. Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Кузнецов А.А. и др. Эпидемиологическая ситуация по чуме в мире. Прогноз эпизоотической активности природных очагов чумы Российской Федерации на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024;(1):67–75. Popov N.V., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A., et al. Epidemiological situation on plague around the world. forecast of epizootic activity of natural plague foci in the Russian Federation for 2024. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2024;(1):67–75.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2024-1-67-75>
EDN: <https://elibrary.ru/rqmbal>
3. Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Кутырев В.В. Исторические и современные классификации возбудителя чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022;(4):14–22. Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Kutuyev V.V. Historical and modern classifications of the plague agent. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(4):14–22.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-4-14-22>
EDN: <https://elibrary.ru/jsctzk>
4. Ерошенко Г.А., Батиева Е.Ф., Кутырев В.В. Палеогеномика возбудителя чумы и перспективы палеогеномных исследований на территории России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(2):13–28. Eroshenko G.A., Batieva E.F., Kutuyev V.V. Paleogenomics of the plague agent and prospects for paleogenomic studies in Russia. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(2):13–28.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-2-13-28>
EDN: <https://elibrary.ru/hqaofy>
5. Cui Y., Yu C., Yan Y., et al. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013;110(2):577–82.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1205750110>
6. Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Краснов Я.М. и др. Природный мегаочаг основного подвида *Yersinia pestis* античного био-вара филогенетической ветви 4.ANT в Горном Алтае. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018;(2):49–56. Eroshenko G.A., Popov N.V., Krasnov Ya.M., et al. Natural mega-focus of *Yersinia pestis* main subspecies, antique biovar, phylogenetic line 4.ANT in Gorny Altai. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018;(2):49–56.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-2-49-56>
EDN: <https://elibrary.ru/usvwoe>
7. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б. и др. Заболевание человека чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2014 г. Сообщение 1. Эпидемиологические и эпизоотологические особенности проявлений чумы в Горно-Алтайском высокогорном (Сайлюгемском) природном очаге чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014;(4):9–16. Kutuyev V.V., Popova A.Yu., Ezhlova E.B., et al. Infection of an individual with plague in the Gorno-Altai high-mountain natural focus in 2014. Communication 1. Epidemiological and epizootiological peculiarities of plague manifestations in the Gorno-Altai high-mountain (Sailyugemsky) natural plague focus. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2014;(4):9–16.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2014-4-9-16>
EDN: <https://elibrary.ru/tdyaej>
8. Балахонов С.В., Попова А.Ю., Мищенко А.И. и др. Случай заболевания человека чумой в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2015 г. Сообщение 1. Клинико-эпидемиологические и эпизоотологические аспекты. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016;(1):55–60. Balakhonov S.V., Popova A.Yu., Mishchenko A.I., et al. A case of human infection with plague in the Kosh-Agach region of the Republic of Altai in 2015. Communication 1. Clinical-epidemiological and epizootiological aspects. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2016;(1):55–60.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2016-4-51-55>
EDN: <https://elibrary.ru/vozpof>
9. Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Кузнецов А.А. и др. Совершенствование эпидемиологического надзора за природными очагами чумы Российской Федерации и прогноз их эпизоотической активности на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(1):67–74. Popov N.V., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A., et al. Improvement of epidemiological surveillance of natural plague foci of the Russian Federation and the forecast of their epizootic activity for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):67–74.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-67-74>
EDN: <https://elibrary.ru/xouzbd>
10. Оглодин Е.Г., Ерошенко Г.А., Куклева Л.М. и др. Структурно-функциональный анализ криптических плазмид штаммов *Yersinia pestis* из двух природных очагов чумы России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015;(4):82–5. Oglo-din E.G., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., et al. Tructural-functional analysis of cryptic plasmids in *Yersinia pestis* strains from two natural plague foci of Russia. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2015;(4):82–5.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2015-4-82-85>
11. Афанасьев М.В., Балахонов С.В., Токмакова Е.Г. и др. Анализ нуклеотидной последовательности криптической

- плазмиды pTP33 *Yersinia pestis* из Тувинского природного очага чумы. *Генетика*. 2016;52(9):1012–20. Afanas'ev M.V., Balakhonov S.V., Tokmakova E.G., et al. Analysis of complete sequence of cryptic plasmid pTP33 from *Yersinia pestis* isolated in Tuva natural focus of plague. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(9):1012–20.
DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675816090022>
EDN: <https://elibrary.ru/wlnejp>
12. Ерошенко Г.А., Балькова А.Н., Краснов Я.М. и др. Сравнительный генетический анализ штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на плато Укок и других территориях Горного Алтая. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(4):59–69. Eroshenko G.A., Balykova A.N., Krasnov Ya.M., et al. Comparative genetic analysis of *Yersinia pestis* strains isolated on the Ukok plateau and other territories of the Altai Mountains. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(4):59–69.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-59-69>
EDN: <https://elibrary.ru/uctrsrw>
 13. Летов Г.С. Хархира-Мунгунтайгинский участок Алтайского очага чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1969;6(2):37–45. Letov G.S. Kharkhira-Munguntayginsky section of the Altai plague outbreak. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 1969;6(2):37–45.
 14. Романова И.Ф. Шестопалов М.Ю., Балахонов С.В. Изучение дискриминирующего потенциала мультилокусного VNTR-анализа (MLVA) по выявлению межпопуляционного полиморфизма у изолятов *Yersinia pestis* из Тувинского и Горно-Алтайского природных очагов чумы. *Журнал инфекционной патологии*. 2009;16(3):186–7. Romanova I.F. Shestopalov M.Yu., Balakhonov S.V. To study the discriminating potential of multilocus VNTR analysis (MLVA) to identify interpopulation polymorphism in *Yersinia pestis* isolates from Tuva and Gorno-Altai natural plague foci. *Journal of Infectious Pathology*. 2009;16(3):186–7. EDN: <https://elibrary.ru/ejajpt>
 15. Афанасьев М.В. Половинкина В.С., Балахонов С.В. и др. Использование 25-локусов VNTR-анализа для инфравидового генотипирования *Yersinia pestis* из Горно-Алтайского и Тувинского природных очагов чумы. В кн.: *Молекулярная диагностика — 2010: сборник трудов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Том 1*. М.;2010:361–3. Afanas'ev M.V. Polovinkina V.S., Balakhonov S.V., et al. The use of 25 VNTR analysis loci for the infrapopulation genotyping of *Yersinia pestis* from the Gorno-Altai and Tuva natural plague foci. In: *Molecular Diagnostics – 2010: Proceedings of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation. Volume 1*. Moscow;2010:361–3.
 16. Балахонов С.В., Вержуцкий Д.Б., Холин А.В. и др. Тувинский природный очаг чумы. Иркутск;2019. Balakhonov S.V., Verzhutsky D.B., Kholin A.V., et al. *Tuva Natural Plague Focus*. Irkutsk;2019. EDN: <https://elibrary.ru/aczoxn>
 17. Вержуцкий Д.Б., Ткаченко С.В., Галацевич Н.Ф. и др. Обнаружение новых эпизоотических участков в Тувинском природном очаге чумы. *Национальные приоритеты России*. 2016;(4):17–21. Verzhutskiy D.B., Tkachenko S.V., Galatsevich N.F., et al. New epizootic areas detection in Tuva plague natural focus. *Russia's National Priorities*. 2016;(4):17–21. EDN: <https://elibrary.ru/raiksb>
 18. Вержуцкий Д.Б., Базанова Л.П., Вержуцкая Ю.А. Эпизоотологическое значение массовых видов блох длиннохвостого суслика в природных очагах чумы. *Байкальский зоологический журнал*. 2020;28(2):105–9. Verzhutskiy D.B., Bazanova L.P., Verzhutskaya Ju.A. Epizootological significance of fleas — common parasites of longtailed ground squirrels in natural plague foci. *Baikal Zoological Journal*. 2020;28(2):105–9. EDN: <https://elibrary.ru/fyaaff>
 19. Vogler A.J., Chan F., Wagner D.M., et al. Phylogeography and molecular epidemiology of *Yersinia pestis* in Madagascar. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2011;9(5):e1319.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001319>
 20. Балахонов С.В., Ярыгина М.Б., Гладких А.С. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на монгольской территории трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(3):34–42. Balakhonov S.V., Yarygina M.B., Gladkikh A.S., et al. Molecular-genetic characteristics of *Yersinia pestis* strains isolated in the Mongolian territory of transboundary Sailyugem natural plague focus. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(3):34–42.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-3-34-42>
EDN: <https://elibrary.ru/mlygjw>
 21. Ярыгина М.Б., Корзун В.М., Балахонов С.В. и др. Генотипическая структура *Yersinia pestis* ssp. central asiatica biovar altaica в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы при MLVA25-типировании. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021;(2):138–49. Yarygina M.B., Korzun V.M., Balakhonov S.V. MLVA25-typed *Yersinia pestis* ssp. central asiatica biovar Altaica genotype structure in Gorno-Altai mountain natural plague focus. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2021;(2):138–49.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-138-147>
EDN: <https://elibrary.ru/hqwoiw>
 22. Горюнова П.А., Куклева Л.М. Балькова А.Н. и др. MLVA25- и CRISPR-генотипы штаммов *Yersinia pestis* из Прикаспийского песчаного очага чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(4):68–76. Goryunova P.A., Eroshenko G.A., Balykova A.N., et al. MLVA25 and CRISPR genotypes of *Yersinia pestis* strains from the Caspian sandy plague focus. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(4):68–76.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-4-68-76>
EDN: <https://elibrary.ru/mzqwsh>
 23. Li Y., Cui Y., Hauck Y., et al. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: Insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci. *PLoS One*. 2009;4(6):e6000. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006000>
 24. Vogler A.J., Keys C.E., Allender C., et al. Mutations, mutation rates, and evolution at the hypervariable VNTR loci of *Yersinia pestis*. *Mutat. Res*. 2007;616(1-2):145–58.
DOI: [10.1016/j.mrfmmm.2006.11.00722](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.11.00722)
 25. Коврижников А.В., Балькова А.Н., Шевченко К.С. и др. Программа для ЭВМ «FramgentFinder v0.4: программа для поиска фрагментов в бактериальном геноме». Свидетельство №2024668532;2024. Kovrizhnikov A.V., Balykova A.N., Shevchenko K.S. et al. The computer program "FramgentFinder v0.4: a program for searching fragments in the bacterial genome". Certificate No. 2024668532;2024.
 26. Benson G. Tandem repeats finder: a program to analyze DNA sequences. *Nucleic Acids Res*. 1999;27(2):573–80.
DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/27.2.573>
 27. Selander R.K., Caugant D.A., Ochman H., et al. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics. *Appl. Environ. Microbiol*. 1986;51(5):873–84.
DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.51.5.873-884.1986>
 28. Hunter P.R., Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity. *J. Clin. Microbiol*. 1988;26(11):2465–6.
DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.26.11.2465-2466.1988>
 29. Никифоров К.А., Оглодин Е.Г., Макашова М.А. и др. Разработка комплексной системы молекулярно-генетической идентификации штаммов *Yersinia pestis*. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;(1):126–31. Nikiforov K.A., Oglochin E.G., Makashova M.A., et al. Development of an integrated system for molecular-genetic identification of *Yersinia pestis* strains. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(1):126–31.
DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-126-131>
EDN: <https://elibrary.ru/drdrorj>

30. Li J., Wang Y., Liu F., et al. Genetic source tracking of human plague cases in Inner Mongolia-Beijing, 2019. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021;15(8):e0009558.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009558>

Информация об авторах

Станковцева Елизавета Валерьевна[✉] — м. н. с. лаб. молекулярной микробиологии Российского противочумного института «Микроб», Саратов, Россия, stankovtseva2101@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-4735-3311>

Оглодин Евгений Геннадьевич — канд. биол. наук, в. н. с. лаб. молекулярной микробиологии Российского противочумного института «Микроб», Саратов, Россия, e.oglodin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2955-3034>

Верхуцкий Дмитрий Борисович — д-р биол. наук, г. н. с. зоолого-паразитологического отдела Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока, Иркутск, Россия, verzh58@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5139-616X>

Червякова Надежда Сергеевна — канд. биол. наук, с. н. с. отдела «Государственная коллекция патогенных бактерий» Российского противочумного института «Микроб», Саратов, Россия, rusrapi@microbe.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3133-3820>

Нарышкина Екатерина Александровна — н. с. лаб. геномного и протеомного анализа Российского противочумного института «Микроб», Саратов, Россия, rusrapi@microbe.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9190-099X>

Федоров Андрей Витальевич — м. н. с. лаб. геномного и протеомного анализа Российского противочумного института «Микроб», Саратов, Россия, rusrapi@microbe.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7190-4427>

Ерошенко Галина Александровна — д-р биол. наук, г. н. с. лаб. молекулярной микробиологии Российского противочумного института «Микроб», Саратов, Россия, geroshenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>

Балахонов Сергей Викторович — д-р мед. наук, профессор, директор Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока, Иркутск, Россия, adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Кутырев Владимир Викторович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Российского противочумного института «Микроб», Саратов, Россия, rusrapi@microbe.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Участие авторов: Станковцева Е.В. — проведение исследования, анализ данных, написание текста; Оглодин Е.Г., Верхуцкий Д.Б. — анализ данных, научное редактирование рукописи; Червякова Н.С. — работа с культурами; Нарышкина Е.А., Федоров А.В. — секвенирование штаммов; Ерошенко Г.А. — концепция исследования, написание текста; Балахонов С.В., Кутырев В.В. — руководство и организация исследовательской работы. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 03.03.2025;
принята к публикации 14.05.2025;
опубликована 28.06.2025

31. Zuo X., Liu F., Hu Y., et al. Genomic diversity and transmission patterns of *Yersinia pestis* in Inner Mongolia Autonomous Region, China. *Commun. Biol.* 2024;7(1):1480.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07190-6>

Information about the authors

Elizaveta V. Stankovtseva[✉] — junior researcher, Laboratory of molecular microbiology, Russian Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia, stankovtseva2101@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-4735-3311>

Eugeny G. Oglodin — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of Molecular microbiology, Russian Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia, e.oglodin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2955-3034>

Dmitry B. Verzhutsky — D. Sci. (Biol.), chief researcher, Zoological and parasitology department, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russia, verzh58@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5139-616X>

Nadezhda S. Chervyakova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of "State Collection of Pathogenic Bacteria", Russian Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia, rusrapi@microbe.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3133-3820>

Ekaterina A. Naryshkina — researcher, Laboratory of genomic and proteomic analysis, Russian Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia, rusrapi@microbe.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9190-099X>

Andrey V. Fedorov — junior researcher, Laboratory of genomic and proteomic analysis, Russian Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia, rusrapi@microbe.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7190-4427>

Galina A. Eroshenko — D. Sci. (Biol.), chief researcher, Laboratory of molecular microbiology, Russian Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia, geroshenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>

Sergey V. Balakhonov — D. Sci. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russia, adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Vladimir V. Kutyrev — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Director, Russian Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russia, rusrapi@microbe.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Authors' contribution: Stankovtseva E. V. — conducting the study, data analysis, writing the text; Oglodin E. G., Verzhutsky D. B. — data analysis, scientific editing of the article; Chervyakova N. S. — working with cultures; Naryshkina E. A., Fedorov A. V. — sequencing of strains; Eroshenko G. A. — research concept, writing the text; Balakhonov S. V., Kutyrev V. V. — management and organization of research work. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

The article was submitted 03.03.2025;
accepted for publication 14.05.2025;
published 28.06.2025