

Биологические свойства и молекулярно-генетическая характеристика штаммов чумного микроба, циркулирующих в песчаночьих природных очагах чумы Республики Казахстан

З.Ж.Абдел, Т.В.Мека-Меченко, А.А.Абдирасилова, Р.С.Мусагалиева, Ж.С.Далибаев, Э.Ж.Бегимбаева, И.Б.Утепова, А.М.Матжанова, Д.Т.Есимсеит, Б.З.Абделиев, А.К.Рысбекова, А.К.Касенова, А.К.Умарова

Республиканское государственное предприятие на правах хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы, Республика Казахстан

Начиная с 2010 г. в 8 из 14 автономных очагов Центральноазиатского очага чумы Казахстана установлено активное течение эпизоотии с выделением возбудителя чумы от носителей и переносчиков. В процессе проведения паспортизации ландшафтно-эпизоотологического районирования природных очагов чумы Казахстана необходимо было учитывать параметры изменчивости главного компонента паразитарной системы – чумного микроба.

Цель исследования. Изучение фенотипических и генетических свойств штаммов чумного микроба, выделенных в природных песчаночьих очагах чумы Казахстана.

Материалы и методы. В работе использованы 1196 штаммов *Yersinia pestis*, изолированные за последние 10 лет (2010–2019 гг.) из природных песчаночьих очагов чумы, паспорта штаммов, литературные источники, данные по паспортизации очагов чумы Казахстана. Изучение штаммов проводилось бактериологическими, серологическими и молекулярно-генетическими методами.

Результаты. Проведены паспортизация и типизация территорий песчаночьих очагов чумы с учетом фенотипических и молекулярно-генетических свойств штаммов *Y. pestis*, выделенных из 12 автономных очагов Центральноазиатского очага чумы Казахстана в 2010–2019 гг. По результатам изучения были выявлены 84 атипичных штамма. В результате анализа среди исследованных штаммов выявлено 18 генотипов, из них 13 (72,2%) уникальных. Остальные 5 генотипов сформировали 5 кластеров, объединяющих 20 штаммов (60,6%), и все штаммы филогенетически отнесены к предшественникам биовара *Mediaevalis*.

Ключевые слова: чумной микроб, очаги чумы, фенотипические свойства, молекулярно-генетические свойства

Для цитирования: Абдел З.Ж., Мека-Меченко Т.В., Абдирасилова А.А., Мусагалиева Р.С., Далибаев Ж.С., Бегимбаева Э.Ж., Утепова И.Б., Матжанова А.М., Есимсеит Д.Т., Абделиев Б.З., Рысбекова А.К., Касенова А.К., Умарова А.К. Биологические свойства и молекулярно-генетическая характеристика штаммов чумного микроба, циркулирующих в песчаночьих природных очагах чумы Республики Казахстан. Бактериология. 2020; 5(3): 25–33. DOI: 10.20953/2500-1027-2020-3-25-33

Biological properties and molecular and genetic characteristics of plague microbe strains circulating in sandy natural plague foci of the Republic of Kazakhstan

Z.Zh.Abdel, T.V.Meka-Mechenko, A.A.Abdirasilova, R.S.Musagaliyeva, Zh.S.Dalibayev, E.Zh.Begimbayeva, I.B.Uteпова, A.M.Matshanova, D.T.Yessimseit, B.Z.Abdeliyev, A.K.Rysbekova, A.K.Kasenova, S.K.Umarova

M.Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

Для корреспонденции:

Далибаев Жандос Сатыбалдыевич, и.о. начальника отдела экспресс-диагностики и индикации особо опасных инфекций Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жакхангер, 14

Телефон: (727) 223-3821

E-mail: zhan.dalibaev@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6567-2225>

Статья поступила 07.09.2020 г., принята к печати 12.10.2020 г.

For correspondence:

Zhandos S. Dalibayev, acting head of the department of express-diagnostics and indication of particularly dangerous infections, M.Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan

Phone: (727) 223-3821

E-mail: zhan.dalibaev@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6567-2225>

The article was received 07.09.2020, accepted for publication 12.10.2020

Since 2010, an active course of epizootics with the release of the plague pathogen, isolated from hosts and vectors has been established in 8 autonomous foci of the plague from 14 autonomous foci of the Central Asian plague focus in Kazakhstan. It was necessary to take into account the parameters of variability of the main component of the parasitic system – the plague microbe in the process of certification of landscape and epizootological zoning of natural foci of plague in Kazakhstan.

The aim of the work was to study the phenotypic and genetic properties of strains of the plague microbe isolated in natural sandy plague foci of Kazakhstan.

Materials and methods. The work used 1196 strains of *Yersinia pestis* isolated over the past 10 years (2010–2019) from natural sandy plague foci, strain passports, literature sources, data on certification of plague foci in Kazakhstan. The study of the strains was carried out by bacteriological, serological and molecular genetic methods.

Results. Certification and typification of the territories of sandy plague foci were carried out, taking into account the phenotypic and molecular-genetic properties of *Y. pestis* strains isolated from 12 autonomous foci of the Central Asian plague focus of Kazakhstan in 2010–2019. According to the results of the study, 84 atypical strains were identified. As a result of the analysis, 18 genotypes were identified among the studied strains, of which 13 (72.2%) were unique and did not repeat in the sample. The remaining 5 genotypes formed 5 clusters, combining 20 strains (60.6%) and all strains were phylogenetically assigned to representatives of the *Mediaevalis* biovar.

Key words: *plague microbe, plague foci, phenotypic features, molecular genetic features*

For citation: Abdel Z.Zh., Meka-Mechenko T.V., Abdirasilova A.A., Musagaliev R.S., Dalibayev Zh.S., Begimbayeva E.Zh., Utepova I.B., Matzhanova A.M., Yessimseit D.T., Abdeliyev B.Z., Rysbekova A.K., Kasenova A.K., Umarova S.K. Biological properties and molecular and genetic characteristics of plague microbe strains circulating in sandy natural plague foci of the Republic of Kazakhstan. *Bacteriology*. 2020; 5(3): 25–33. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2020-3-25-33

При выборе критериев типизации территорий природных очагов и при проведении паспортизации ландшафтно-эпизоотологического районирования природных очагов чумы Казахстана нами были использованы данные об особенностях видового спектра носителей и переносчиков, а также учитывались параметры изменчивости главного компонента паразитарной системы – чумного микроба (*Yersinia pestis*).

Существование природных очагов чумы обуславливает необходимость систематического контроля за степенью их активности и характером эпизоотического проявления, с учетом изучения экологии, генотипической и фенотипической изменчивости *Y. pestis* [1–3]. Без этих данных невозможно осуществление эффективного эпидемиологического надзора и предупреждение заболеваемости людей чумой.

Начиная с 2010 г. в 8 из 14 автономных очагов Центрально-азиатского очага чумы Казахстана установлено активное течение эпизоотии с выделением возбудителя чумы от носителей и переносчиков: Приаральско-Каракумском, Северо-Приаральском, Таукумском, Мойынкумском, Прибалхашском, Илийском межгорном, Бетпақдалинском и Предустюртском.

Лабораториями противочумных станций Республики Казахстан в 2010–2019 гг. на энзоотичной территории было выделено всего 1578 штаммов чумного микроба. Важно отметить, что 63% культур изолированы от переносчиков, что увеличивало риск заражения людей в природных очагах этой инфекции.

В настоящее время нашим научным центром для типирования *Y. pestis* применяются как фенотипические, так и генетические методы [4, 5]. В основу фенотипических методов положены питательные потребности, способность ферментировать различные субстраты и вирулентность для различных видов животных [6, 7].

В настоящее время широко применяется генетическое типирование штаммов *Y. pestis* с помощью различных методов [8–12]. С помощью методов молекулярного типирования можно получить специфические характеристики отдельных штаммов микроорганизмов, которые при расследовании вспышек инфекционных заболеваний позволяют установить различия между клонально родственными (эпидемическими) и не родственными (спорадическими) штаммами, реконстру-

ировать пути распространения инфекции, определить ее источник [7].

К настоящему времени накопился значительный научный материал по основным носителям (большая песчанка), переносчикам и биологическим свойствам штаммов из различных очагов чумы Казахстана, что используется при паспортизации очагов [13–16].

Сложившаяся обстановка диктует необходимость изучения современного состояния природных очагов чумы, включая фенотипические и молекулярно-генетические свойства циркулирующих штаммов, для проведения паспортизации и типизации территорий песчаночьих природных автономных очагов Центральноазиатского очага чумы Казахстана.

Цель исследования – изучение фенотипических и генетических свойств штаммов чумного микроба, выделенных в природных песчаночьих очагах чумы Казахстана.

Материалы и методы

Для проведения работ использованы 1196 штаммов *Y. pestis*, изолированных за последние 10 лет (2010–2019 гг.) из природных песчаночьих очагов чумы, паспорта штаммов, литературные источники, данные по паспортизации очагов чумы Казахстана. Изучение штаммов проводилось бактериологическими и серологическими методами согласно методическому руководству [6]. При изучении штаммов чумного микроба в качестве контрольных использовались депонированные в музее живых культур Национального научного центра особо опасных инфекций (ННЦООИ) им. Масгута Айкимбаева Министерства здравоохранения Республики Казахстан 18 референтных штаммов *Y. pestis* из различных автономных очагов Казахстана, один вакцинный штамм EV (*Y. pestis* EV) и один штамм псевдотуберкулезного микроба (*Y. pseudotuberculosis*). Видовая и типовая принадлежность были подтверждены молекулярно-генетическими методами исследования, которые проводились классическим методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем «Генпест» (Россия) и тест-систем Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М.Айкимбаева; а также методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов Idaho Technology

(Target 1 и 2) на приборе Roche 2.0. LightCycler®, исследованы ДНК 33 штамма.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения фенотипических свойств. За последние 10 лет (2010–2019 гг.) нами были изучены фенотипические свойства 1196 штаммов *Y. pestis*, выделенных из 12 автономных песчаночьих очагов Центральноазиатского пустынного очага чумы Казахстана: Северо-Приаральского, Бетпақдалинского, Прибалхашского, Илийского межгорного, Таукумского, Мойынкумского, Устюртского, Предустюртского, Приаральско-Каракумского, Мангышлакского, Арысум-Дарьялыктақырского и Кызылкумского.

Для дифференциации по активности автономные очаги были разделены на две основные группы по следующим критериям: 1-я группа – автономные очаги чумы с высокой эпизоотической активностью и частыми проявлениями эпидемических осложнений, 2-я группа – автономные очаги с высокой эпизоотической активностью и редкими проявлениями (или отсутствием) эпидемических осложнений (табл. 1).

Таким образом, по фенотипическим свойствам было изучено всего 1196 культур чумы, из них: типичные – 1132 штамма (94,6%), нетипичные – 64 штамма (5,7%). Из них из автономных очагов чумы с высокой эпизоотической активностью и частыми проявлениями эпидемических осложнений типичных – 669 (92,4%), нетипичных – 55 (7,6%). Среди общего числа штаммов процент нетипичных составил 4,6%. Результаты изучения штаммов из очагов с редкими проявлениями (или отсутствием) эпидемических осложнений типичных было 463 (98,0%) и нетипичных – 9 (1,9%); 0,7% от общего числа всех выделенных штаммов.

Из этого следует, что большинство изученных штаммов по морфологическим и тинкториальным свойствам были

типичными для Центральноазиатского пустынного очага чумы: обладали одинаковыми биологическими свойствами вне зависимости от места, сезона и источника выделения. Штаммы ферментировали глицерин через 48 ч; ферментировали до кислоты без газа арабинозу, глюкозу, маннозу, мальтозу, маннит; не разлагали рамнозу, мальтозу, сахарозу, сорбит; не образовывали нитриты; не обладали уреазной активностью; лизировались бактериофагами: псевдотуберкулезным, чумным Покровским (П) и Л-413.

По результатам изучения фенотипических и молекулярно-генетических свойств 1196 штаммов *Y. pestis* были выявлены 84 атипичных штамма: по фенотипическим свойствам – 64 (5,3%), молекулярно-генетическим – 20 (1,7%).

Анализ результатов показал, что в автономных очагах чумы с высокой эпизоотической активностью и частыми проявлениями эпидемических осложнений в 8,3 раза больше нетипичных штаммов по фенотипическим и молекулярно-генетическим свойствам. Большинство нетипичных штаммов (75 шт.) были выделены из автономных очагов чумы с высокой эпизоотической активностью и частыми проявлениями эпидемических осложнений, что составило 89,2% от общего числа атипичных штаммов. Появление штаммов с измененными фенотипическими и генотипическими свойствами в течение длительной эпизоотии чумы может вызывать затяжные формы инфекционного процесса.

Были изучены детерминанты вирулентности штаммов. Антиген F1 обнаружен у 1173 из 1196 штаммов в количестве от 1250 до 78125 м.к./мл. Фракция 1 не обнаружена у 22 штаммов из Прибалхашского и 1 штамма из Мойынкумского автономных очагов чумы.

По мнению Portnoy, Martinez [17], продукция фракции 1 *Y. pestis* определяется функцией двух локусов, отвечающих за синтез и накопление антигена на поверхности клетки.

Таблица 1. Результаты изучения штаммов *Y. pestis*, выделенных из автономных очагов чумы Казахстана в 2010–2019 гг.

Наименование автономного очага чумы	Всего изучено штаммов	Из них выявлено по фенотипическим свойствам		Из них выявлено по молекулярно-генетическими свойствами	
		типичные	нетипичн.	типичные	нетипичн.
1-я группа*					
Илийский межгорный	190	183	7	190	–
Мангышлакский	3	3	–	3	–
Предустюртский	20	20	–	20	–
Приаральско-Каракумский	89	88	1	89	–
Прибалхашский	322	276	46	302	20
Северо-Приаральский	20	19	1	20	–
Устюртский	80	80	–	80	–
Всего по 1-й группе	724	669	55	704	20
2-я группа*					
Арысум-Дарьялыктақырский	21	21	–	21	–
Бетпақдалинский	60	60	–	60	–
Кызылкумский	49	49	–	49	–
Мойынкумский	234	228	6	234	–
Таукумский	108	105	3	108	–
Всего по 2-й группе	472	463	9	472	–
Итого	1196	1132	64	1176	20

Таблица 2. Результаты тестов на способность к пигментообразованию и пестициногенности

Наименование автономного очага чумы	Всего изучено штаммов	Pgm-признак, %		Пестициногенность (Pst ⁺) и чувствительность к пестицину 1 (Pst [®])	
		Pgm ⁺	Pgm ⁻	Pst ⁺	Pst [®]
1-я группа*					
Илийский межгорный	190	98,0	2,0	190	–
Мангышлакский	3	94,0	6,0	3	–
Предустюрский	20	94,0	6,0	20	–
Прибалхашский	322	92,0	8,0	316	6
Приаральско-Каракумский	89	99,0	1,0	89	–
Северо-Приаральский	20	99,0	1,0	20	–
Устюртский	80	95,0	5,0	80	–
Всего по 1-й группе	724	95,8	4,2	718	6 (0,8%)
2-я группа*					
Арыскуп-Дарьялыктакырский	21	98,0	2,0	21	–
Бетпақдалинский	60	93,0	7,0	60	–
Кызылкумский	49	96,0	4,0	49	–
Мойынкумский	234	86,0	14,0	234	–
Таукумский	108	92,0	8,0	108	–
Всего по 2-й группе	472	93,0	7,0	472	–
Всего	1196	94,7	5,3	1190	6 (0,5%)

Утрата активности первого приводит к Fra⁻, а второго – к Fra[±] фенотипу, при этом антиген накапливается внутри клетки, но не на поверхности. При Fra⁻ фенотипе происходит снижение вирулентности для морских свинок на 2–5 порядков, но не для белых мышей.

Признак пигментсорбции тесно связан с вирулентностью. По наличию этого признака штаммы были достаточно однородными. Их популяции состояли преимущественно из пигментсорбирующих клеток (94,3 ± 1,7%) (табл. 2).

Из изученных 1196 штаммов 1190 продуцировали пестицин I, но не были чувствительны к нему, за исключением 6 штаммов (0,5%) из Прибалхашского автономного очага чумы (автономный очаг чумы с высокой эпизоотической активностью и частыми проявлениями эпидемических осложнений), которые не вырабатывали пестицин 1, но были чувствительными к нему.

Потребности в аминокислотах у разных изолятов могут различаться, что дает набор маркеров для классификации штаммов. Для изучения характера потребностей в факторах роста использовались среды со следующими аминокислотами: среда А – минимальная среда, лишенная аминокислот; комбинация аминокислот №4 – фенилаланин, метионин, цистеин; комбинация аминокислот №6 – фенилаланин, метионин, цистеин, треонин; комбинация аминокислот №7 – фенилаланин, метионин, цистеин, треонин, аргинин. Результаты изучения штаммов *Y. pestis* по потребности в аминокислотах приведены в табл. 3.

В результате исследования выявлено, что из изученных 1196 штаммов чумы нуждаются в фенилаланине, метионине и цистеине – 987 штаммов, зависимы только от треонина – 8 штаммов (из Прибалхашского автономного очага чумы) и зависимы только от аргинина – 29 штаммов (Северо-Приаральский – 1, Мойынкумский – 5, Прибалхашский – 13, Таукумский – 3, Илийский межгорный – 7). По двум анализи-

Таблица 3. Потребности штаммов *Y. pestis* в аминокислотах при 28°C

Наименование автономного очага чумы	Всего изучено штаммов	Зависимость от аминокислот				
		Phe	Met	Cys	Thr	Arg
1-я группа*						
Илийский межгорный	190	183	183	183	–	7
Мангышлакский	3	3	3	3	–	–
Предустюртский	20	20	20	20	–	–
Приаральско-Каракумский	89	89	89	89	–	–
Прибалхашский	322	301	301	301	8	13
Северо-Приаральский	20	19	19	19	–	1
Устюртский	80	80	80	80	–	–
Всего по 1-й группе	724	695	695	695	8	21
2-я группа*						
Арыскуп-Дарьялыктакырский	21	21	21	21	–	–
Бетпақдалинский	60	60	60	60	–	–
Кызылкумский	49	49	49	49	–	–
Мойынкумский	234	229	229	229	–	5
Таукумский	108	105	105	105	–	3
Всего по 2-й группе	472	464	464	464	–	8
Всего	1196	987	987	987	8	29

руемым группам потребность к различным аминокислотам не зависела от эпизоотической активности.

В результате изучения 1196 штаммов *Y. pestis*, выделенных в 2010–2019 гг., выявлены 84 штамма, атипичных по фенотипическим и молекулярно-генетическим свойствам. Необходимо отметить, что 89,2% (75 шт.) нетипичных штам-

Таблица 4. Праймеры и размеры выявляемых ампликонов

Праймеры	Размер ампликона, п.н.
16sRNA – F/R	362
ripA – F/R	207

Таблица 5. Программа амплификации

№	Шаг	Температура, °С	Время, мин:с	Количество циклов
1	Предварительная денатурация	95	05:00	1
2	Денатурация	95	00:40	40
	Отжиг	58	00:40	
	Элонгация	72	00:40	
3	Дополнительная элонгация	72	7:00	1
4	Хранение	4	∞	1

мов выявлены в автономных очагах чумы с высокой эпизоотической активностью и частыми проявлениями эпидемических осложнений (Прибалхашский, Северо-Приаральский и Илийский межгорный). В автономных очагах чумы с высокой эпизоотической активностью и частыми проявлениями эпидемических осложнений в 8,3 раза больше нетипичных штаммов по фенотипическим свойствам.

Результаты молекулярно-генетических исследований. 33 штамма, взятые в исследование, были отобраны после изучения фенотипических свойств всех штаммов, выделенных в 2017–2018 гг. в Среднеазиатском пустынном природном очаге чумы: 9 – типичных и 24 – атипичных по фенотипу (с низким содержанием фракции 1 и с содержанием непигментированных (Pgm-) колоний от 50 до 90% и с изменениями биохимических признаков: не ферментирующие арабинозу, мальтозу).

В молекулярно-генетических исследованиях в качестве контроля использовали вакцинный штамм *Y. pestis* EV НИИЭГ. Была использована тест-система для мультиплексной ПЦР – набор «Pest-Quest» (Казахстан), в состав которого входят праймеры для одновременной детекции трех видоспецифических мишеней в геноме *Y. pestis*: генов *pst*, *caf1* и *YPO-2088*. Все 33 штамма имели все три целевых гена и, таким образом, являлись типичными представителями вида *Y. pestis*.

Штаммы были проанализированы с помощью праймеров к гену 16sRNA и гену области пигментации *ripA* (табл. 4) для одновременной детекции видоспецифических мишеней в геноме *Y. pestis*.

Анализ проводился путем постановки стандартной ПЦР с учетом результатов реакции методом горизонтального гель-электрофореза. Программа амплификации указана в табл. 5.

Для проведения молекулярно-генетического исследования в поисках генов 16sRNA и *ripA* были взяты 33 штамма *Y. pestis* из Мойынкумского, Кызылкумского, Прибалхашского, Приаральско-Каракумского, Северо-Приаральского, Арыскуп-Дарьялыктакырского и Илийского очагов чумы Казахстана. Результаты представлены в табл. 6.

Тестирование 33 штаммов выявило отсутствие гена *ripA* только у *Y. pestis* 0009 из Кызылкумского очага чумы Республики Казахстан.

Далее штаммы *Y. pestis* были исследованы методом мультилокусного VNTR анализа (MLVA) по 7 локусам. В качестве положительных контролей и для расчета размера ампликонов при типировании были отобраны ДНК референтных штаммов KIM10, CO92, Nepal516 и Pestoides F.

Список исследуемых и контрольных штаммов с указанием источников приведен в табл. 7.

Список VNTR-локусов с нуклеотидными последовательностями использованных в MLVA-7 праймеров отражен в табл. 8.

Таблица 6. Список исследуемых штаммов с результатами анализа праймерами 16sRNA и ripA

№ п/п	Образцы	№ по списку	16sRNA (362 п.н.)	ripA (207 п.н.)
1	Маркер	M		
2	EV	1	++++	-
3	<i>Y. pestis</i> 0001	2	++++	++++
4	<i>Y. pestis</i> 0002	3	++++	++++
5	<i>Y. pestis</i> 0003	4	++++	++++
6	<i>Y. pestis</i> 0004	5	++++	+++
7	<i>Y. pestis</i> 0005	6	++++	++++
8	<i>Y. pestis</i> 0006	7	++++	++++
9	<i>Y. pestis</i> 0007	8	++++	++++
10	<i>Y. pestis</i> 0008	9	++++	-
11	<i>Y. pestis</i> 0009	10	++++	++++
12	<i>Y. pestis</i> 0010	11	++++	++++
13	<i>Y. pestis</i> 0011	12	++++	++++
14	<i>Y. pestis</i> 0012	13	++++	++++
15	<i>Y. pestis</i> 0013	14	++++	+++
16	<i>Y. pestis</i> 0014	15	++++	++++
17	<i>Y. pestis</i> 0015	16	++++	++++
18	<i>Y. pestis</i> 0016	17	++++	++++
19	<i>Y. pestis</i> 0017	18	++++	++++
20	<i>Y. pestis</i> 0018	19	++++	++++
21	<i>Y. pestis</i> 0019	20	++++	++++
22	<i>Y. pestis</i> 0020	21	++++	++++
23	<i>Y. pestis</i> 0021	22	+++	+++
24	<i>Y. pestis</i> 0022	23	++++	++++
25	<i>Y. pestis</i> 0023	24	++++	++++
26	<i>Y. pestis</i> 0024	25	++++	++++
27	<i>Y. pestis</i> 0025	26	++++	++++
28	<i>Y. pestis</i> 0026	27	++++	++++
29	<i>Y. pestis</i> 0027	28	++++	+++
30	<i>Y. pestis</i> 0028	29	++++	++++
31	<i>Y. pestis</i> 0029	30	++++	+++
32	<i>Y. pestis</i> 0030	31	++++	++++
33	<i>Y. pestis</i> 0031	32	++++	++++
34	<i>Y. pestis</i> 0032	33	++++	++++
35	<i>Y. pestis</i> 0033	34	++++	++++
36	Отрицательный контроль	35	Отриц.	Отриц.
37	Положительный контроль	36	++++	+++

Таблица 7. Список штаммов *Y. pestis*, использованных для генотипирования

Штаммы	Источники
KIM10	Референтный штамм, биовар Medievalis
CO92, <i>Y. pestis</i> EV	Референтный штамм, биовар Orientalis
Nepal516, Pestoides F	Референтные штаммы, биовар Antiqua
MK_0001, MK_0002, MK_0003	Штаммы из Мойынкумского очага чумы
KK_0004, KK_0005, KK_0006, KK_0007, KK_0008, KK_0009, KK_0010, KK_0011, KK_0012	Штаммы из Кызылкумского очага чумы
PB_0013, PB_0014, PB_0015, PB_0025, PB_0016, PB_0017, PB_0018, PB_0019, PB_0020, PB_0021, PB_0022, PB_0023, PB_0024	Штаммы из Прибалхашского очага чумы
PK_0026, PK_0027, PK_0028, PK_0029, PK_0030	Штаммы из Приаральско-Каракумского очага чумы
NP_0031	Штаммы из Северо-Приаральского очага чумы
AD_0032	Штаммы из Арыкумско-Дарьялыктакырского очага чумы
I_0033	Штаммы из Илийского очага чумы

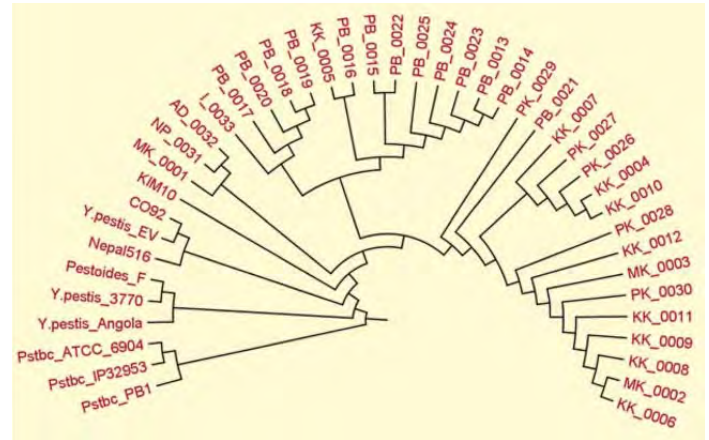


Рисунок. Филогенетическое дерево исследованных 33 штаммов *Y. pestis*.

Как видно из рисунка, все исследуемые штаммы чумного микроба из Мойынкумского, Кызылкумского, Прибалхашского, Приаральско-Каракумского, Северо-Приаральского, Арыкум-Дарьялыктакырского и Илийского пустынных очагов чумы (Среднеазиатский пустынный очаг, основной носитель – большая песчанка) филогенетически наиболее близки к референтному штамму KIM10, являющемуся представителем биовара Mediaevalis.

В результате анализа среди исследованных штаммов выявлено 18 генотипов, из них 13 (72,2%) уникальных, т.е. не повторяющихся в выборке. Остальные 5 генотипов сформировали 5 кластеров, объединяющих 20 штаммов (60,6%) (от 2 до 6 штаммов в кластере). Согласно данным анализа аллельного полиморфизма (*h*) по 7 локусам (табл. 6) определена большая вариабельность: два локуса были абсолютно инвариабельны (*h* = 0), два локуса практически мономорфны (0 < *h* < 0,2), остальные 3 локуса отличались наибольшим полиморфизмом (*h* > 0,5). Значение дискриминирующего индекса Хантера–Гастона (HGDI) для всех 33 исследованных штаммов составило 0,934.

Следует отметить, что данные, полученные в результате анализа MLVA-7, являются предварительными. Более точные данные будут получены при анализе всех 25 VNTR-локусов (MLVA-25), а также методами, направленными на выявление SNP.

Заключение

Таким образом, по фенотипическим свойствам было изучено всего 1196 культур чумы, из них количество типичных

Амплификация проводилась на приборе Veriti (Applied Biosystems, США). Электрофоретическое разделение продуктов амплификации проводилось в 2%-м агарозном геле. Размер продуктов амплификации ДНК исследуемых штаммов чумного микроба определялся исходя из размеров фрагментов маркера молекулярного веса, а также из размеров продуктов амплификации ДНК референтных штаммов.

Анализ филогенетических связей исследуемых штаммов проводился с помощью программы PAUP 4.0b10 (<http://phylosolutions.com/paup-test>). Для иерархической кластеризации был использован алгоритм UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean). Окончательное оформление филогенетического древа проводилась на графическом редакторе FigTree (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree>).

На основе данных, полученных методом гель-электрофореза для каждого VNTR-локуса, составлены таблица размеров продуктов амплификации и бинарная матрица.

Полученное филогенетическое древо, обработанное на графическом редакторе FigTree, приведено на рисунке.

Таблица 8. VNTR-локусы, использованные для генотипирования штаммов *Y. pestis*

№	VNTR-локус	Размер повтора	Праймеры	
			Прямой	Обратный
1	yp0120ms01	18	CTAAGCACAAATTGTTATGCTGAACC	TACTGAATCTGCTTCATTGTTCAAA
2	yp1290ms04	17	CGCTGTTGAAGTTTATGTAAGAA	AAATGTAACCTGCCAAACGTG
3	yp2769ms06	60	AATTTTGCTCCCAAATAGCAT	TTTTCCCATGACGAAATAAGTA
4	yp2916ms07	10	ATACCGCTACGATCAGCCTCTAT	ATTTAATATTGATTTTGGGACTTGC
5	yp1335ms46	7	CAGGTTTTACGTTATTTCTGAAGG	CAGCATGAAGTATGACGGGTATATTA
6	yp4280ms62	9	TTTAGTCTTGATTAAGCTGCGTTTT	ACGGAAGACAACCTTATTATTGATG
7	yp1580ms70	9	AAACCAACGGTTCATATTGAATAAA	CTTCTCCGCTATTTTCTCCTACAGA

Таблица 9. Аллельный полиморфизм 7 VNTR-локусов у исследуемых штаммов *Y. pestis*

Локус	Наблюдаемый диапазон кол-ва повторов	Число аллельных вариантов	Индекс варибельности (h)
ms01	11	1	0
ms04	11	1	0
ms06	5–6	2	0,06
ms07	17–19	3	0,54
ms46	35–40	4	0,629
ms62	26–34	8	0,847
ms70	15–21	3	0,176

составило 1132 штамма (94,6%) нетипичных – 64 (5,7%). Из них из автономных очагов чумы с высокой эпизоотической активностью и частыми проявлениями эпидемических осложнений типичных – 669 (92,4%), нетипичных – 55 (7,6%), к общему числу всех штаммов доля нетипичных составила 4,6%. Результаты изучения штаммов из очагов с редкими проявлениями (или отсутствием) эпидемических осложнений типичных было 463 (98,0%), нетипичных – 9 (1,9%), что к общему числу всех штаммов составило 0,7%.

В результате молекулярно-генетического анализа среди исследованных штаммов выявлено 18 генотипов, из них 13 (72,2%) уникальных, т.е. не повторяющихся в выборке. Остальные 5 генотипов сформировали 5 кластеров, объединяющих 20 штаммов (60,6%) (от 2 до 6 штаммов в кластере). Согласно данным анализа аллельного полиморфизма (h) по 7 локусам (табл. 6) определена большая варибельность: два локуса были абсолютно инвариабельны ($h = 0$), два локуса практически мономорфны ($0 < h < 0,2$), остальные 3 локуса отличались наибольшим полиморфизмом ($h > 0,5$). Значение дискриминирующего индекса Хантера–Гастона (HGDI) для всех 33 исследованных штаммов составило 0,934.

По фенотипическим свойствам все штаммы являются типичными для пустынных природных очагов чумы Казахстана и филогенетически относятся к представителям биовара *Mediaevalis*.

Анализ результатов показал, что в автономных очагах чумы с высокой эпизоотической активностью и частыми проявлениями эпидемических осложнений на 8,3 раза больше штаммов, нетипичных по фенотипическим и молекулярно-генетическим свойствам. Большинство нетипичных штаммов (75 шт.) были выделены из автономных очагов чумы с высокой эпизоотической активностью и частыми проявлениями эпидемических осложнений, что составило 89,2% от общего числа атипичных штаммов. Полагаем, что появление штаммов в течение длительной эпизоотии чумы с измененными фенотипическими и генотипическими свойствами могут вызывать затяжные формы инфекционного процесса.

Таким образом, при проведении эпидмониторинга и профилактических мероприятий в природных очагах чумы необходим дифференцированно-комплексный подход с учетом локализации ядер энзоотий, к которым привязаны населенные пункты, с высоким эпидемическим потенциалом и с учетом фенотипической изменчивости и генетической варибельности чумного микроба. Изменчивость возбудителя, в частности появление различных фенотипов в пределах одной

популяции в течение длительной эпизоотии чумы, может иметь большое значение в длительном поддержании эпизоотии с образованием ядер энзоотий, что способствует сохранению возбудителя чумы в межэпизоотический период.

Информация о финансировании

Исследования проводились при выполнении календарных планов и научно-технической программы 2011–2014 гг. КНЦКЗИ им. М.Айкимбаева и НТП за 2018–2020 гг. по теме «Разработка научных основ единой для Республики Казахстан системы мониторинга, диагностики и микробного коллекционирования возбудителей особо опасных, «возвращающихся», вновь возникающих и завозных инфекций» ННЦООИ им. М.Айкимбаева МЗ РК.

Financial support

Studies were carried out with implementation schedules and technical-scientific program 2011–2014 M.Aikimbayev KSCQZD and TSP for 2018–2020 on the theme «Development of scientific bases of the uniform for the Republic of Kazakhstan the system of monitoring, diagnostics and collectibles microbial pathogens especially dangerous, «returning», emerging and imported infections» of M.Aikimbayev NSCEDI of MH RK.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Зайцев АА. Теоретическое и научно-методическое обоснование использования белковых фракций чумного микроба при создании новых диагностических препаратов и тест-систем. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ставрополь, 2006, 343 с.
2. Айкимбаев АМ. Чума. Алма-Ата: «Риц Госкомстата»; 1992, 106 с.
3. Абделиев ЗЖ. О влиянии выполнения государственных программ реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан на противочумную службу страны. Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане. 2013;2(28):2-16.
4. Abdirassilova AA, Abdel ZZ, et al. Development of a Real-time PCR using Fluorescent Hybridization Probes. Journal of Research in Medical and Dental Science. 2020;8(1):26-36.
5. Курманов БК, Атшабар ББ, и др. Генотипирование штаммов *Yersinia pestis* из Среднеазиатского пустынного и Тянь-Шанского высокогорного очагов чумы. Медицина (Алматы). 2016;12(174):80-7.
6. Некрасова ЛЕ, Темиралиева ГА, Мека-Меченко ТВ, и др. Руководство по изучению штаммов чумного микроба. Алматы, 2001.
7. Мека-Меченко ТВ. Микробиологический и молекулярно-генетический мониторинг возбудителя чумы из природных очагов разного типа. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Алматы, 2010, 47 с.
8. Платонов МЕ. Молекулярно-генетическое изучение разнообразия и микроэволюции *Yersinia pestis*. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Оболенск, 2010, 24 с.
9. Huang XZ, Chu MC, Engelthaler DM, Lindler LE. Genotyping of a homogeneous group of *Yersinia pestis* strains isolated in the United States. J Clin Microbiol. 2002 Apr;40(4):1164-73. DOI: 10.1128/jcm.40.4.1164-1173.2002
10. Платонов МЕ, Евсеева ВВ, Дентовская СВ, Анисимов АП. Молекулярное типирование *Yersinia pestis*. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2013;2:3-12.

11. Гаева АВ, Булгакова ЕГ, Киреев МН, Анисимова ЛВ, Новичкова ЛА, Кутырев ВВ. Внутривидовая дифференциация и определение очаговой принадлежности штаммов чумного микроба методом вычитающего рестрикционного фингер-принтинга. Проблемы особо опасных инфекций. 2010;4(106):28-31.
12. Terletski V, Michael GB, Schwarz S. Subtracted restriction fingerprinting – a new typing technique using magnetic capture of tagged restriction fragments. FEMS Immunol Med Microbiol. 2004 May 1;41(1):1-8. DOI: 10.1016/j.femsim.2004.01.009
13. Аймаханов БК, Абделиев ЗЖ, Калмакова МА, Сагиев ЗА. Особенности межвидового контакта наземных млекопитающих и их блох в поселениях большой песчанки в северо-восточных Кызылкумах. Материалы III международной научной конференции «Зоологические исследования регионов России и сопредельных территорий». Нижний Новгород РФ, 13-14 января 2014, с. 206-210.
14. Абделиев ЗЖ, Атшабар ББ, Сагиев ЗА, Мусагалиева РС, Ниязбеков НШ, Бегимбаева ЭЖ, и др. Краткая пространственная и временная характеристика эпизоотической ситуации по чуме в 2011 году в Казахстане. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра. 2013;2-1(90):142-5.
15. Сагиев ЗА, Абделиев ЗЖ, Абдирасилова АА, Мусагалиева РС, Матжанова АМ, Еркемов ГН, и др. Оценка эпизоотической ситуации по чуме Приаральско-Каракумского природного очага чумы Казахстана в весенне-летний период 2013 г. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра. 2015;5(105):75-78.
16. Абдел ЗЖ. Анализ свойств штаммов чумного микроба в природных очагах Казахстана с различным уровнем эпизоотической активности и эпидемических проявлений чумы. Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане. 2019;2(39):57-63.
17. Portnoy DA, Martinez RJ. Role of a plasmid in the pathogenicity of *Yersinia* species. Curr Top Microbiol Immunol. 1985;118:29-51. DOI: 10.1007/978-3-642-70586-1_3
- Opasnykh Infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections). 2010;4(106):28-31. (In Russian).
12. Terletski V, Michael GB, Schwarz S. Subtracted restriction fingerprinting – a new typing technique using magnetic capture of tagged restriction fragments. FEMS Immunol Med Microbiol. 2004 May 1;41(1):1-8. DOI: 10.1016/j.femsim.2004.01.009
13. Aimakhanov BK, Abdeliev ZZ, Kalmakova MA, Sagiev ZA. Osobennosti mezvidovogo kontakta nazemnykh mlekopitayushchikh i ikh blokh v poseleniyakh bol'shoi peschanki v severo-vostochnykh Kyzylkumakh. Proceedings of the III international scientific conference "Zoological studies of Russian regions and adjacent territories". Nizhny Novgorod, Russia, January 13-14, 2014, pp. 206-210. (In Russian).
14. Abdeliev ZZ, Atshabar BB, Sagiev ZA, Musagalieva RS, Niyazbekov NSH, Begimbaeva EZ, et al. Brief space and time characteristics of epizootic plague situation in Kazakhstan in 2011. East Siberian Biomedical Journal. 2013;2-1(90):142-5. (In Russian).
15. Sagiyev ZA, Abdel ZZ, Abdirasilova AA, Mussagalieva RS, Matzhanova AM, Yermekov GN, et al. Evaluation of plague epizootic condition of Prearal-Qaraqym plague focus of Kazakhstan in spring and summer time of 2013. East Siberian Biomedical Journal. 2015;5(105):75-78. (In Russian).
16. Abdel ZZ. Analiz svoystv shtammov chumnogo mikroba v prirodnykh ochagakh Kazakhstana s razlichnym urovnem epizooticheskoi aktivnosti i epidemicheskikh proyavlenii chумы. Karantinnye i zoonoznye infektsii v Kazakhstane. 2019;2(39):57-63. (In Russian).
17. Portnoy DA, Martinez RJ. Role of a plasmid in the pathogenicity of *Yersinia* species. Curr Top Microbiol Immunol. 1985;118:29-51. DOI: 10.1007/978-3-642-70586-1_3

Информация об авторах:

Абдел Зият Жумадилюлы, кандидат медицинских наук, ассоц. профессор, заведующий лабораторией чумы Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
 Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жahanгер, 14
 Телефон: (727) 223-3821
 E-mail: ziyatabdel@gmail.com
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-6818>

Мека-Меченко Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории чумы Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
 Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жahanгер, 14
 Телефон: (727) 223-3821
 E-mail: tmekamechenko@gmail.com
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6322-0065>

Абдирасилова Айгуль Акзамовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела диагностических препаратов Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
 Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жahanгер, 14
 Телефон: (727) 223-3821
 E-mail: aigul.abdirasilova@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-2113>

Мусагалиева Райхан Сафаровна, кандидат медицинских наук, ассоц. профессор, врач-эпидемиолог отдела экспресс-диагностики и индикации особо опасных инфекций Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан,
 Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жahanгер, 14
 Телефон: (727) 223-3821
 E-mail: raikhansafar@gmail.com
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6838-2338>

Бегимбаева Эльмира Жуазбаевна, заведующая лабораторией республиканской коллекции микроорганизмов и депозитария возбудителей особо опасных инфекций Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
 Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жahanгер, 14
 Телефон: (727) 223-3821
 E-mail: ebeginbay@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-5806>

References

1. Zaitsev AA. Theoretical and scientific-methodological substantiation of the use of protein fractions of the plague microbe in the creation of new diagnostic drugs and test systems. Diss. Stavropol, 2006, 343 p. (In Russian).
2. Aikimbayev AM. Chuma. Alma-Ata: "RIC of Goskomstat" Publ.; 1992, 106 p. (In Russian).
3. Abdeliev ZZ. O vliyaniy vypolneniya gosudarstvennykh programm reformirovaniya i razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan na protivochumnuyu sluzhbu strany. Karantinnye i zoonoznye infektsii v Kazakhstane. 2013;2(28):2-16. (In Russian).
4. Abdirasilova AA, Abdel ZZ, et al. Development of a Real-time PCR using Fluorescent Hybridization Probes. Journal of Research in Medical and Dental Science. 2020;8(1):26-36.
5. Kurmanov BK, Atshabar BB, et al. Genotipirovanie shtammov *Yersinia pestis* iz Sredneaziatskogo pustynnogo i Tyan'-Shanskogo vysokogornogo ochagov chумы. Meditsina (Almaty). 2016;12(174):80-7. (In Russian).
6. Nekrasova LE, Temiralieva GA, Meka-Mechenko TV, et al. Rukovodstvo po izucheniyu shtammov chumnogo mikroba. Alma-Ata, 2001. (In Russian).
7. Meka-Mechenko TV. Microbiological and molecular genetic monitoring of the plague pathogen from natural foci of different types. Diss. Alma-Ata, 2010, 47 p. (In Russian).
8. Molecular genetic study of the diversity and microevolution of *Yersinia pestis*. Diss. Obolensk, 2010, 24 p. (In Russian).
9. Huang XZ, Chu MC, Engelthaler DM, Lindler LE. Genotyping of a homogeneous group of *Yersinia pestis* strains isolated in the United States. J Clin Microbiol. 2002 Apr;40(4):1164-73. DOI: 10.1128/jcm.40.4.1164-1173.2002
10. Platonov ME, Evseeva VV, Dentovskaya SV, Anisimov AP. Molecular typing of *Yersinia pestis*. Molecular Genetics, Microbiology and Virology. 2013;28(2):41-51.
11. Gaeva AV, Bulgakova EG, Kireev MN, Anisimova LV, Novichkova LA, Kutyrev VV. Intra-species differentiation and determination of the focal belonging of plague microbe strains using subtracted restriction fingerprinting. Problemy Osobo

Утепова Ирина Балапановна, ведущий научный сотрудник отдела менеджмента качества лабораторных исследований Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жаянгер, 14
Телефон: (727) 223-3821
E-mail: utepib@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8088-638X>

Матжанова Алмагуль Муслимовна, и.о. начальника отдела консультативно-организационной и методической работы Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жаянгер, 14
Телефон: (727) 223-3821
E-mail: a.matganova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7614-6848>

Есимсеит Думан Темирбекулы, врач-микробиолог отдела консультативно-организационной и методической работы Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жаянгер, 14
Телефон: (727) 223-3821
E-mail: yessimseit@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2202-9333>

Абделиев Бекмырза Зиятович, научный сотрудник отдела менеджмента научных программ Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жаянгер, 14
Телефон: (727) 223-3821
E-mail: abdelbeck@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4184-6227>

Рысбекова Алтын Канатовна, магистр общественного здравоохранения, врач-микробиолог отдела экспресс-диагностики и индикации особо опасных инфекций Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жаянгер, 14
Телефон: (727) 223-3821
E-mail: rysbekova23@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8684-3425>

Касенова Алтынай Камиевна, врач-микробиолог отдела экспресс-диагностики и индикации особо опасных инфекций Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жаянгер, 14
Телефон: (727) 223-3821
E-mail: kassenovaaltnai@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5557-2909>

Умарова Сауле Кадырбековна, кандидат биологических наук, ученый секретарь Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Жаянгер, 14
Телефон: (727) 223-3821
E-mail: umarova_59@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2412-9453>

Information about authors:

Ziyat Zh. Abdel, MD, PhD, assoc. professor, head of the laboratory of plague, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: ziyatabdel@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-6818>

Tatiana V. Meka-Mechenko, MD, PhD, DSc, chief researcher of the laboratory of plague, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: tmekamechenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6322-0065>

Aigul A. Abdirassilova, MD, PhD, leading researcher of the department of diagnostic preparations and phages, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: aigul.abdirassilova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-2113>

Raikhan S. Mussagalieva, MD, PhD, assoc. professor, epidemiologist department of express-diagnostics and indication of particularly dangerous infections, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: raikhansafar@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6838-2338>

Elmira Zh. Begimbayeva, head of the laboratory of the republican collection of microorganisms and depository agents of especially dangerous infections, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: ebegimbay@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-5806>

Irina B. Utepova, leading research fellow, department of quality management of laboratory researches, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: utepib@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8088-638X>

Almagul M. Matzhanova, acting head of advisory department-organizational and methodical work, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: a.matganova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7614-6848>

Yessimseit D. Temirbekuly, doctor-microbiologist, division of the advisory-methodical and organizational work, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: yessimseit@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2202-9333>

Bek Z. Abdelyiev, researcher of the department of management of scientific programs, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: abdelbeck@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4184-6227>

Altyn K. Rysbekova, master of public health, the microbiologist of the division of express-diagnostics and indication of particularly dangerous infections, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: rysbekova23@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8684-3425>

Altnay K. Kassenova, doctor-microbiologist department of express-diagnostics and indication of particularly dangerous infections, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: kassenovaaltnai@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5557-2909>

Saule K. Umarova, PhD (Biological Sciences), scientific secretary, M. Aikimbaev National Research Center of Especially Dangerous Infections Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Address: 14 Zhakhanger str., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan
Phone: (727) 223-3821
E-mail: umarova_59@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2412-9453>