

VNTR ЛОКУСЫ КАК ИНДИКАТОРЫ ПРОЛИНЗАВИСИМЫХ ШТАММОВ МИКРОБА ЧУМЫ (*YERSINIA PESTIS*) В ЦЕНТРАЛЬНО-КАВКАЗСКОМ ВЫСОКОГОРНОМ ПРИРОДНОМ ОЧАГЕ ЧУМЫ

В.М. Дубянский¹, А.С. Волынкина¹, А.П. Анисимов²

¹ ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ставрополь, Россия

² ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, п. Оболенск, Московская область, Россия

Резюме. MLVA типирование микроба чумы используют как для поиска сходств и различий между отдельными изолятами при проведении эпидемиологических расследований, так и для клональной кластеризации внутривидовых филогенетических групп для решения вопросов микроэволюции и таксономии. Нельзя исключить, что наиболее вариабельные локусы могут являться индикаторами, позволяющими аппроксимировать уникальные свойства штаммов, циркулирующих в определенных природных очагах чумы. Удобной моделью для проверки этой гипотезы может быть Центрально-Кавказский высокогорный природный очаг чумы, отличающийся гетерогенностью циркулирующих в нем штаммов, в том числе по про- и ауксотрофии по пролину. Целью нашей работы было определение сочетающихся с пролинзависимостью частот аллелей VNTR локусов штаммов возбудителя чумы, определяемых при MLVA-25 типировании в Центрально-Кавказском высокогорном природном очаге чумы. Основной задачей являлось выявление наиболее информативных наборов аллелей VNTR локусов, пригодных для прогнозирования про- и ауксотрофии (pro⁺, pro[–]) по пролину. Было обнаружено, что локусы ms45, ms56, ms46, ms07, ms69, ms62 являются высоковариабельными по частотам аллелей и/или имеют достоверное различие средних частот аллелей VNTR локусов про- и ауксотрофных штаммов микроба чумы. Анализ частот аллелей локуса ms45 показал, что в случае выявления аллелей, содержащих 6 повторов, с вероятностью 0,944 ожидается pro⁺ штамм, при 7 повторах локуса ms45 с вероятностью 0,783 pro[–] штамм, при 9 повторах локуса ms56 с вероятностью 0,933 штамм pro⁺, свыше 18 tandemных повторов локуса ms46 вероятность pro⁺ фенотипа равна 0,818. Проведенная диагностика на pro⁺/pro[–] свойство штаммов с использованием статистических методов показала ошибку 13,33% для pro[–] штамма и 26,67% для pro⁺ штамма. Все штаммы pro⁺, которые имели комплекс из 6 tandemных повторов ms45, 9 повторов ms56 и 29–30 повторов ms46 безошибочно диагностировались с использованием только этих 3 локусов. Таким образом, возможно прогнозировать некоторые свойства штаммов микроба чумы, исходя из значений частот аллелей локусов. С увеличением числа

Адрес для переписки:

Дубянский Владимир Маркович
355035, Россия, г. Ставрополь, ул. Советская, 13–15,
ФКУЗ Ставропольский противочумный институт.
Тел.: 8 (8652) 26-03-12.
E-mail: stavnipchi@mail.ru

Contacts:

Vladimir M. Dubyanskiy
355035, Russian Federation, Stavropol, Sovetskaya, 13–15,
Stavropol Research Anti-Plague Institute.
Phone: +7 (8652) 26-03-12.
E-mail: stavnipchi@mail.ru

Библиографическое описание:

Дубянский В.М., Волынкина А.С., Анисимов А.П. VNTR локусы как индикаторы пролинзависимых штаммов микроба чумы (*Yersinia pestis*) в Центрально-Кавказском высокогорном природном очаге чумы // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 4. С. 735–740. doi: 10.15789/2220-7619-VLA-770

Citation:

Dubyanskiy V.M., Volynkina A.S., Anisimov A.P. VNTR loci as indicators of proline-dependent plague microbe strains (*Yersinia pestis*) in the central caucasian mountain natural plague focus // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 735–740. doi: 10.15789/2220-7619-VLA-770

Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016–2020 гг. «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями» (ДВМ и ВАС). АПА поддержан грантом Минобрнауки России (Соглашение № 075-15-2019-1671 от 31 октября 2019 г.).

MLVA типированных штаммов микроба чумы, выделенных в этом очаге, можно ожидать увеличения возможностей для прогнозирования их свойств по значениям tandemных повторов в локусах, имеющих диагностическую ценность.

Ключевые слова: чума, природный очаг, штамм, VNTR локусы, MLVA, прогнозирование.

VNTR LOCI AS INDICATORS OF PROLINE-DEPENDENT PLAGUE MICROBE STRAINS (*YERSINIA PESTIS*) IN THE CENTRAL CAUCASIAN MOUNTAIN NATURAL PLAGUE FOCUS

Dubyanskiy V.M.^a, Volynkina A.S.^a, Anisimov A.P.^b

^a Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation

^b State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russian Federation

Abstract. *Y. pestis* MLVA typing is used both to seek for similarities and differences between individual isolates upon conducting epidemiological investigations as well as for clonal clustering of intraspecies phylogenetic groups while analyzing microevolution and taxonomy issues. It cannot be ruled out that the most variable loci may be indicators allowing to approximate the unique strain-related properties circulating in certain natural plague foci. The Central Caucasian Highland Natural Plague Focus distinguished by heterogeneity of the circulating strains therein, including proline pro- and auxotrophy, may represent a convenient model for testing this hypothesis. The purpose of our work was to assess the frequencies of the VNTR alleles associated with proline dependence among the *Y. pestis* strain VNTR loci, determined during previous MLVA-25 typing in the Central Caucasian Highland Natural Plague Focus. The main task was to identify the most informative sets of VNTR loci suitable for predicting proline pro- and auxotrophy (pro⁺, pro⁻). It was found that the loci ms45, ms56, ms46, ms07, ms69, ms62 displayed peak variability by allele frequencies and/or exhibited significant differences of mean allele frequencies in the pro⁻ and pro⁺ strains. In particular, it was showed that the alleles of the ms45 locus contained 6 tandem repeats suggesting probability for pro⁺ reaching 0.944, whereas the alleles of the ms45 locus contained 7 tandem repeats with expected probability for pro⁻ reaching 0.783. Moreover, the ms56 and ms46 contained 9 and more than 18 tandem repeats, respectively, thereby pointing at probability for pro⁺ equal to 0.933 and 0.818, respectively. Diagnostics for pro⁺/pro⁻ phenotype by using specific statistical methods demonstrated statistical error 13.33% and 26.67% for the pro⁻ and pro⁺ strains, respectively. All pro⁺ strains bearing a 6 tandem repeat complex from the ms45 locus, 9 tandem repeats derived from the ms56 locus and ms46 locus-derived 29–30 tandem repeats were accurately diagnosed solely based on these 3 loci. Thus, it is possible to predict some properties of *Y. pestis* strains based on determining the allele frequencies. While the number of MLVA typed plague strains isolated in such natural focus has been progressively increased, it may be expected that opportunities for prognosing their properties based on determining locus tandem repeat composition having diagnostic value would be elevated.

Key words: plague, natural focus, strain, VNTR loci, MLVA, prediction.

MLVA типирование штаммов микроба чумы используют как для поиска сходств и различий между отдельными изолятами при проведении эпидемиологических расследований, так и для клональной кластеризации внутривидовых филогенетических групп для решения вопросов микроэволюции и таксономии [3, 5, 6, 7, 8]. Разные VNTR локусы имеют разный уровень вариабельности [2]. Нельзя исключить, что наиболее вариабельные локусы могут являться индикаторами, позволяющими аппроксимировать уникальные свойства штаммов из определенных природных очагов чумы и даже отдельных клональных кластеров, циркулирующих в этих очагах. Удобной моделью для проверки этой гипотезы может быть Центрально-Кавказский высокогорный природный очаг чумы, отличающийся гетерогенностью циркулирующих в нем штаммов, в том числе по про- и ауксотрофии по пролину, предположительно связанной с присутствием в геноме плазмиды pCKF [3, 4].

Целью нашей работы было определение сочетающихся с пролинзависимостью частот аллелей VNTR локусов штаммов возбудителя чумы, определяемых при MLVA-25 типировании в Центрально-Кавказском высокогорном природном очаге чумы.

Основной задачей являлось выявление наиболее информативных наборов аллелей VNTR локусов, пригодных для прогнозирования про- и ауксотрофии (pro⁺, pro⁻) по пролину.

Материалы и методы

В работе были использованы данные о MLVA-25 типировании 62 штаммов *Y. pestis*, изолированных в Центрально-Кавказском высокогорном природном очаге чумы с 1971 по 2004 г. MLVA проводили по 25 VNTR-локусам *Y. pestis*, как описано ранее [7]. Вариабельность частот локусов вычисляли функцией «Описательная статистика» таблиц Microsoft Excel. Для выяв-

ления группы наиболее вариабельных локусов использовали анализ квартилей. Достоверность различий между средними значениями частот локусов определяли по методу U Манна–Вилкоксона–Уитни, а уровень информативности вычисляли с помощью формулы Кульбака [1]. Для расчета информативности локусов штаммы pro+ обозначали как «1», а штаммы pro– как «0». Частота tandemных повторов локусов делилась на шесть диапазонов [1]. Порядок диагностики с использованием информативности Кульбака и непрерывной последовательной статистической процедуры распознавания подробно описан в монографиях Е.В. Гублера [1] и М.А. Дубянского с соавт. [2].

Результаты

Вариабельность частот аллелей локусов представлена в таблице 1.

Из анализа исключили локусы, имеющие нулевой минимум частоты, так как другие частоты при этом не менялись. В конечном итоге для дальнейших исследований использовали значения величин аллелей локусов ms04, ms06, ms07, ms45, ms46, ms54, ms56, ms62, ms69, ms70, ms74.

Выборка содержит 47 штаммов pro– и 15 штаммов pro+. Первоначальное выявление наборов аллелей VNTR локусов, информативных относительно pro+, pro– штаммов микроба чумы мы проводили, сравнивая средние частоты аллелей протрофных и ауксотрофных штаммов (табл. 2).

Согласно квартильному анализу, наиболее вариабельные локусы (имеющие значения интервала выше 3 квартиля) — ms46 и ms62.

Аллели VNTR локусов ms54 и ms74 мы исключили из дальнейшего анализа, так как они не имеют достоверных различий средних значений частот VNTR локусов относительно pro- и ауксотрофных штаммов *Y. pestis* и не являются высоковариабельными. Локус ms62 интересен для анализа, так как имеет высокую вариабельность.

Используя метод, описанный у Е.В. Гублера [1], мы ранжировали локусы в порядке их информативности от большей к меньшей для pro+

Таблица 1. Вариабельность частот аллелей VNTR локусов штаммов *Yersinia pestis* из Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы

Table 1. Variability of *Yersinia pestis* VNTR allele prevalence in the Central Caucasus Mountain Natural Plague Focus

Наименование локуса Locus name	Интервал частот Allele range	Минимум частот Min allele frequency	Максимум частот Max allele frequency
ms01	0	7	7
ms04	1	5	6
ms05	0	10	10
ms06	2	2	4
ms07	2	8	10
ms09LowRes	0	24	24
ms15	0	10	10
ms20	0	8	8
ms21	9	0	9
ms35	0	9	9
ms38	0	6	6
ms40	8	0	8
ms41	0	5	5
ms44	8	0	8
ms45	1	6	7
ms46	24	6	30
ms51	0	2	2
ms54	2	7	9
ms56	2	7	9
ms62	8	8	16
ms69	3	5	8
ms70	11	0	11
ms71	5	0	5
ms73	0	5	5
ms74	2	6	8

и pro– штаммов. В этом порядке приводим распределение частот аллелей для pro+, pro– штаммов, которое показало следующее.

Локус ms45 у pro+ штаммов имеет 6 tandemных повторов у 11 штаммов (73,33%) из 15. Только 2 штамма pro– (4,25%) имеют 7 tandemных повторов в этом локусе.

Таблица 2. Достоверность различий средних значений частот аллелей VNTR локусов

Table 2. Significant differences between mean VNTR allele frequencies

Аллели Allele	ms04	ms06	ms07	ms45	ms46	ms54	ms56	ms62	ms69	ms74
Mean pro+	6,00	3,00	8,40	6,27	17,67	7,27	8,2	12,33	5,27	8,00
Mean pro–	5,62	3,34	8,96	6,96	9,21	7,10	7,34	12,70	6,00	7,85
U	0,05	0,01	0,01	-0,01	0,01	–	-0,02	–	-0,01	–

Примечание. Знак «–» означает отсутствие достоверных различий.

Note. Sign “–” denotes lack of significant differences.

Таблица 3. Данные для диагностики принадлежности штаммов *Yersinia pestis* к pro+ или к pro-Table 3. pro+/pre- *Yersinia pestis* prevalence

Диапазоны частот тандемных повторов Range of tandem repeat frequencies		Диагностический коэффициент Diagnostic ratio	Информативность Informativity	Сумма информативностей локуса Overall locus informativity
от/from	до/to			
Локус ms45/ms45 locus				
5,66	5,82	12,36369	0,42703	
5,83	5,99	12,36369	0,854059	
6	6,17	12,36369	1,708119	
6,18	6,35	12,36369	0,854059	
6,36	6,53	12,36369	0,42703	
6,54	6,71	-5,55146	0,191742	
6,72	6,89	-5,55146	0,383484	
6,9	7,07	-5,55146	0,766968	
7,08	7,25	-5,55146	0,383484	
7,26	7,43	-5,55146	0,191742	6,187716
Локус ms56/ms56 locus				
6,34	6,66	-2,44356	0,036913	
6,67	6,99	-2,44356	0,073827	
7	7,33	-2,82145	0,206506	
7,34	7,67	-3,79055	0,211303	
7,68	8,01	-6,34327	0,419736	
8,02	8,35	0,352758	0,000826	
8,36	8,69	5,471591	0,235162	
8,7	9,03	11,49219	1,281257	
9,04	9,37	11,49219	0,640629	
9,38	9,71	11,49219	0,320314	3,426472
Локус ms46/ms46 locus				
-2	1,99	-4,20447	0,091544	
2	5,99	-4,87394	0,269277	
6	10	-3,93295	0,386322	
10,01	14,01	-2,30992	0,11353	
14,02	18,02	1,949766	0,070523	
18,03	22,03	7,690079	0,638113	
22,04	26,04	9,061811	0,476227	
26,05	30,05	8,317987	0,307353	
30,06	34,06	6,209453	0,062975	
34,07	38,07	7,970366	0,044657	2,460521
Локус ms07/ms07 locus				
7,34	7,66	8,481891	0,218364	
7,67	7,99	8,481891	0,436727	
8	8,33	3,63381	0,288385	
8,34	8,67	0,188853	0,000804	
8,68	9,01	-2,10789	0,144861	
9,02	9,35	-3,49091	0,172317	
9,36	9,69	-3,79055	0,105651	
9,7	10,03	0	0	
10,04	10,37	0	0	
10,38	10,71	0	0	1,36711
Локус ms69/ms69 locus				
4	4,49	12,36369	0,42703	
4,5	4,99	2,297387	0,081793	
5	5,5	2,297387	0,163587	
5,51	6,01	-1,79482	0,116345	
6,02	6,52	-1,79482	0,058173	
6,53	7,03	-5,55146	0,191742	
7,04	7,54	0	0	
7,55	8,05	0	0	
8,06	8,56	0	0	
8,57	9,07	0	0	1,03867

Диапазоны частот тандемных повторов Range of tandem repeat frequencies		Диагностический коэффициент Diagnostic ratio	Информативность Informativity	Сумма информативностей локуса Overall locus informativity
от/from	до/to			
Локус ms62/ms62 locus				
5,34	6,66	0	0	
6,67	7,99	-2,02963	0,008061	
8	9,33	-0,8123	0,005012	
9,34	10,67	2,504939	0,091492	
10,68	12,01	1,463713	0,053047	
12,02	13,35	1,74292	0,07874	
13,36	14,69	-1,54902	0,046471	
14,7	16,03	-3,07699	0,116314	
16,04	17,37	-7,08113	0,193852	
17,38	18,71	-5,03993	0,036817	0,629806

В исследуемой выборке нам ни разу не попались штаммы pro+ с 8 тандемными повторами локуса ms56, но они были среди pro- штаммов (25,53%). В свою очередь, у 9 pro+ штаммов (60%) присутствовало 9 тандемных повторов, а у pro- — только у 2 (4,26%). У обоих разновидностей штаммов часто встречается по 7 тандемных повторов (у 40% pro+ и 70,2% pro-).

Локус ms46 имеет высокую вариабельность частот аллелей. Для pro+ штаммов характерна группа частот аллелей 20, 21, 29 и 30 (всего 7 штаммов или 46,67% от всех pro+ штаммов). При этом в выборке нет ни одного pro- штамма с этими частотами аллелей. В то же время 11 (23,4%) pro- штаммов имеют частоты аллелей 11, 12, 13, и нет ни одного штамма pro+ с этими частотами.

Распределение частот у локусов ms07, ms69, ms62 не имеет ярко выраженных особенностей по отношению к pro+ или pro- штаммам.

Обсуждение

Анализ частот аллелей локуса ms45, проведенный по Е.В. Гублеру [1], показал, что в случае выявления аллелей, содержащих 6 повторов, в 94,44% случаев ожидается pro+. Если же штамм имеет 7 повторов локуса ms45, то он может оказаться pro- в 78,26%.

В случае если у локуса ms56 обнаруживали 9 тандемных повторов, то с вероятностью 0,933 это был штамм pro+.

У локуса ms46 при обнаружении числа тандемных повторов свыше 18 вероятность pro+ фенотипа равна 0,818.

Число повторов у локусов ms07, ms69, ms62 не имеет высокой диагностической ценности.

Наличие выраженных групп частот аллелей локусов, относящихся к pro+ или pro- штаммам, позволяет проводить диагностику этого свойства с использованием неоднородной последовательной процедуры распознавания [1, 2]. Мы провели тестовую диагностику для всех 15 pro+ штаммов, которые имелись у нас, и 15 pro-

штаммов (табл. 3). Неверно диагностировано два pro- штамма (как pro+) — ошибка составила 13,33% — и четыре pro+ штамма (как pro-) — ошибка составила 26,67%.

Все штаммы pro+, которые имели комплекс из 6 тандемных повторов ms45, 9 повторов ms56 и 29–30 повторов ms46 безошибочно диагностировались с использованием только этих 3 локусов. В используемой базе данных этот комплекс локусов и тандемных повторов уникален для pro+ штаммов.

Ранее аналогичный подход — определение набора VNTR локусов, позволяющих строить филограммы штаммов *Y. pestis*, полностью соответствующие «золотому стандарту» эволюционных деревьев, SNP-дендрограммам, — был успешно продемонстрирован нашими китайскими коллегами [6], отобравшими для этих целей 26 из 88 исследованных VNTR локусов.

Заключение

Несмотря на относительно небольшую выборку MLVA типированных штаммов микроба чумы из Центрально-Кавказского высокогорного природного очага, удалось выявить аллели-индикаторы (и их группы) ауксотрофности или протрофности по отношению к пролину. На этом примере мы продемонстрировали, что имеется возможность прогнозировать некоторые свойства штаммов микроба чумы, исходя из значений частот аллелей локусов. Пока ошибка прогноза довольно велика, хотя нами выявлен комплекс тандемных повторов в некоторых локусах, которые уникальны для pro+ штаммов. Следовательно, с увеличением числа MLVA типированных штаммов микроба чумы, выделенных в этом очаге, с определением их ауксотрофности или протрофности по отношению к пролину можно ожидать увеличения возможностей для прогнозирования их свойств по значениям тандемных повторов в локусах, имеющих диагностическую ценность.

Благодарности

Авторы благодарят Кузнецову И.В., врача-бактериолога лаборатории биохимии ФКУЗ Ставро-

ропольский противочумный институт Роспотребнадзора, за возможность воспользоваться базой данных свойств микроба чумы Центрально-Кавказского высокогорного природного очага.

Список литературы/References

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 296 с. [Gubler E.V. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. *Leningrad: Medicine*, 1978. 296 p. (In Russ.)]
2. Дубянский М.А., Кенжебаев А., Степанов В.М., Асенов Г.А., Дубянская Л.Д. Прогнозирование эпизоотической активности чумы в Приарале и Кызылкумах. Нукус: Каракалпакстан, 1992. 240 с. [Dubyansky M.A., Kenzhebaev A., Stepanov V.M., Asenov G.A., Dubyanskaya L.D. Prediction of plague epizootic activity in the Aral Sea region and Kyzyl Kum. *Nukus: Karakalpakstan*, 1992. 240 p. (In Russ.)]
3. Евченко Ю.М., Ефременко Д.В., Кузнецова И.В., Мезенцев В.М., Белявцева Л.И., Платонов М.Е., Евсеева В.В., Дентовская С.В., Анисимов А.П., Куличенко А.Н. Изучение генетического разнообразия штаммов *Yersinia pestis* из Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы // Проблемы особо опасных инфекций. 2013. № 4. С. 51–55. [Evchenko Yu.M., Efremenko D.V., Kuznetsova I.V., Mezentsev V.M., Belyavtseva L.I., Platonov M.E., Evseeva V.V., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P., Kulichenko A.N. Studies of genetic diversity of *Yersinia pestis* strains isolated in Central-Caucasian high-mountain natural plague focus. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2013, no. 4, pp. 51–55. (In Russ.)]
4. Проценко С.Л., Сердюкова Т.В., Розанова Г.Н. Выявление новой плазмиды у пролинзависимых штаммов возбудителя чумы из Центрально-Кавказского природного очага и гетерогенность циркулирующих в нем штаммов по плазмидному составу. В кн.: Особо опасные инфекции на Кавказе. Ставрополь, 1987. 411 с. [Protsenko S.L., Serdyukova T.V., Rozanova G.N. Identification of a new plasmid in proline-dependent strains of the plague pathogen from the Central Caucasian Natural Focus and the heterogeneity of the strains circulating in it in terms of plasmid composition. In: *Particularly dangerous infections in the Caucasus. Stavropol*, 1987. 411 p. (In Russ.)]
5. Klevytska A.M., Price L.B., Schupp J.M., Worsham P.L., Wong J., Keim P. Identification and characterization of variable-number tandem repeats in the *Yersinia pestis* genome. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, vol. 39, no. 9, pp. 3179–3185.
6. Li Y., Cui Y., Cui B., Yan Y., Yang X., Wang H., Qi Z., Zhang Q., Xiao X., Guo Z., Ma C., Wang J., Song Y., Yang R. Features of variable number of tandem repeats in *Yersinia pestis* and the development of a hierarchical genotyping scheme. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 6: e66567. doi: 10.1371/journal.pone.0066567
7. Li Y., Cui Y., Hauck Y., Platonov M.E., Dai E., Song Y., Guo Z., Pourcel C., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P., Yang R., Vergnaud G. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 6: e6000. doi: 10.1371/journal.pone.0006000
8. Lowell J.L., Zhansarina A., Yockey B., Meka-Mechenko T., Stybayeva G., Atshabar B., Nekrassova L., Tashmetov R., Kenghebaeva K., Chu M.C., Kosoy M., Antolin M.F., Gage K.L. Phenotypic and molecular characterizations of *Yersinia pestis* isolates from Kazakhstan and adjacent regions. *Microbiology*, 2007, vol. 153, iss. 1, pp. 169–177.

Авторы:

Дубянский В.М., д.б.н., зав. отделом эпидемиологического мониторинга и прогнозирования ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ставрополь, Россия;

Волынкина А.С., научный сотрудник лаборатории природно-очаговых инфекций ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ставрополь, Россия;

Анисимов А.П., д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, п. Оболensk, Московская область, Россия.

Authors:

Dubyanskiy V.M., PhD, MD (Biology), Head of Department of Epizootic Monitoring and Forecasting, Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation;

Volynkina A.S., Researcher of Laboratory of Natural Focal Infections, Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation;

Anisimov A.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Science, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 29.10.2018
Принята к печати 11.05.2020

Received 29.10.2018
Accepted 11.05.2020