

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-75-85

УДК 616.98:579.842.23

Г.А. Ерошенко¹, Е.Г. Оглодин¹, А.Н. Балькова¹, Я.М. Краснов¹, Е.А. Нарышкина¹, Т.З. Аязбаев²,
Н.В. Попов¹, В.В. Кутырев¹**РЕКОНСТРУКЦИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ *YERSINIA PESTIS* СРЕДНЕВЕКОВОГО БИОВАРА В ВОСТОЧНОМ ПРИКАСПИИ В XX ВЕКЕ ПО ДАННЫМ ПОЛНОГЕНОМНОГО SNP-АНАЛИЗА**¹ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;²Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М. Айкимбаева, Алматы, Республика Казахстан

Комплексный анализ накопленных эпидемиологических и эпизоотологических данных в сочетании с результатами филогенетического анализа штаммов *Yersinia pestis* создает основу для установления закономерностей пространственно-временного распространения возбудителя чумы и открывает перспективу долгосрочного прогнозирования активизации природных очагов чумы. Ранее нами была проведена реконструкция направленного распространения *Y. pestis* средневекового биовара в очагах чумы Северного и Северо-Западного Прикаспия в XX – начале XXI в. **Цель** данной работы – выявление закономерностей циркуляции *Y. pestis* средневекового биовара в четырех природных очагах чумы, расположенных в Восточном Прикаспии. **Материалы и методы.** Проведено комплексное исследование фенотипических и генетических свойств 16 штаммов *Y. pestis*, выделенных в Устьюртском, Мангышлакском, Каракумском и Копетдагском автономных пустынных очагах чумы в 1926–1985 гг. Выполнено их сравнение со штаммами из других природных очагов чумы Восточной Европы и Центральной Азии, полученных в 1917–2003 гг. Проведено полногеномное секвенирование 12 из этих штаммов. В филогенетический анализ включены геномы еще 19 штаммов *Y. pestis*, секвенированные нами ранее. На основе выявленных в коровом геноме 1717 полиморфных нуклеотидов (SNPs) построена дендрограмма родственных связей исследуемых штаммов. **Результаты и обсуждение.** Определена принадлежность всех 16 штаммов *Y. pestis* из Устьюртского, Мангышлакского, Копетдагского и Каракумского пустынных очагов к ветви 2.MED1 средневекового биовара. Все изученные штаммы из первых трех очагов и большинство штаммов из Каракумского очага вошли в каспийскую ветвь 2.MED1, а три штамма из Каракумского пустынного очага – в центральноазиатскую. Определены несколько волн распространения штаммов филогенетической ветви 2.MED1 *Y. pestis* средневекового биовара в Восточном Прикаспии в XX в.

Ключевые слова: чума, штаммы, филогения, природные очаги.

Корреспондирующий автор: Ерошенко Галина Александровна, e-mail: geroshenko@yandex.ru.

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Оглодин Е.Г., Балькова А.Н., Краснов Я.М., Нарышкина Е.А., Аязбаев Т.З., Попов Н.В., Кутырев В.В. Реконструкция пространственной циркуляции *Yersinia pestis* средневекового биовара в Восточном Прикаспии в XX веке по данным полногеномного SNP-анализа. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2022; 2:75–85. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-75-85

Поступила 14.02.2022. Принята к публ. 21.02.2022.

Г.А. Eroshenko¹, E.G. Oglochin¹, A.N. Balykova¹, Ya.M. Krasnov¹, E.A. Naryshkina¹, T.Z. Ayazbaev²,
N.V. Popov¹, V.V. Kutyrev¹**Tracing the Spatial Circulation of *Yersinia pestis* of Medieval Biovar in the Eastern Caspian Sea Region in the 20th Century Based on Genome-Wide SNP Analysis**¹Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;²National Scientific Center for Particularly Dangerous Infections named after M. Aikimbaev, Almaty, Republic of Kazakhstan

Abstract. A comprehensive analysis of the accumulated epidemiological and epizootiological data in combination with results from phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* strains creates the basis for establishing patterns of spatial-temporal distribution of the plague pathogen and opens up the prospect of long-term forecasting of natural plague foci activation. Previously, we traced the distribution pathways of *Y. pestis*, medieval biovar, in the plague foci of the Northern and Northwestern Caspian Sea regions in the 20th and early 21st centuries. **The purpose** of this work was to identify the regularities of circulation of *Y. pestis*, medieval biovar, in four natural plague foci located in the Eastern Caspian Sea region. **Materials and methods.** A complex study of the phenotypic and genetic properties of 16 *Y. pestis* strains isolated in the Ustyurt, Mangyshlak, Karakum and Kopetdag autonomous desert plague foci in 1926–1985 was carried out. They were compared with strains from other natural plague foci in Eastern Europe and Central Asia obtained in 1917–2003. Whole-genome sequencing of 12 of those strains was performed. Phylogenetic analysis included the genomes of other 19 *Y. pestis* strains that we had sequenced earlier. Based on the 1717 polymorphic nucleotides (SNPs) identified in the core genome, a dendrogram of the relations of the studied strains was constructed. **Results and discussion.** All 16 *Y. pestis* strains from the Ustyurt, Mangyshlak, Kopetdag, and Karakum desert foci belong to the 2.MED1 branch of the medieval biovar. All investigated strains from the first three foci and most of the strains from the Karakum focus are in the Caspian 2.MED1 branch, and three strains from the Karakum desert focus are included in the Central Asian one. We have revealed several waves of dissemination of the strains under the 2.MED1 phylogenetic branch of *Y. pestis* of the medieval biovar in the Eastern Caspian Sea region in the 20th century.

Key words: plague, strains, phylogeny, natural foci.

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

Corresponding author: Galina A. Eroshenko, e-mail: geroshenko@yandex.ru.

Citation: Eroshenko G.A., Oglochin E.G., Balykova A.N., Krasnov Ya.M., Naryshkina E.A., Ayazbaev T.Z., Popov N.V., Kutuyrev V.V. Tracing the Spatial Circulation of *Yersinia pestis* of Medieval Biovar in the Eastern Caspian Sea Region in the 20th Century Based on Genome-Wide SNP Analysis. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 2:75–85. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-75-85

Received 14.02.2022. Accepted 21.02.2022.

Eroshenko G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>
Oglochin E.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2955-3034>
Balykova A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3766-7979>
Krasnov Ya.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-2394>

Naryshkina E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9190-099X>
Popov N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-9261>
Kutuyrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

В Восточном Прикаспии, на территории Прикаспийской и Туранской низменностей, в границах Центрально-Азиатского пустынного природного очага чумы песчаночьевого типа расположены Устюртский, Мангышлакский, Каракумский и Копетдагский автономные очаги. Основным носителем чумы в этих очагах Восточного Прикаспия является большая песчанка *Rhombomys opimus*. В Копетдагском очаге наряду с *R. opimus* большое эпизоотологическое значение имеет краснохвостая песчанка *Meriones erythrorurus*. Основные переносчики – блохи рода *Xenopsylla*, в частности *X. skrjabini*, *X. hirtipes*, *X. gerbilli*, *X. conformis*, *X. nuttallii* и другие виды блох [1]. Исторически наиболее ранние вспышки чумы на этих территориях были зарегистрированы в южной части Каракумского очага в 1912 г. (аул Чайрук Марыйской области, заболело и умерло 54 человека) и в западной части этого очага в 1953 г. (Красноводская область, множественные случаи чумы), в Мангышлакском очаге в 1926 г. (Гурьевская область, заболел и умер 41 человек), в Копетдагском очаге в 1949 г. (Красноводская область, 14 заболело, 12 умерло) [2]. В последующем случаи заболевания чумой неоднократно регистрировали в Устюртском (в 1975 г. в Гурьевской области, в 1999 г. в Актюбинской области), в Мангышлакском (1927, 1948, 1964, 1973, 1974, 2003 гг.) и Каракумском (1953–1954 гг., 1965–1966 гг.) очагах. Эпизоотии на грызунах впервые выявлены в Устюртском и Мангышлакском очагах в 1926 г., в Каракумском очаге – в 1949 г., в Копетдагском очаге – в 1955 г.

На территории этих четырех очагов распространен возбудитель *Yersinia pestis* основного подвида средневекового биовара. Штаммы средневекового биовара высоковирулентны и эпидемически значимы. По генетической номенклатуре ветвей штаммы средневекового биовара обозначаются как 2.MED [3–6]. Эта филогенетическая линия относительно недавно отделилась от родственной линии античного биовара 2.ANT с дальнейшей последовательной дивергенцией ветвей средневекового биовара: 2.MED0 (Россия, Центрально-Кавказский высокогорный очаг чумы), 2.MED2 и 2.MED3 (Китай) и 2.MED1 (преимущественно очаги Кавказа, Прикаспия, Казахстана и Средней Азии). Установлено, что линия 2.MED имела самую высокую скорость распространения по сравнению с другими линиями *Y. pestis*, которая превышала даже скорость распространения восточного биовара, вызвавшего третью пандемию чумы [7].

В первой половине XX в. штаммы средневекового биовара вызвали вспышки чумы с высокими показателями летальности в Северном Прикаспии на территории России и Казахстана. Установлено, что популяция *Y. pestis* средневекового биовара из очагов Северного Прикаспия относится к ветви 2.MED1. Ранее дивергировала ветвь средневекового биовара 2.MED4, штаммы которой также выделялись в Северном Прикаспии в первой половине XX в. Штаммы обеих ветвей – 2.MED1 и 2.MED4 – были этиологическими агентами вспышек в Северном Прикаспии в этот период [8]. В структуре 2.MED1, в свою очередь, выявлено две ветви: каспийская и центральноазиатская. Штаммы первой подветви распространены в очагах Прикаспия и Кавказа, второй – в очагах Центральной Азии и Китая [9].

При проведении филогенетического анализа по данным полногеномного секвенирования были установлены пространственно-временные закономерности циркуляции *Y. pestis* в очагах Северного Прикаспия [10]. Показано, что популяция 2.MED1 из Северного Прикаспия в первой половине XX в. существенно расширила свой ареал в восточном направлении вдоль северной границы подзоны пустынь, что предположительно было вызвано изменением климатических условий, связанным с подъемом уровня Каспийского моря [11]. Это привело к заселению к середине прошлого века территорий на севере полноводного на тот момент Аральского моря с образованием устойчивых очагов чумы и проявлением заболеваемости у людей. В очагах Северного Прикаспия, напротив, в середине XX в., в период резкого понижения уровня Каспийского моря и возрастания аридности климата, наступил длительный межэпизоотический период, во время которого отсутствовала эпизоотическая и эпидемическая активность на этой территории. В начале второй половины прошлого века на фоне нового повышения уровня Каспийского моря очаги Северного Прикаспия были повторно заселены сохранившимися в Северном Приаралье штаммами 2.MED1. Таким образом, на основе анализа филогенетических данных была показана связь эпизоотических/эпидемических проявлений чумы в Северном Прикаспии с циклическими изменениями климата в северной подзоне пустынь Средней Азии и Казахстана. Флуктуации уровня Каспийского моря в XIX – начале XXI в. и их влияние на экосистему приграничных территорий описаны в многочислен-

ных публикациях отечественных и зарубежных исследователей [12–15].

Пространственные особенности циркуляции чумы в Восточном Прикаспии с учетом свойств распространенных здесь штаммов *Y. pestis* до сих пор не исследовались, отсутствуют публикации по их популяционной структуре. Отсутствуют также данные по оценке влияния флуктуаций уровня Каспийского моря на эпизоотическую и эпидемическую активность этих очагов, что важно для выяснения пространственно-временных закономерностей циркуляции возбудителя чумы в зависимости от тенденций изменения климата в Прикаспийской и Туранской низменностях. Выполненный нами филогенетический анализ на основе полногеномного секвенирования позволил провести реконструкцию распространения популяции 2.MED1 в природных очагах чумы, расположенных к востоку от Каспийского моря, в XX в.

Материалы и методы

Штаммы *Y. pestis*. Исследованы штаммы *Y. pestis*, выделенные в природных очагах Восточного Прикаспия и других очагах Восточной Европы и Центральной Азии от носителей и переносчиков,

а также от человека (табл. 1). Штаммы *Y. pestis* получены из Государственной коллекции патогенных бактерий РосНИПЧИ «Микроб» (Саратов, Россия). Культивирование штаммов и анализ их биохимических свойств проводили в соответствии со стандартными методами лабораторной диагностики [16].

Полногеномное секвенирование, идентификация SNPs, построение дендрограмм. Полногеномное секвенирование выполняли с помощью Ion S5 XL System (Thermo Fischer Scientific) в соответствии с инструкцией производителя. Для приготовления библиотек образцов использовали наборы Ion Xpress™ Plus Fragment Library Kit и Ion Xpress™ Barcode Adapter 1-16 Kit. Обработку данных и сборку последовательностей сырых ридов *de novo* проводили с помощью Ion Torrent Suite software package 5.12 и Newbler gsAssembler 2.6. Секвенированные риды объединяли в контиги со средним покрытием на геном 98,56 % (50 × глубина прочтения). Средний размер собранного генома составил 4,55 м.п.н. Коровые SNPs выявляли путем выравнивания контигов штаммов *Y. pestis* на геноме CO92 с помощью программы Wombac 2.0, затем удаляли 28 гомоплазий SNPs. Полученный набор из 1717 SNPs содержал только коровую область генома. Дендрограмму строили ме-

Таблица 1 / Table 1

Использованные в работе штаммы *Y. pestis*
Y. pestis strains used in the work

Штамм Strain	Природный очаг, место выделения Natural focus, site of isolation	Год выделения, источник Year of isolation, source	Филогенетическая ветвь, номер депонирования Phylogenetic branch, depository access number
1	2	3	4
C-627	Центрально-Кавказский высокогорный, Кабардино-Балкарская АССР, Малкинский р-н, Малкинское ущелье Central-Caucasian high-mountain, Kabardino-Balkarian ASSR, Malkinsk District, Malkinsk Gorge	1986, <i>Spermophilus musicus</i>	2.MED0, MBSI00000000
C-791	Дагестанский равнинно-предгорный, Республика Дагестан, Бабаюртовский р-н Dagestan plain-piedmont, Republic of Dagestan, Babayurt District	2003, <i>S. pygmaeus</i>	2.MED1, LQAU00000000
27	Прикаспийский Северо-Западный степной, Ростовская обл., Заветнинский р-н Precaspian Northwestern steppe, Rostov Region, Zavetninsky District	1924, суслик 1924, souslik	2.MED4, JABTYQ010000001
M-978	Прикаспийский Северо-Западный степной, Калмыцкая АССР, Юстинский р-н, Черные Земли Precaspian Northwestern steppe, Kalmyk ASSR, Yustinsky District, Black Lands	1990, <i>S. pygmaeus</i>	2.MED1, LPXT00000000
165	Волго-Уральский степной, Уральская обл., Кзыл-Кугинский р-н Volga-Ural steppe, Ural Region, Kzyl-Kuginsky District	1932, человек 1932, patient	2.MED1, JABTYT010000001
M-1484	Волго-Уральский степной, точка Болтай (Калмыковское противочумное отделение) Volga-Ural steppe, Boltai (Kalmykovsk plague control division)	1992, <i>S. pygmaeus</i>	2.MED1, LQAV00000000
4	Волго-Уральский песчаный, Западный Казахстан, левый берег р. Волги, урочище Марселеу Volga-Ural sandy, Western Kazakhstan, left bank of the river Volga, Marseleu tract	1917, верблюд 1917, camel	2.MED4, JABTYP010000001
7(40)	Волго-Уральский песчаный, Западный Казахстан, Букеевская губерния, урочище Каныш-Чагал Volga-Ural sandy, Western Kazakhstan, Bukееvskaya Governorate, Kanysh-Chagal tract	1922, труп человека 1922, corpse	2.MED1, JAAIKX010000001
M-1773	Волго-Уральский песчаный, Красноярский р-н Volga-Ural sandy, Krasnoyarsk District	2002, <i>Meriones meridianus</i>	2.MED1, LYMG00000000

Окончание табл. 1 / Ending of table 1

1	2	3	4
91(134)	Устыуртский пустынный, Западный Казахстан, Адаевская обл., Мангышлакский уезд, плато Усть-Урт Ustyurt desert, Western Kazakhstan, Adaevsk Region, Mangyshlak county, Ust-Urt Plateau	1926, <i>Rhombomys opimus</i>	2.MED1
85	Устыуртский песчаный, Западный Казахстан, Адаевская обл., Мангышлакский уезд Ustyurt desert, Western Kazakhstan, Adaevsk Region, Mangyshlak county	1927, верблюд 1927, camel	2.MED1
452	Устыуртский пустынный, Казахская ССР, 31 км на северо-восток от п. Сам Ustyurt desert, Kazakh SSR, 31 km towards north-east of Sam settlement	1962, <i>R. opimus</i>	2.MED1
M-549	Устыуртский пустынный, Туркменская ССР, Красноводская обл., 3 км на северо-восток от г. Красноводска Ustyurt desert, Turkmen SSR, Krasnovodsk Region, 3 km towards north-east of Krasnovodsk city	1975, <i>R. opimus</i>	2.MED1, LQBA0000000
580	Северо-Приаральский пустынный, Казахская ССР, Кызыл-Ординская обл., Аральский р-н, остров Буйиркум North-Aral desert, Kazakh SSR, Kyzyl-Ordinsk Region, Aral District, Buyirkum Island	1945, человек 1945, patient	2.MED1, JABUHZ010000001
381	Мангышлакский пустынный, урочище Жалпак-Турт-Куль Mangyshlak desert, Zhalspak-Turt-Kul' tract	1967, <i>R. opimus</i>	2.MED1
173	Мангышлакский пустынный, вблизи колхоза Айзискайкудук Mangyshlak desert, nearby Ayzyskaykuduk collective farm	1978, <i>R. opimus</i>	2.MED1, LQAZ000000000
615	Приаральско-Каракумский пустынный, Казахская ССР, Кызыл-Ординская обл., Ак-Басты Aral-Karakum desert, Kazakh SSR, Kyzyl-Ordinsk Region, Ak-Basty	1945, <i>R. opimus</i>	2.MED1, WUCL01000001
693	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, Кизил-Арватский р-н Karakum desert, Turkmen SSR, Kizil-Arvatsky District	1949, человек 1949, patient	2.MED1, JABWHN010000001
868	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, Ак-Кую Karakum desert, Turkmen SSR, Ak-Kuyu	1953, человек 1953, patient	2.MED1
153	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, котловина Кырк-Илак, 7 км на юго-запад от Кизил-Куша Karakum desert, Turkmen SSR, Kyrk-Ilak basin, 7 km towards south-west of Kizil-Kush	1964, песчанка 1964, gerbil	2.MED1, JABWHI010000001
M-556	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, Ташаузская обл., Тахтинский р-н Karakum desert, Turkmen SSR, Tashauz Region, Takhtinsky District	1965, человек 1965, patient	2.MED1
M-557	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, Ашхабадский р-н, колодец Карадомок-Кую Karakum desert, Turkmen SSR, Ashkhabad District, Karadomok-Kuyu well	1968, человек 1968, patient	2.MED1
650	Каракумский пустынный, Узбекская ССР, Чиплийский р-н, левый берег р. Сыр-Дарья Karakum desert, Uzbek SSR, Chipliysky District, left bank of the river Syr-Darya	1968, <i>Ceratophyllus laeviceps</i> 1968, <i>Ceratophyllus laeviceps</i>	2.MED1
M-525	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, Ашхабадская обл., Каахкинский р-н, Коп-Кую Karakum desert, Turkmen SSR, Ashkhabad Region, Kaakhkinsky District, Kop-Kuyu	1970, <i>R. opinus</i>	2.MED1, JABWHG010000001
KM816	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, Красноводская обл., Красноводский р-н Karakum desert, Turkmen SSR, Krasnovodsk Region, Krasnovodsk District	1985, <i>R. opimus</i>	2.MED1, LPXU000000000
M-1299	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, Красноводская обл., Красноводский р-н, р-н Кумсебшен Karakum desert, Turkmen SSR, Krasnovodsk Region, Krasnovodsk District, Kumsebshen	1984, <i>R. opimus</i>	2.MED1
M-519	Копетдагский пустынный, Туркменская ССР, Кизыл-Атрекский р-н, водохранилище Хау Гуч Kopetdag desert, Turkmen SSR, Kizyl-Atrek District, Khau Guch water reservoir	1967, <i>R. opimus</i>	2.MED1, LQAX000000000
20	Кызылкумский пустынный, Туркестан, урочище Ак Камыш Kyzylkum desert, Turkestan, Ak Kamysh tract	1924, человек 1924, patient	2.MED1
A-1825	Кызылкумский пустынный, Узбекская ССР Kyzylkum desert, Uzbek SSR	1983, <i>R. opimus</i>	2.MED1, LYCM0000000
505	Прибалхашский пустынный, Казахская ССР, Алма-Атинская обл., Джаркентский р-н, совхоз Айдарлы Balkhash desert, Kazakh SSR, Almaty Region, Dzarkentsky District, Aidarly collective farm	1939, <i>R. opimus</i>	2.MED1
40	Прибалхашский пустынный, Казахская ССР, Талды-Курганское противочумное отделение Balkhash desert, Kazakh SSR, Taldy-Kurgansk plague control division	1961, <i>R. opinus</i>	2.MED1

тодом Maximum Likelihood с применением программы PhyML 3.1, модели НКУ85 с использованием 500 бутстреп-реплик.

Результаты и обсуждение

В этой работе исследован 31 штамм *Y. pestis*, выделенный в 1917–2003 гг. в 13 очагах чумы в Восточной Европе и Средней Азии, включая 16 штаммов из четырех очагов, расположенных в Восточном Прикаспии, в том числе из Устьуртского (4 штамма), Мангышлакского (2), Каракумского (9), Копетдагского (1) пустынных очагов. Для сравнения использованы также штаммы из близрасположенных очагов: Прикаспийского Северо-Западного степного (2 штамма), Волго-Уральского степного (2), Волго-Уральского песчаного (3), Северо-Приаральского пустынного (1), Приаральско-Каракумского пустынного (1), Кызылкумского пустынного (2) и Прибалхашского пустынного (2) очагов, а также из Центрально-Кавказского высокогорного (1) и Дагестанского равнинно-предгорного (1) очагов.

Штаммы получены от большой песчанки *R. opimus* (14 штаммов), полуденной песчанки *M. meridianus* (1), малого суслика *Spermophilus pygmaeus* (4), горного суслика *S. musicus* (1), верблюда (2), блох большой песчанки (1) и от человека (8). Анализ биохимических свойств был проведен для каждого штамма из 31, а полногеномное секвенирование – для 12 штаммов. Другие 19 штаммов были секвенированы ранее. Номера их депонирования в базе данных NCBI GenBank приведены в табл. 1. При построении филогенетического дерева использованы также нуклеотидные последовательности 11 штаммов *Y. pestis* из других очагов мира. Они включают: 620024 (№ ADPM00000000), Pestoides A (№ NZ_ACNT00000000), CO92 (№ NC_003143), 351001 (№ ADPF00000000), CMCC125002 (№ ADQN00000000), 91 (№ ADPU00000000) из базы данных NCBI GenBank (рис. 1). Для повышения качества разрешения на рис. 1 не приведены использованные для построения дендрограммы штаммы *Y. pestis* 620024 и Pestoides A.

Анализ биохимических свойств показал, что все исследованные штаммы относились к средне-

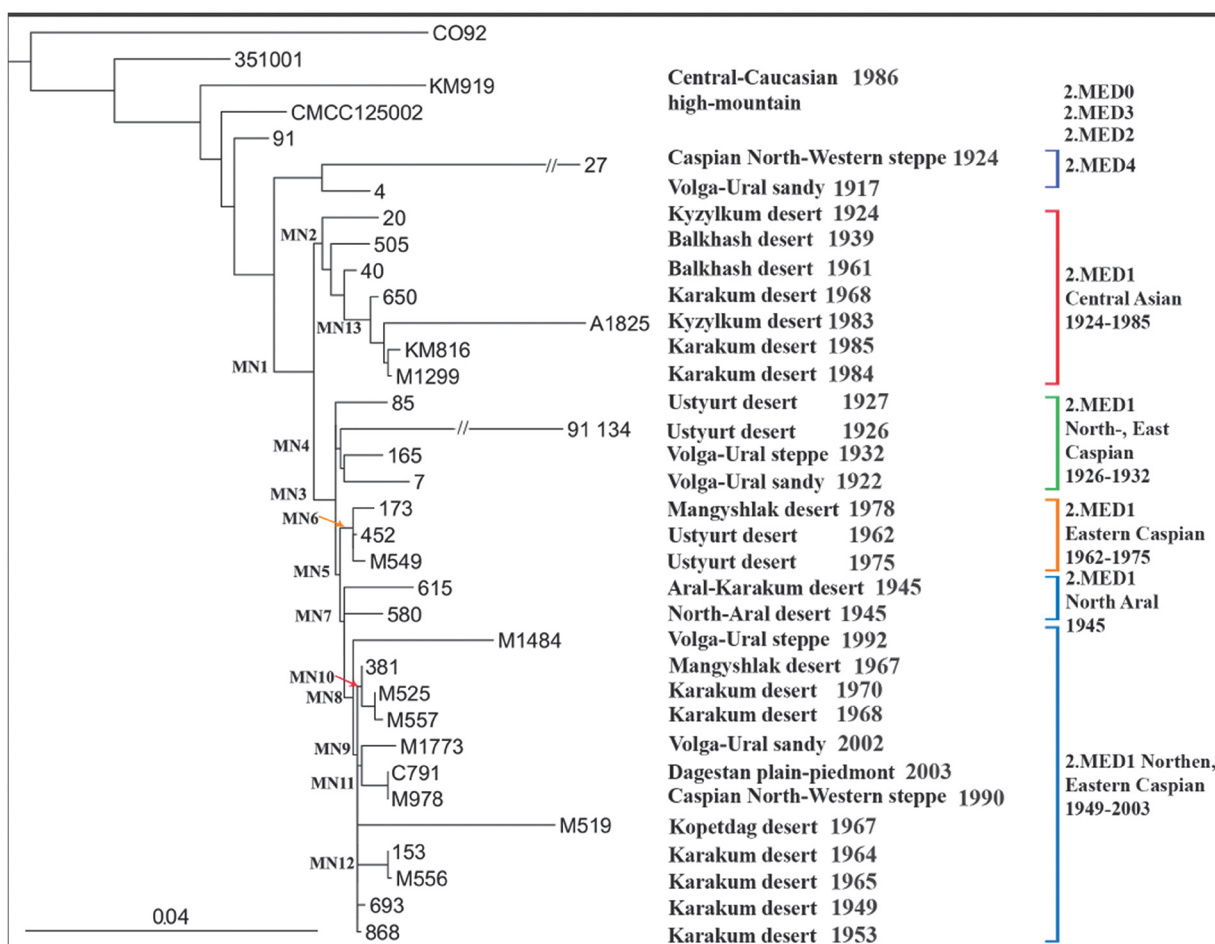


Рис. 1. Анализ филогенетического родства штаммов *Y. pestis* средневекового биоара из очагов чумы Восточного Прикаспия по данным полногеномного секвенирования. Дендрограмма Maximum Likelihood построена на основе выявленных в коровом геноме 1717 SNPs с использованием программы PHYML 3.1 и модели НКУ85 с 500 bootstrap-подкреплением. SNPs в узлах MN1–MN13 (MN – medieval node) приведены в табл. 2

Fig. 1. Phylogenetic affinity analysis of medieval biovar *Y. pestis* strains from plague foci in the Eastern Caspian Sea region by whole genome sequencing data. The Maximum Likelihood dendrogram was built on the basis of 1717 SNPs identified in the core genome using the PHYML 3.1 software and the HKY85 model with 500 bootstrap reinforcement. SNPs in nodes MN1–MN13 (MN – medieval node) are given in Table 2

вековому биовару основного подвида возбудителя чумы. Они ферментировали глицерин и арабинозу, но не были способны к редукции нитратов и утилизации рамнозы, что является типичным для штаммов *Y. pestis* средневекового биовара. Для выяснения генетического родства по данным полногеномного секвенирования выполнен анализ филогенетических связей штаммов *Y. pestis* из четырех очагов чумы, расположенных к востоку от Каспийского моря. Построение дендрограммы проводили на основе 1717 единичных полиморфных локусов (SNPs), выявленных в коровом геноме взятых в исследование штаммов *Y. pestis* (рис. 1).

Все штаммы из очагов Восточного Прикаспия вошли в филогенетическую ветвь 2.MED1. Это наиболее молодая ветвь средневекового биовара. На дендрограмме ей предшествуют ветви 2.MED0 (Центрально-Кавказский высокогорный очаг чумы в России), 2.MED2 и 2.MED3 (очаги Китая), 2.MED4 (очаги Северного Прикаспия в России и Казахстане). Непосредственно перед 2.MED1 расположена ветвь 2.MED4. Популяция 2.MED4 средневекового биовара существовала в Северном Прикаспии (Прикаспийский Северо-Западный степной, Волго-Уральский степной и Волго-Уральский песчаный очаги) в первой половине XX в., а возможно, и раньше. Позднее отделилась ветвь 2.MED1, которую от ствола средневекового биовара на дендрограмме отделяет девять SNPs (филогенетический узел MN1, MN – medieval node) (рис. 1). SNPs, специфические для узлов дендрограммы MN1–MN13, приведены в табл. 2.

По итогам филогенетического анализа использованные в работе штаммы из Восточного Прикаспия вошли в две ветви 2.MED1: каспийскую и центральноазиатскую. Большинство исследованных штаммов отошли к каспийской ветви 2.MED1. Это все штаммы из Устьюртского (1926, 1927, 1962, 1975 гг.), Мангышлакского (1967, 1978 гг.) и Копетдагского (1967 г.) пустынных очагов и часть штаммов из Каракумского очага (1949, 1953, 1964, 1965, 1968, 1970 гг.). В то же время часть более поздних штаммов из Каракумского пустынного очага (1968, 1984, 1985 гг.) вошли в центральноазиатскую ветвь 2.MED1 средневекового биовара. Центральноазиатскую ветвь отличает наличие двух уникальных SNPs (филогенетический узел MN2), каспийскую – четырех SNPs (MN3) (табл. 2).

В начале каспийской ветви на дендрограмме находятся штаммы начала XX в. – отдельно расположенный штамм 85 (Устьюртский очаг, 1927 г., верблюды) и кластер из трех штаммов (MN4 – 1 SNP): 91 (134) из Устьюртского пустынного (1926 г., большая песчанка), 165 из Волго-Уральского степного (1932 г., человек), 7 из Волго-Уральского песчаного (1922 г., человек). От этих штаммов отходит подветвь (MN5 – 1 SNP), которая включает кластер (MN6 – 3 SNPs) штаммов *Y. pestis* из Восточного Прикаспия: 173 из Мангышлакского пустынного очага (1978 г.,

большая песчанка) – и два штамма из Устьюртского пустынного очага: 452 (1962 г.) и М-549 (1975 г.) также от большой песчанки. Эти штаммы являются непосредственными потомками штаммов из Северного Прикаспия первой половины XX в. Это означает, что в начале второй половины XX в. в этих очагах Восточного Прикаспия фактически сохранялись штаммы первой волны распространения 2.MED1, которые в самом Северном Прикаспии к этому моменту уже не выделялись из-за наступления межэпизоотического периода в середине XX в.

Другая подветвь каспийской ветви 2.MED1 (MN7 – 1 SNP) начинается штаммами *Y. pestis* 615 и 580 из Северного Приаралья 1945 г. Штаммы этой подветви из Северного Приаралья предшествуют всем нижерасположенным на дендрограмме штаммам, которые являются потомками популяции, укоренившейся в Северном Приаралье в период первой волны распространения 2.MED1 из Северного Прикаспия. Она сохранилась в Северном Приаралье во время длительного межэпизоотического периода, наступившего в Северном Прикаспии в середине прошлого века.

На дендрограмме от штаммов из Северного Приаралья отходит политомия, которой предшествует штамм 1484 (1992 г.) (MN8 – 2 SNPs). Наличие такой политомии свидетельствует о том, что в начале второй половины XX в. в северных и восточных районах Каспийского моря сложились условия, благоприятные для продвижения популяции 2.MED1 из Северного Приаралья в западном направлении в зону Прикаспия. Политомия (MN9 – 1 SNP) включает три кластера и несколько единичных штаммов *Y. pestis*. Первый кластер (MN10 – 1 SNP) составлен штаммами из Мангышлакского (1962 г.) и Каракумского (1970, 1978 гг.) пустынных очагов. Второй кластер (MN11 – 1 SNP) включает штаммы конца XX в. из Северного и Северо-Западного Прикаспия – М-1773 (Волго-Уральский песчаный, 2002 г.), С791 (Дагестанский равнинно-предгорный, 2003 г.) и М-978 Прикаспийский Северо-Западный степной (2003 г.), выделенные от полуденной песчанки и малых сусликов. Третий кластер (MN12 – 7 SNPs) этой политомии состоит из двух штаммов (153 и М556) из Каракумского пустынного очага (1964 г., песчанка; 1965 г., человек). Кроме того, от ствола политомии отходят единичные штаммы М-519 (1967 г., песчанка) из Копетдагского пустынного очага и два штамма из Каракумского пустынного очага – 693 (1949 г.) и 686 (1953 г.), полученные от человека. Все штаммы этой политомии, представленные тремя кластерами и единичными штаммами периода 1949–2003 гг., являются потомками штаммов из Северного Приаралья периода 1945 г. Они, возможно, получили распространение в Восточном, Северном и Северо-Западном Прикаспии на фоне нового подъема уровня Каспийского моря. Следует отметить, что во второй половине XX в. в природном биоценозе Мангышлакского пустынного очага

Таблица 2 / Table 2

Список единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в филогенетических узлах MN1–MN13 дендрограммы (рис. 1) родственных связей штаммов *Y. pestis* из четырех природных очагов Восточного Прикаспия

List of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the phylogenetic nodes MN1–MN13 of the affinity dendrogram (Fig. 1) of *Y. pestis* strains from four natural foci of the Eastern Caspian Sea region

Филогенетическая ветвь, узел, штаммы <i>Y. pestis</i> Phylogenetic branch, node, <i>Y. pestis</i> strains	Позиция нуклеотида в геноме CO92 Nucleotide position in the CO92 genome (AL590842)	Нуклеотидная замена Nucleotide substitution	ID гена Gene ID	Продукт Product
1	2	3	4	5
Филогенетическая линия 2.MED1 MN1 Phylogenetic line 2.MED1 MN1	1261149	C → T	Межгенный: <i>sucB</i> – b0728 Intergenic: <i>sucB</i> – b0728	Отсутствует NA
	1586141	C → T	<i>smtA</i>	Предполагаемая метилтрансфераза Putative methyltransferase
	2444694	C → A	Межгенный: YPO2172 – YPO2173 Intergenic: YPO2172 – YPO2173	Отсутствует NA
	3342989	C → T	Межгенный: <i>cysK</i> – <i>hpr</i> Intergenic: <i>cysK</i> – <i>hpr</i>	Отсутствует NA
	3596834	G → A	<i>dinP</i>	Белок P, индуцируемый повреждением ДНК DNA-damage-inducible protein P
	3805148	C → A	Межгенный: <i>yadG</i> – <i>yadF</i> Intergenic: <i>yadG</i> – <i>yadF</i>	Отсутствует NA
	3869550	C → A	<i>phnL</i>	Белок фосфонатной CP-лиазной системы PhnL Protein of the phosphonate CP-lyase system PhnL
	4258899	C → A	<i>ugpC</i>	Транспорт sn-глицерин-3-фосфата, АТФ-связывающий белок Sn-glycerol-3-phosphate transport, ATP-binding protein
Филогенетическая ветвь 2.MED1 Центральная Азия MN2 Phylogenetic branch 2.MED1 Central Asia MN2	4287044	G → T	YPO3820	Предполагаемая катион-транслоцирующая мембранная АТРаза Р-типа Putative P-type cation-translocating membrane ATPase
	3399782	T → C	Межгенный: YPO3043 – YPO3044 Intergenic: YPO3043 – YPO3044	Отсутствует NA
Филогенетическая ветвь 2.MED1 Северный, Северо-Восточный и Восточный Прикаспий MN3 Phylogenetic branch 2.MED1 North-, North-Eastern, Eastern Caspian Sea region MN3	3437042	G → A	<i>apeA</i>	Предполагаемая ацил-КоА-тиоэстераза Putative acyl-CoA thioesterase
	568345	A → T	YPO0524	Консервативный гипотетический белок Conserved hypothetical protein
	1996390	C → T	YPO1721	Гипотетический белок (псевдоген) Hypothetical protein (pseudogene)
	3030163	C → T	YPO2702	Предполагаемый мембранный белок Putative membrane protein
MN4 91_134, 165, 7 MN5 173, 452, M549, 615, 580, 1484, 381, M557, M525, M1773, C791, M978, M519, 153, 556, 693, 868	3470222	G → A	<i>ddhC</i>	Предполагаемая CDP-4-кето-6-дезоксид-Д-глюкоза-3-дегидратаза Putative CDP-4-keto-6-deoxy-D-glucose-3-dehydratase
	4532775	C → A	Межгенный: <i>hutU</i> – <i>cysM</i> Intergenic: <i>hutU</i> – <i>cysM</i>	Отсутствует NA
	2803151	G → A	YPO2494	Предполагаемый транспортер семейства BCCT Putative BCCT-family transporter

Окончание табл. 2 / Ending of table 2

1	2	3	4	5
MN6 173, 452, M549	472490	G → C	Межгенный: YPO0450 – YPO0451 Intergenic: YPO0450 – YPO0451	Отсутствует NA
	1424616	G → T	<i>bcr</i>	Вероятный транспортный белок устойчивости к препаратам Probable drug resistance translocator protein
	1961220	A → T	<i>glpP</i>	Предполагаемый транспортный белок Putative transport protein
Филогенетическая ветвь 2.MED1 Северное Приаралье; Северный, Восточный Прикаспий MN7 Phylogenetic branch 2.MED1 North-Aral; Northern, Eastern Caspian MN7	739446	C → T	YPO0667	Гипотетический белок Hypothetical protein
Филогенетическая ветвь 2.MED1 Северный, Восточный Прикаспий MN8 Phylogenetic branch 2.MED1 Northern, Eastern Caspian MN8	2911550	C → T	YPO2588	Предполагаемый транспортный белок ABC Putative ABC transport protein
	512182	G → T	b0032	Карбамоилфосфатсинтаза с малой цепью Carbamoyl-phosphate synthase small chain
MN9 381, M557, M525, M1773, C791, M978, M519, 153, M556, 693, 868	2445173	C → T	YPO2173	Вероятный регулятор ответной реакции Probable response regulator
MN10 M557, M525, 381	4415902	C → A	<i>glu</i>	Фосфоенолпируваткарбоксилаза Phosphoenolpyruvate carboxylase
MN11 C791, M978, 1773	2958240	C → T	Межгенный: <i>glnS</i> – <i>ybfM</i> Intergenic: <i>glnS</i> – <i>ybfM</i>	Отсутствует NA
MN12 153, M556	1609567	G → T	YPO1417	Предполагаемый белок, связывающий железо-серу Putative iron-sulfur binding protein
	2069730	G → A	<i>cheC1</i>	Жгутиковый белок FlhL Flagellar protein FlhL
	2485517	G → C	Межгенный: <i>trpH</i> – YPO2212 Intergenic: <i>trpH</i> – YPO2212	Отсутствует NA
	2576657	T → G	YPO2291	Предполагаемый фактор вирулентности Putative virulence factor
	2708103	G → A	Межгенный: YPO2408 – pps Intergenic: YPO2408 – pps	Отсутствует NA
	3752853	C → A	<i>cysN</i>	Субъединица 1 сульфатаденилтрансферазы Sulfate adenyltransferase subunit 1
	4005877	C → A	YPO3597	Консервативный гипотетический белок Conserved hypothetical protein
MN13 650, A1825, M816, M1299	996697	C → A	<i>visC</i>	Предполагаемая монооксигеназа Putative monooxygenase
	1812955	C → T	<i>ams</i>	Рибонуклеаза E Ribonuclease E
	2429318	A → T	Межгенный: YPO2159 – nam Intergenic: YPO2159 – nam	Отсутствует NA
	2930750	C → A	<i>rlpB</i>	Редкий предшественник липопротеина B Rare lipoprotein B precursor
	3217929	C → T	Межгенный: YPO2881 – YPO2882 Intergenic: YPO2881 – YPO2882	Отсутствует NA
	3436501	G → A	<i>apeA</i>	Предполагаемая ацил-КоА-тиоэстераза Putative acyl-CoA thioesterase

Note: NA – not available.

на основном носителе – большой песчанке – одновременно циркулировали штаммы, происходящие от штаммов из Северного Прикаспия первой половины XX в. (штамм 173, 1978 г.) и от штаммов из Северного Приаралья середины этого века (штамм 381, 1967 г.).

Все эти данные означают, что штаммы из Северного Приаралья 1945 г. в начале второй половины XX в. вызвали не только активизацию очагов Северного Прикаспия, но и привели к образованию устойчивых очагов в Восточном Прикаспии (Мангышлакский, Каракумский и Копетдагский) и к эпидемическим проявлениям чумы в этом регионе.

Часть штаммов одного из четырех изученных очагов, расположенных к востоку от Прикаспия, – Каракумского пустынного – вошла также в центральноазиатскую ветвь 2.MED1 средневекового биовара *Y. pestis*. Происхождение центральноазиатской ветви достоверно неизвестно. Наиболее старый из доступных нам штаммов этой ветви – *Y. pestis* 20, который был выделен во время вспышки в Кызылкумском пустынном очаге в с. Ак-Камыш (Каракалпакия, Узбекистан) в 1924 г. (1923–1924 гг., 126 заболевших, 110 умерших). В дальнейшем, по-видимому, на фоне благоприятных климатических условий центральноазиатская популяция 2.MED1 продвинулась в северо-восточном направлении и достигла Прибалхашья, образовав там устойчивые очаги чумы.

На дендрограмме от ствола центральноазиатской ветви 2.MED1 после штамма 20 из Узбекистана (1924 г.) последовательно дивергируют штаммы из Прибалхашского пустынного очага (1939 и 1961 гг.). От них отходит кластер (MN13 – 6 SNPs) из Каракумского очага (1968, 1985–1984 гг.). Штаммы из Каракумского очага 1968, 1984–1985 гг. являются потомками штаммов из Прибалхашского очага, пришедшими в Восточный Прикаспий в середине второй половины XX в. Таким образом, в экосистеме Каракумского очага во второй половине XX в. циркулировали штаммы, пришедшие из Северного Приаралья (1949–1970 гг.), а затем из Прибалхашья (1968–1985 гг.). Все три штамма из Каракумского пустынного очага, вошедшие в центральноазиатскую ветвь 2.MED1, выделены из природы – от носителя большой песчанки и ее блох, сначала в Узбекистане (Чиплиская область, левый берег р. Сыр-Дарья) в 1968 г., затем существенно западнее, в Красноводской области Туркмении в 1984–1985 гг., что говорит о последовательном продвижении центральноазиатских штаммов 2.MED1 из Прибалхашья в сторону Прикаспия и об укоренении там в тот период времени. Тот факт, что при этом штаммами пройдены значительные расстояния от Прибалхашья до Прикаспия (Красноводская область) всего за несколько лет, свидетельствует о значимой роли человека в переносе возбудителя чумы в процессе хозяйственной и торговой деятельности. При этом интродуцированные штаммы *Y. pestis* при

наличии благоприятных условий быстро укоренялись в экосистеме природных очагов, о чем свидетельствует источник их выделения – переносчики – песчанки и их блохи.

Проведенный филогенетический анализ выявил активную циркуляцию *Y. pestis* в Восточном Прикаспии в XX в. В первой половине XX в. Восточного Прикаспия (Устьюртский очаг, 1926 г.) достигла волна распространения 2.MED1 из Северного Прикаспия, штаммы которой сохранялись здесь и во второй половине XX в. (Устьюртский очаг, 1962, 1975 гг.; Мангышлакский очаг, 1967, 1978 гг.). Во второй половине XX в. в Восточный Прикаспий пришла волна 2.MED1 из Северного Приаралья. Кроме того, по Каракумскому пустынному очагу также прошла и третья волна распространения 2.MED1, пришедшая в Восточный Прикаспий из Прибалхашья. Происхождение наиболее ранней вспышки чумы в 1912 г. в Каракумском пустынном очаге Туркмении (аул Чайрук, Марыйская область) и ее этиологический агент не установлены, ввиду отсутствия штаммов этой вспышки. Эпизоотическая активность в Каракумском очаге впервые зарегистрирована значительно позже, в 1949 г. Но с определенной долей вероятности можно предположить, что вспышка была вызвана штаммами 2.MED1 средневекового биовара первой волны распространения этой ветви, происходившего в западной, северной и восточной частях Прикаспия в первой половине XX в.

Гипотетическая схема циркуляции *Y. pestis* в очагах, расположенных к востоку от Прикаспия, представлена на рис. 2.

Таким образом, анализ полученных филогенетических данных в комплексе с эпизоотологическими и эпидемиологическими сведениями свидетельствует о том, что на протяжении XX в. в северной и южной подзонах пустынь Средней Азии и Казахстана, включая Восточный Прикаспий, происходило быстрое распространение популяции 2.MED1 *Y. pestis* средневекового биовара, выработавшей способность выживать в аридных ландшафтах. По-видимому, существенный вклад в этот процесс внесла хозяйственная деятельность человека. В целом результаты реконструкции основных направлений распространения штаммов филогенетической ветви 2.MED1 *Y. pestis* средневекового биовара в Восточном Прикаспии, в совокупности с ранее полученными данными о «пульсациях» их ареала в Северном и Северо-Западном Прикаспии, открывают новые перспективы использования молекулярно-генетических данных для выяснения закономерностей распространения чумы под действием циклических климатических изменений и, как следствие, создают основу для долгосрочного прогнозирования активности природных очагов чумы.

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

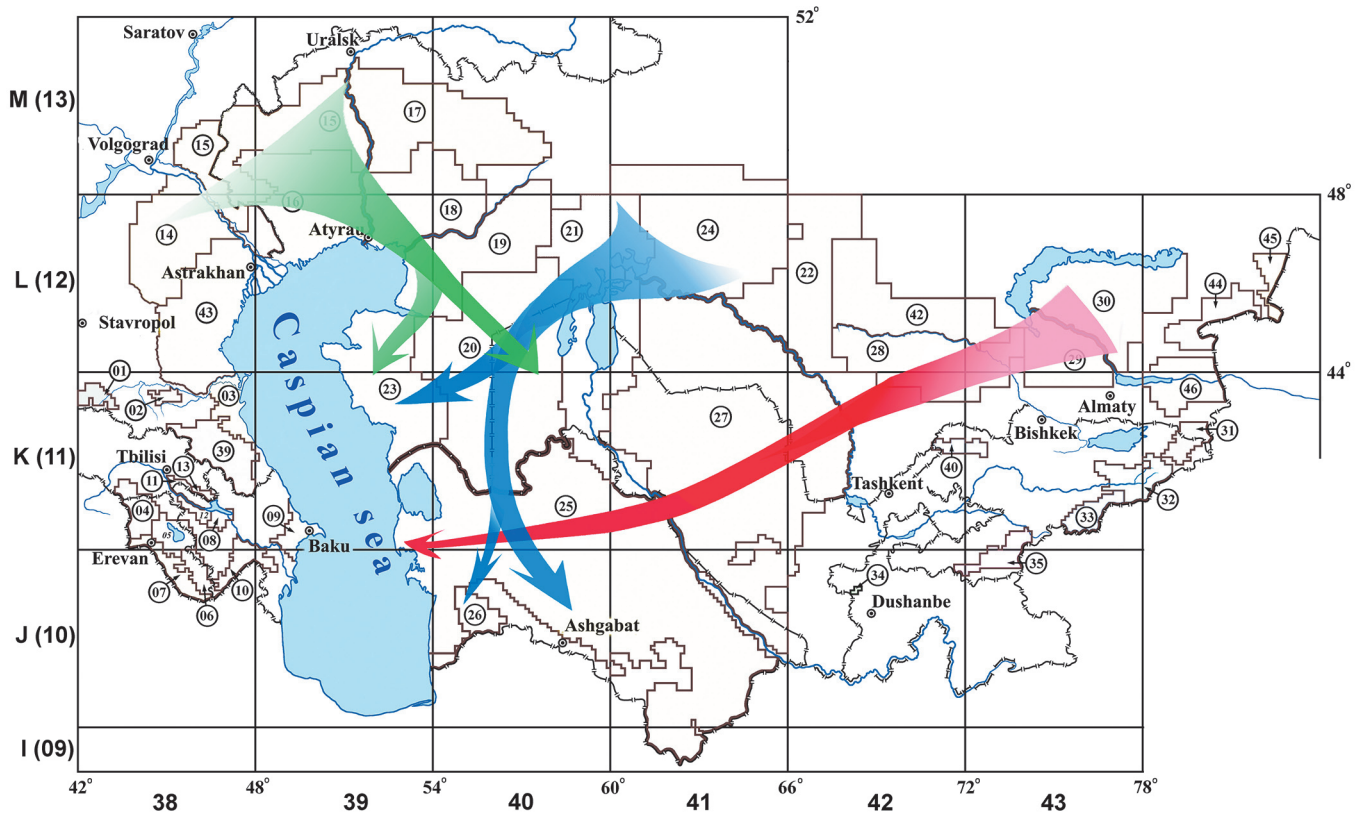


Рис. 2. Гипотетические направления распространения *Y. pestis* средневекового биовара 2.MED1 в Устьюртском (20), Мангышлакском (23), Каракумском (25) и Копетдагском (26) пустынных очагах, расположенных к востоку от Каспийского моря. Номера этих и других очагов чумы: Прикаспийского Северо-Западного степного (14), Волго-Уральского степного (15), Волго-Уральского песчаного (16), Северо-Приаральского пустынного (21), Приаральско-Каракумского пустынного (24), Кызылкумского пустынного (27), Прибалхашского пустынного (30) – приведены в соответствии с классификацией природных очагов, принятой в Российской Федерации

Fig. 2. Hypothetical pathways of dissemination of *Y. pestis*, medieval biovar 2.MED1 in the Ustyurt (20), Mangyshlak (23), Karakum (25), and Kopetdag (26) desert foci located to the east of the Caspian Sea. The numbers of these and other plague foci: Caspian Northwestern steppe (14), Volga-Ural sandy (15), Volga-Ural steppe (16), North Aral desert (21), Aral-Karakum desert (24), Kyzylkum desert (27), Balkhash desert (30) – are given in accordance with the classification of natural foci adopted in the Russian Federation

Список литературы

1. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 191 с.
2. Кутырев В.В., Попова А.Ю., редакторы. Кадастр эпидемических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 год). Саратов: Амирит; 2016. 248 с.
3. Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guiyoule A., Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1999; 96(24):14043–8. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14043.
4. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–3. DOI: 10.1038/ng.705.
5. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Weinert L.A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu M., Wang X., Zhou D., Qi Z., Du Z., Wu H., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang R. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110(2):577–82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.
6. Li J., Wang Y., Liu F., Shen X., Wang Y., Fan M., Peng Y., Wang S., Feng Y., Zhang W., Lv Y., Zhang H., Lu X., Zhang E., Wei J., Chen L., Kan B., Zhang Z., Xu J., Wang W., Li W. Genetic source tracking of human plague cases in Inner Mongolia-Beijing, 2019. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021; 15(8):e0009558. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009558.
7. Xu L., Stige L.C., Leirs H., Neerinx S., Gage K.L., Yang R., Liu Q., Bramanti B., Dean K.R., Tang H., Sun Z., Stenseth N.C., Zhang Z. Historical and genomic data reveal the influencing factors

- on global transmission velocity of plague during the Third Pandemic. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2019; 116(24):11833–8. DOI: 10.1073/pnas.1901366116.
8. Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Альхова Ж.В., Балькова А.Н., Куклева Л.М., Червякова Н.С., Майканов Н.С., Сармулдина А.Х., Кутырев В.В. Пространственно-временной анализ циркуляции *Yersinia pestis* в Волго-Уральском песчаном очаге. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 3:51–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-51-57.
9. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'hova J.V., Oglodin E.G., Guseva N.P. Phylogeny and classification of *Yersinia pestis* through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of Independent States. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1106. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01106.
10. Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'khova Z.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Chervyakova N.S., Naryshkina E.A., Kutyrev V.V. Evolution and circulation of *Yersinia pestis* in the Northern Caspian and Northern Aral Sea regions in the 20th–21st centuries. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0244615. DOI: 10.1371/journal.pone.0244615.
11. Попов Н.В., Удовиков А.И., Ерошенко Г.А., Караева Т.Б., Яковлев С.А., Поршаков А.М., Зенкевич Е.С., Кутырев В.В. Влияние флуктуаций уровня Каспийского моря на эпизоотическую активность Каспийского песчаного очага чумы. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2016; 1:12–7.
12. Bortnik V.N. Changes in the water level and hydrological balance of the Aral Sea. In: Micklin P.P., Williams W.D., editors. *The Aral Sea Basin*. NATO ASI Series (Series 2. Environment). Berlin: Springer; 1996. Vol. 12. P. 25–32. DOI: 10.1007/978-3-642-61182-7_3.
13. Kasimov N.S., Gennadiev A.N., Kasatenkova M.S., Lychagin M.Y., Kroonenberg S.B., Koltemann P. Geochemical changes in the Caspian salt marshes due to the sea level fluctuations. *Earth Science Research*. 2012; 1(2):262–78. DOI: 10.5539/esr.v1n2p262.

14. Cretaux J.-F., Letolle R., Bergé-Nguyen M. History of Aral Sea level variability and current scientific debates. *Glob. Planet. Change*. 2013; 110:99–113. DOI: 10.1016/j.gloplacha.2013.05.006.

15. Chen J., Pekker T., Wilson S.R., Tapley B.D., Kostianoy A., Cretaux J.-F., Safarov E.S. Long-term Caspian Sea level change. *Geophys. Res. Lett.* 2017; 44(13):6993–7001. DOI: 10.1002/2017GL073958.

16. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Лабораторная диагностика особо опасных инфекционных болезней: Практическое руководство. М.: Шико; 2013. 560 с.

References

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

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

3. Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guiyoule A., Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1999; 96(24):14043–8. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14043.

4. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–3. DOI: 10.1038/ng.705.

5. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Weinert L.A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu M., Wang X., Zhou D., Qi Z., Du Z., Wu H., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang R. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110(2):577–82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.

6. Li J., Wang Y., Liu F., Shen X., Wang Y., Fan M., Peng Y., Wang S., Feng Y., Zhang W., Lv Y., Zhang H., Lu X., Zhang E., Wei J., Chen L., Kan B., Zhang Z., Xu J., Wang W., Li W. Genetic source tracking of human plague cases in Inner Mongolia-Beijing, 2019. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021; 15(8):e0009558. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009558.

7. Xu L., Stige L.C., Leirs H., Neerinx S., Gage K.L., Yang R., Liu Q., Bramanti B., Dean K.R., Tang H., Sun Z., Stenseth N.C., Zhang Z. Historical and genomic data reveal the influencing factors on global transmission velocity of plague during the Third Pandemic. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2019; 116(24):11833–8. DOI: 10.1073/pnas.1901366116.

8. Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'khova Zh.V., Balykova A.N., Kukleva L.M., Chervyakova N.S., Maykanov N.S., Sarmul'dina A.Kh., Kutyrev V.V. [Circulation of *Yersinia pestis* in the Volga-Ural sandy focus: spatiotemporal analysis]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; (3):51–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-51-57.

9. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'hova J.V., Oglodin E.G., Guseva N.P. Phylogeny and classification of *Yersinia pestis* through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of Independent States. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1106. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01106.

10. Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'khova Z.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Chervyakova N.S., Naryshkina E.A., Kutyrev V.V. Evolution and circulation of *Yersinia pestis* in the Northern Caspian and Northern Aral Sea regions in the 20th–21st centuries. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0244615. DOI: 10.1371/journal.pone.0244615.

11. Popov N.V., Udovikov A.I., Eroshenko G.A., Karavaeva T.B., Yakovlev S.A., Porshakov A.M., Zenkevich E.S., Kutyrev V.V. [The influence of fluctuations in the level of the Caspian Sea on the epizootic activity of the Caspian sandy focus of plague]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]*. 2016; (1):12–7.

12. Bortnik V.N. Changes in the water level and hydrological balance of the Aral Sea. In: Micklin P.P., Williams W.D., editors. The Aral Sea Basin. NATO ASI Series (Series 2. Environment). Berlin: Springer; 1996. Vol. 12. P. 25–32. DOI: 10.1007/978-3-642-61182-7_3.

13. Kasimov N.S., Gennadiev A.N., Kasatenkova M.S., Lychagin M.Y., Kroonenberg S.B., Koltemann P. Geochemical changes in the Caspian salt marshes due to the sea level fluctuations. *Earth Science Research*. 2012; 1(2):262–78. DOI: 10.5539/esr.v1n2p262.

14. Cretaux J.-F., Letolle R., Bergé-Nguyen M. History of Aral Sea level variability and current scientific debates. *Glob. Planet. Change*. 2013; 110:99–113. DOI: 10.1016/j.gloplacha.2013.05.006.

15. Chen J., Pekker T., Wilson S.R., Tapley B.D., Kostianoy A., Cretaux J.-F., Safarov E.S. Long-term Caspian Sea level change. *Geophys. Res. Lett.* 2017; 44(13):6993–7001. DOI: 10.1002/2017GL073958.

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

Authors:

Eroshenko G.A., Oglodin E.G., Balykova A.N., Krasnov Ya.M., Naryshkina E.A., Popov N.V., Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Ayazbaev T.Z. National Scientific Center for Particularly Dangerous Infections named after M. Aikimbaev. 14, Zhakhanger St., Almaty, 050054, Republic of Kazakhstan.

Об авторах:

Ерошенко Г.А., Оглодин Е.Г., Балькова А.Н., Краснов Я.М., Нарышкина Е.А., Попов Н.В., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Аязбаев Т.З. Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М. Айкимбаева. Республика Казахстан, 050054, Алматы, ул. Жахангер, 14.