

DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-48-55

УДК 616.98:579.842.23

Г.А. Ерошенко¹, Н.В. Попов¹, Ж.В. Альхова¹, Л.М. Куклева¹, А.Н. Балыкова¹, А.К. Гражданов¹,
Т.З. Аязбаев², Н.С. Майканов³, В.В. Кутырев¹

РАСПРОСТРАНЕНИЕ *YERSINIA PESTIS* СРЕДНЕВЕКОВОГО БИОВАРА В СЕВЕРНОМ, СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ПРИКАСПИИ И ПРЕДКАВКАЗЬЕ ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ XX ВЕКА

¹ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация; ²РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы, Республика Казахстан; ³РГУ «Уральская противочумная станция» Комитета охраны общественного здоровья Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Уральск, Республика Казахстан

Цель работы – установление происхождения штаммов *Y. pestis*, получивших распространение в природных очагах чумы Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья во второй половине XX века. **Материалы и методы.** Проведено исследование свойств и полногеномное секвенирование 22 штаммов *Y. pestis*, выделенных в 1923–2003 гг. в пяти природных очагах сусликового типа, расположенных в Северном и Северо-Западном Прикаспии и Предкавказье. Филогенетический анализ выполнен по данным полногеномного SNP анализа на основе 1348 выявленных SNPs. Поиск SNPs в коровом геноме проведен с помощью программы Wombac 2.0. Для анализа филогенетических связей штаммов использована дендрограмма Maximum Likelihood, модель GTR. **Результаты и обсуждение.** Все исследованные штаммы из очагов Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья относятся к филогенетической ветви 2.MED1 средневекового биовара возбудителя чумы. По данным полногеномного SNP анализа выявлено наличие двух групп близкородственных штаммов, включающих штаммы 1923–1945 и 1962–2003 гг. Предшественниками штаммов 1962–2003 гг. из Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья на филогенетическом дереве являются штаммы из Северного Приаралья 1945 г. Это свидетельствует о том, что синхронная активизация группы природных очагов Прикаспийской низменности и Предкавказья в 1975–1979 гг., после длительных 20–37-летних перерывов, могла быть вызвана распространением штаммов из Северного Приаралья. Данные эпизоотических наблюдений указывают на то, что активизация Волго-Уральского песчаного очага чумы в 60-х годах прошлого столетия предшествовала началу регистрации эпизоотий чумы на территории природных очагов сусликового типа в Северном, Северо-Западном Прикаспии и в Предкавказье.

Ключевые слова: возбудитель чумы, природные очаги Прикаспия, штаммы, распространение.

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

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Альхова Ж.В., Куклева Л.М., Балыкова А.Н., Гражданов А.К., Аязбаев Т.З., Майканов Н.С., Кутырев В.В. Распространение *Yersinia pestis* средневекового биовара в Северном, Северо-Западном Прикаспии и Предкавказье во второй половине XX века. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019; 4:48–55. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-48-55

G.A. Eroshenko¹, N.V. Popov¹, Zh.V. Al'khova¹, L.M. Kukleva¹, A.N. Balykova¹, A.K. Grazhdanov¹,
T.Z. Ayazbaev², N.S. Maikanov³, V.V. Kutyrev¹

Dissemination of *Yersinia pestis* of Medieval Biovar in Northern, North-Western Caspian Sea Region and Fore-Caucasus in the Second Half of the Twentieth Century

¹Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation; ²M. Aikimbaev National Scientific Center of Particularly Dangerous Infections, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan; ³Ural Plague Control Station of the Committee for Public Healthcare, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, Uralsk, Republic of Kazakhstan

Abstract. Objective of the study was to determine the origin of *Y. pestis* strains that widely disseminated in natural plague foci of Northern, North-Western Caspian Sea region and Fore-Caucasus in the second half of the XX century. **Materials and methods.** We have carried out the investigation of properties and whole genome sequencing of 22 *Y. pestis* strains, isolated between 1923 and 2003 in five natural foci of the souslik type, situated in Northern and North-Western Caspian Sea region and Fore-Caucasus. Phylogenetic analysis was conducted using the data of whole genome SNP-typing, based on 1348 identified SNPs. The search of SNPs in the core genome was performed with the help of Wombac 2.0 software. Phylogenetic relations were analyzed using Maximum Likelihood dendrogram, GTR model. **Results and discussion.** All the studied strains from the foci of Northern, North-Western Caspian Sea region and Fore-Caucasus fall into phylogenetic branch 2. MED1 of medieval biovar. On the basis of whole genome SNP-analysis, existence of two groups of closely related strains, comprising the strains dated 1923–1945 and 1962–2003, has been revealed. The predecessors of the 1962–2003 strains from the Northern, North-Western Caspian Sea region and Fore-Caucasus on the phylogenetic tree are the strains from Northern Aral Sea region that go back to 1945. It testifies to the fact that synchronized activation of a group of natural foci in Caspian Sea lowland and Fore-Caucasus in 1975–1979, after prolonged 20–37 year long breaks, could be caused by the dissemination of the strains from the Northern Aral Sea region. The data of epizootic observations indicate that activation of Volga-Ural sandy plague focus in 1960s preceded the start of registration of plague epizooties in the territory of natural foci of souslik type in Northern, North-Western Caspian sea region and Fore-Caucasus.

Key words: plague agent, natural foci of the Caspian Sea region, *Y.* strains, dissemination.

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

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

Citation: Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'khova Zh.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Grazhdanov A.K., Ayazbaev T.Z., Maikanov N.S., Kutuyev V.V. Dissemination of *Yersinia pestis* of Medieval Biovar in Northern, North-Western Caspian Sea Region and Fore-Caucasus in the Second Half of the Twentieth Century. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; 4:48–55 (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-48-55

Received 29.10.19. Accepted 10.12.19.

Группа природных очагов чумы сусликового типа расположена в регионах Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья. В нее входят Зауральский (Урало-Уильский) степной, Волго-Уральский степной, Прикаспийский Северо-Западный степной, Дагестанский равнинно-предгорный очаги. Они характеризуются одинаковой биоценотической структурой. Основным носителем чумы на этой территории является малый суслик *Spermophilus pygmaeus*, основными переносчиками – блохи *Neopsylla setosa* и *Citellophilus tesquorum*. В начале XX в. в этих очагах регистрировали интенсивные эпизоотии, сопровождавшиеся вспышками чумы среди населения, которые прекратились к середине столетия [1]. Последние эпизоотии чумы перед длительным периодом эпизоотического покоя (отсутствие находок зараженных животных и выделения культур *Yersinia pestis*) в границах степной и полупустынной ландшафтных зон России и Казахстана зарегистрированы в Зауральском степном (1942 г.), в Волго-Уральском степном (1950 г.), в Прикаспийском Северо-Западном степном (1954 г.), и в Дагестанском равнинно-предгорном (1956 г.) природных очагах [2]. Отсутствие эпизоотий чумы в середине XX в. на этих территориях считали результатом их полного оздоровления вследствие проведения беспрецедентных в мировой практике работ по истреблению малого суслика [3, 4]. Эффект противозооотических истребительных работ также усилен неблагоприятным воздействием на паразитарные системы природных очагов сусликового типа очередной волны потепления климата, которое сопровождалось значительным снижением увлажнения степных и полупустынных ландшафтов Северного и Северо-Западного Прикаспия [5–7]. Усиление аридизации климата в 50–60-х годах прошлого столетия неблагоприятно отразилось на генеративном потенциале популяций малого суслика и обусловило наступление длительной глубокой депрессии его численности. Последующее изменение климата на территории Прикаспийской низменности в 1976–1995 гг. сопровождалось, напротив, повышением увлажненности территорий европейского Юго-Востока России [8, 9]. Последнее во многом способствовало восстановлению эпизоотического потенциала расположенных здесь природных очагов чумы сусликового типа и создало предпосылки к развитию эпизоотий в поселениях фоновых видов грызунов. В 1975–1979 гг. эпизоотии чумы вновь зарегистрированы практически одновременно на обширных территориях Прикаспийской низменности и Предкавказья. В частности, в Дагестанском равнинно-предгорном очаге эпизоотии чумы выявлены в 1975 г., в Волго-Уральском степном (Урало-

Кушумское междуречье) и в Зауральском степном – в 1978 г., в Прикаспийском Северо-Западном степном – в 1979 г. При активизации Прикаспийского Северо-Западного степного очага в 1979 г. произошел один случай заражения чумой человека (населенный пункт Артезиан, Республика Калмыкия) [1].

Синхронная активизация природных очагов чумы сусликового типа Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья в 1975–1979 гг. совпала с резким подъемом уровня Каспийского моря, равно как и уровня грунтовых вод на территории Прикаспийской низменности, который продолжался вплоть до 1995 г. [10]. В период роста уровня Каспийского моря в 1978–1995 гг. отмечен высокий уровень эпизоотической активности этой группы равнинных природных очагов чумы сусликового типа. Далее, начиная с 1996 г., в связи с наступлением очередной волны потепления климата и падения уровня Каспийского моря, их эпизоотическая активность вновь одновременно снизилась [11, 12]. В XXI столетии в 2003–2019 гг. в Зауральском (Урало-Уильском) и Волго-Уральском степных очагах, а также в 2004–2019 гг. в Дагестанском равнинно-предгорном очаге находок зараженных животных не выявлено. Очевидно, что для выяснения причин длительного отсутствия эпизоотической активности природных очагов чумы необходимо учитывать данные по состоянию всех составляющих их паразитарных систем и в первую очередь свойства штаммов возбудителя чумы [13–18]. По данным микробиологических и молекулярно-генетических исследований установлено, что в очагах Прикаспия циркулирует *Y. pestis* средневекового биовара филогенетической ветви 2.MED1, который хорошо адаптирован к засушливым ландшафтно-географическим биоценозам [19]. Именно штаммы средневекового биовара ветви 2.MED1 были этиологическими агентами вспышек и отдельных случаев чумы в очагах Прикаспия в первой половине XX столетия. Однако филогенетическое родство и происхождение штаммов *Y. pestis*, получивших распространение на территории Прикаспийской низменности и в Предкавказье в 1975–1979 гг. после длительного периода покоя очагов в середине прошлого столетия, ранее не исследованы.

Применение современных молекулярно-генетических технологий и полногеномного секвенирования штаммов *Y. pestis*, выделенных в разные периоды, позволяет провести пространственно-временной анализ циркуляции и распространения возбудителя чумы на очаговых территориях. Так, на основе филогенетического анализа штаммов *Y. pestis* показано, что активизация Волго-Уральского песчаного природного очага в 1962–1977 гг. могла быть связана с распространением в этом очаге штаммов средневе-

кового биовара ветви 2.MED1, ведущих свое происхождение из Северо-Приаральского пустынного очага в Казахстане [20]. По данным эпизоотологических наблюдений, активизация Волго-Уральского песчаного природного очага чумы предшествовала регистрации первых находок зараженных животных на территории природных очагов сусликового типа в Северном, Северо-Западном Прикаспии и в Предкавказье. На основе сравнительного полногеномного SNP анализа также установлено, что кратковременная активизация Прикаспийского Северо-Западного степного очага в 1972–1973 гг. вызвана распространением на Ергенинской возвышенности штаммов 2.MED1 из Кавказского региона [21]. Все это позволяет предположить, что причиной синхронной активизации в 1975–1979 гг. группы природных очагов сусликового типа могло стать расширение границ циркуляции штаммов *Y. pestis* филогенетической ветви 2.MED1, в том числе их проникновение в степные и полупустынные ландшафты Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья.

Целью настоящей работы явилось установление происхождения штаммов *Y. pestis*, получивших распространение в природных очагах чумы Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья в 70–90-х годах XX в.

Материалы и методы

Штаммы *Y. pestis*, условия культивирования.

Использованные в работе штаммы *Y. pestis* получены из Государственной коллекции патогенных бактерий на базе РосНИПЧИ «Микроб», штаммы выращивали на агаре и в бульоне LB в течение 24–48 ч при 28 °С. Культурально-морфологические и биохимические свойства штаммов *Y. pestis* изучали принятыми лабораторно-диагностическими методами [22].

Полногеномное секвенирование, идентификация SNPs, построение филогенетического дерева. Для выделения ДНК *Y. pestis* использовали набор PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen). Полногеномное секвенирование штаммов *Y. pestis* проводили в Ion PGM system (Life Technologies). Обработку данных секвенирования выполняли с помощью Ion Torrent Suite software package, 3.4.2 и Newbler gsAssembler 2.6. Полногеномный SNP анализ проводили с помощью программы Wombac 2.0, затем удаляли 28 SNPs в области гомоплазий [23]. Построение филогенетического дерева Maximum Likelihood проводили с помощью программы PhyML 3.1 (500 бутстреп-реплик). Подбор модели нуклеотидных замен выполняли в программах: jMODELTEST 2.1.7, MEGA X. С учетом AIC и BIC критериев выбрана модель GTR.

Результаты и обсуждение

Свойства штаммов из очагов Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья.

Всего в исследование взято 22 штамма *Yersinia pestis* из очагов Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья, выделенных за 80-летний период – с 1923 по 2003 год. Исследованы штаммы из Прикаспийского Северо-Западного степного (3 штамма), Волго-Уральского степного (4), Волго-Уральского песчаного (7), Зауральского степного (2), Северо-Приаральского пустынного (2), Приаральско-Каракумского (1), Дагестанского равнинно-предгорного (2) и Центрально-Кавказского высокогорного (1) очагов (табл. 1).

Штаммы выделены от малого суслика *S. pygmaeus* (5 штаммов); полуденной песчанки *M. meridianus* (1); большой песчанки *Rhombomys opimus* (2); полевки *Microtus arvalis* (1); блох *Citellophilus tesquorum*, *Radinopsylla cedestis*, *Ceratophyllus laeviceps*, *Neopsylla setosa* (7), а также от человека (6). Проведен анализ дифференциальных биохимических свойств штаммов и выполнено их полногеномное секвенирование.

Все 22 взятые в исследование штамма обладали типичными для *Y. pestis* культурально-морфологическими признаками и были единообразны по биохимическим свойствам. Они не ферментировали рамнозу и мелибиозу, не редуцировали нитраты, но усваивали глицерин, что означало их принадлежность к средневековому биовару основного подвида *Y. pestis*.

Филогенетический анализ *Y. pestis* из очагов Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья. Для построения филогенетического дерева и выяснения филогенетических связей *Y. pestis* из Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья в анализ включены полногеномные последовательности всех 22 взятых в исследование штаммов, а также последовательности 4 штаммов средневекового биовара филогенетических ветвей 2.MED2 (штаммы 91 и K11973002) и 2.MED3 (штаммы CMCC125002 и SHAN11) из очагов Китая, геномы которых представлены в базе данных NCBI GenBank (табл. 1, рисунок).

Для выполнения достоверного филогенетического исследования при построении дендрограммы использованы также нуклеотидные последовательности геномов *Y. pestis* других подвигов и биоваров из NCBI GenBank: CO92 (номер доступа NC_003143.1), 620024 (№ ADPM00000000), Pestoides_F (№ NC_00938), Pestoides_A (№ NZ_ACNT00000000), 351001 (№ ADPF00000000), CMCC125002 (№ ADQN00000000). Данные по ним на рисунке не приводятся для улучшения наглядности филогенетического дерева по штаммам средневекового биовара. При проведении полногеномного SNP анализа выявлено 1348 SNPs в коровом геноме 31 включенного в анализ штамма *Y. pestis*.

Все штаммы *Y. pestis* из Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья вошли в одну филогенетическую ветвь средневекового биовара – 2.MED1 (рисунок). На дендрограмме ей предшест-

Таблица 1 / Table 1

Использованные в работе штаммы *Y. pestis*
Utilized in the study *Y. pestis* strains

№ штамма, название и номер очага Strain No, focus designation and No	Объект и год выделения Object and year of isolation	Место выделения Site of isolation	Филогенетическая ветвь Phylogenetic branch
9 Прикаспийский Северо-Западный степной (14) / 9 Caspian Sea region North-Western steppe (14)	Человек, 1923 / Patient, 1923	Ростовская обл., Заветинский р-н, с. Кичкино / Rostov Region, Zavetinsky District, Kichkino village	2.MED1
М-1355 Прикаспийский Северо-Западный степной (14) / М-1355 Caspian Sea region North-Western steppe (14)	<i>Citellophilus tesquorum</i> , 1986	Калмыцкая АССР, Ики-Бурульский р-н / Kalmyk ASSR, Iki-Burulsky District	2.MED1
М-978 Прикаспийский Северо-Западный степной (14) / М-978 Caspian Sea region North-Western steppe (14)	<i>C. pygmaeus</i> , 1990	Калмыцкая АССР, Юстинский р-н, Черные Земли / Kalmyk ASSR, Chernye Zemli	2.MED1
165 Волго-Уральский степной (15) / 165 Volga-Ural steppe (15)	Человек, 1932 / Patient, 1932	Уральская обл., Кзыл-Кутинский р-н / Ural Region, Kzyl-Kuginsky District	2.MED1
438 Волго-Уральский степной (15) / 438 Volga-Ural steppe (15)	<i>Microtus arvalis</i> , 1938	Сталинградская обл., Харабалинский р-н, пос. Нагорное / Stalingrad Region, Kharabalinsky District, Nagornoe settlement	2.MED1
М-1484 Волго-Уральский степной (15) / М-1484 Volga-Ural steppe (15)	<i>C. pygmaeus</i> , 1992	г. Болтай / Boltai City	2.MED1
М-1478 Волго-Уральский степной (15) / М-1478 Volga-Ural steppe (15)	<i>C. pygmaeus</i> , 1992	т. Айгыр / Aigyur	2.MED1
7 Волго-Уральский песчаный (16) / 7 Volga-Ural sandy (16)	Человек, 1922 / Patient, 1922	Западный Казахстан, Букеевская губерния, ур. Каныш-Чагал / Western Kazakhstan, Bukeevskaya government, Kanysh-Chagal	2.MED1
626 Волго-Уральский песчаный (16) / 626 Volga-Ural sandy (16)	Человек, 1945 / Patient, 1945	Западный Казахстан, Гурьевская обл., к/х Амангельды / Western Kazakhstan, Gur'evskaya Region, Amangeldy collective farm	2.MED1
1077 Волго-Уральский песчаный (16) / 1077 Volga-Ural sandy (16)	<i>Radinopsylla cedestis</i> , 1962	Астраханская обл., Красноярский р-н, н.п. Старый Караузек / Astrakhan Region, Krasnoyarsky District, Stary Karauzek community	2.MED1
768 Волго-Уральский песчаный (16) / 768 Volga-Ural sandy (16)	<i>Meriones tamariscinus</i> , 1963	Астраханская обл., Красноярский р-н, н.п. Старый Караузек / Astrakhan Region, Krasnoyarsky District, Stary Karauzek community	2.MED1
111 Волго-Уральский песчаный (16) / 111 Volga-Ural sandy (16)	<i>Ceratophyllus laeviceps</i> , 1971	ур. Тленабул-Истау / Tlenabul-Istau	2.MED1
232 Волго-Уральский песчаный (16) / 232 Volga-Ural sandy (16)	<i>C. laeviceps</i> , 1971	ур. Тленабул-Истау / Tlenabul-Istau	2.MED1
М-1501 Волго-Уральский песчаный (16) / М-1501 Volga-Ural sandy (16)	<i>Meriones meridianus</i> , 1992	ур. Сары / Sary	2.MED1
М-1448 Зауральский степной (17) / М-1448 Trans-Ural steppe (17)	<i>C. pygmaeus</i> , 1990	Чапаевское ПЧО, Есенсайский э/о / Chapaevskoe anti-plague department, Esenaisky anti-epidemic team	2.MED1
М-1489 Зауральский степной (17) / М-1489 Trans-Ural steppe (17)	<i>Rhombomis opinus</i> , 1992	н.п. Коис, Атырауская обл., Кзылкогинский р-н / Kois community, Atyraus Region, Kzylkoginsky District	2.MED1
578 Северо-Приаральский пустынный (21) / 578 North Aral Sea region steppe (21)	Человек, 1945 / Patient, 1945	Казахстан, Кзыл-Ординская обл., Аральский р-н / Kazakhstan, Kzyl-Ordinskaya Region, Aral District	2.MED1
580 Северо-Приаральский пустынный (21) / 580 North Aral Sea region steppe (21)	Человек, 1945 / Patient, 1945	Казахстан, Кзыл-Ординская обл., Аральский р-н / Kazakhstan, Kzyl-Ordinskaya Region, Aral District	2.MED1
615 Приаральско-Каракумский (24) / 615 Aral Sea region Karakumsky (24)	<i>R. opimus</i> , 1945	Казахстан, Кзыл-Ординская обл. / Kazakhstan, Kzyl-Ordinskaya Region	2.MED1
С-754 Дагестанский равнинно-предгорный (03) / С-754 Dagestan plain-piedmont (03)	<i>Neopsylla setosa</i> , 1999	Республика Дагестан, Бабаюртовский р-н., с. Герменчик / Republic of Dagestan, Babayurtovsky District, Germenchik village	2.MED1
С-791 Дагестанский равнинно-предгорный (03) / С-791 Dagestan plain-piedmont (03)	<i>C. pygmaeus</i> , 2003	Республика Дагестан, Бабаюртовский р-н / Republic of Dagestan, Babayurtovsky District	2.MED1
КМ 919 Центрально-Кавказский высокогорный (01) / КМ 919 Central Caucasian high-mountain (01)	<i>C. tesquorum</i> , 1986	Кабардино-Балкарская АССР, от г. Кызы-Кол аз. 900, 1–2 км, сектор 01342 / Kabardino-Balkaria ASSR	2.MED0
Штаммы <i>Y. pestis</i> из NCBI GenBank / <i>Y. pestis</i> strains from NCBI GenBank			
CMCC125002 № ADQN00000000*	<i>Spermophilus alashanicus</i> , 1964	Ningxia, China	2.MED3
SHAN11 № ADTA000000000*	<i>Nosopsyllus laeviceps kuzenkovi</i> , 2006	Shaanxi, China	2.MED3
91 ADPU000000000*	<i>Marmota himalayana</i> , 1987	Xinjiang, China	2.MED2
K11973002 № NZ_AAYT000000000*	<i>Marmota himalayana</i> , 1973	Xinjiang, China	2.MED2

*Указан номер доступа в NCBI GenBank number of access entry to NCBI GenBank. В рамках этой работы в базу данных NCBI GenBank депонированы полные геномные последовательности трех штаммов *Y. pestis*: 9 (9_10) (Accession WUCK000000000), 615 (Accession WUCL000000000), 111 (Accession WUCM000000000).

*Indicated is number of access entry to NCBI GenBank. As part of this work, whole genome sequences of three *Y. pestis* strains were deposited in the NCBI GenBank database: 9 (9_10) (Accession WUCK000000000), 615 (Accession WUCL000000000), 111 (Accession WUCM000000000).

распространение в очагах Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья после 20–37-летнего отсутствия проявлений чумы в этих очагах. Штаммы средневекового биовара 1923–1945 и 1962–2003 гг. близкородственны друг другу, но в основании второй группы лежат штаммы из Северного Приаралья, что указывает на то, что они являются предками штаммов *Y. pestis*, вызвавших активизацию равнинных и степных очагов чумы в Северном, Северо-Западном Прикаспии и Предкавказье.

Штаммы *Y. pestis* средневекового биовара ветви 2.MED1 1962–2003 гг. разделились на дендрограмме по пространственно-временной принадлежности. Отдельный кластер составили два штамма *Y. pestis*, полученные от малых сусликов в Волго-Уральском степном очаге в 1992 г. Эти штаммы филогенетически удалены от других штаммов этой группы. В другой кластер вошли 11 штаммов из четырех других очагов, которые разделились в свою очередь на еще два подкластера. Один из них составили четыре штамма, полученные от малых сусликов и их блох в Прикаспийском Северо-Западном степном очаге в 1986 и 1990 гг. (штаммы М-1355 и М-978) и в Дагестанском равнинно-предгорном в 1999 и 2003 гг. (С-754 и С-791). Эти штаммы филогенетически близки друг другу и выделены в расположенных рядом очагах чумы Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья. Другой подкластер представлен штаммами из Северного Прикаспия. В его основании расположены штаммы 768 и 1077 из Волго-Уральского песчаного очага 1962–1963 гг. Также от основания этого подкластера парно отошли два штамма – 232 и 111 из этого же природного очага 1971 г. Отдельной группой дивергировали выделенные позже штаммы: М-1501 из Волго-Уральского песчаного очага 1992 г. и два штамма из Зауральского степного очага – М-1489 и М-1448 1990 и 1992 гг. В целом для штаммов из второго подкластера можно предположить, что источником их распространения в Северном Прикаспии были штаммы из Волго-Уральского песчаного очага.

Таким образом, данные проведенного филогенетического анализа на основе полногеномного секвенирования 22 штаммов *Y. pestis* средневекового биовара 1923–2003 гг. из очагов Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья свидетельствуют о том, что ближайшими филогенетическими предками штаммов, выделенных в этих очагах чумы в 1962–2003 гг., являются штаммы из Северо-Приаральского и Приаральско-Каракумского пустынных очагов чумы 1945 г.

Комплексное исследование свойств штаммов *Y. pestis* из очагов Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья 1923–2003 гг. показало, что они относятся к филогенетической ветви 2.MED1 средневекового биовара. Эти штаммы были этиологическими агентами вспышек чумы в Прикаспийской низменности в первой половине XX в. По данным анализа полногеномных нуклеотидных последовательностей 22 секвенированных нами штаммов из этих очагов установлено, что штаммы делятся на две родственные друг другу группы. Первая группа образована штаммами, выделенными в первой, а вторая – во второй половине XX в. Из проведенного сравнительного филогенетического анализа следует, что предшественниками современных штаммов (1962–2003 гг.) ветви 2.MED1 являются штаммы из Северного Приаралья, которые выделяли в Северо-Приаральском и Приаральско-Каракумском пустынных очагах в 1945 г. В свою очередь предшественниками этих штаммов являлись штаммы из Северного Прикаспия более ранних годов выделения. Полученные данные позволяют предположить гипотетический сценарий распространения *Y. pestis* средневекового биовара в Прикаспии и Северном Приаралье в XX в. Ветвь 2.MED1 *Y. pestis*, получившая распространение в Прикаспии на фоне благоприятных климатических условий начала XX в., достигла территорий Северного Приаралья и укоренилась там, вызвав вспышку чумы в Северо-Приаральском пустынном очаге в Кызыл-Ординской

Таблица 2 / Table 2

Характеристика замен единичных нуклеотидов (SNPs), выявленных в ключевых узлах дендрограммы исследуемых штаммов *Y. pestis*

Characteristics of single nucleotide polymorphisms (SNPs) identified in the key nodes of dendrogram of *Y. pestis* strains under study

Позиция SNP по геному референсного штамма CO92 SNP position across the genome of the reference strain CO92	Замена нуклеотида Nucleotide substitution	Характер мутации Nature of mutation	Кодируемый продукт Encoded product	Номер узла на дендрограмме (рис. 1) Node No in the dendrogram (fig. 1)
733490	C → T	Несинонимичная Ser → Phe Nonsynonymous Ser → Phe	Ацилтрансфераза Acyl-transferase	1
2796858	G → A	Несинонимичная Gly → Ser Nonsynonymous Gly → Ser	Гемолизин Hemolysin	1
512182	G → T	Несинонимичная Ala → Ser Nonsynonymous Ala → Ser	Малая субъединица карбамоилфосфатсинтазы Small sub-unit of carbamoyl phosphate synthetase	2
2911550	C → T	Несинонимичная Arg → Cys Nonsynonymous Arg → Cys	ABC-транспортёр ABC-transporter	2

области в 1945 г. Такой же штамм выделен от большой песчанки в Приаральско-Каракумском песчаном очаге в 1945 г., что подтверждает укоренение ветви 2.MED1 в регионе Северного Приаралья. Потепление и повышение аридности европейского юго-востока России в 50–60-х годах прошлого столетия послужило, вероятно, основной причиной отсутствия штаммов *Y. pestis* ветви 2.MED1 в паразитарных системах природных очагов сусликового типа на территории Прикаспийской низменности и Предкавказья. Напротив, в 40–60-е годы прошлого столетия сложились оптимальные условия для циркуляции *Y. pestis* средневекового биовара в Северном Приаралье. Последнее находит косвенное объяснение в асинхронном колебании в XX в. уровней Каспийского и Аральского морей и наступлении периодов повышенного увлажнения. На фоне повышения увлажненности региона Северного Приаралья в 50–60-е годы прошлого столетия отмечена высокая эпизоотическая активность Северо-Приаральского пустынного очага. Это в свою очередь способствовало распространению *Y. pestis* средневекового биовара ветви 2.MED1 по территории северной подзоны пустынной зоны Казахстана, в том числе и в Волго-Уральском междуречье. Изменения границ распространения штаммов ветви 2.MED1 в 40-х годах прошлого столетия с территорий Прикаспийских степей и полупустынь в Северное Приаралье, и в обратном направлении в 1960–1979 гг., с нашей точки зрения, обусловлены асинхронной ритмикой климатических колебаний на территории европейского юго-востока России и региона Северного Приаралья. В дальнейшем в 60–80-х годах XX столетия штаммы из Северного Приаралья получили распространение в очагах Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья. Эпизоотии чумы в этот период первоначально зарегистрированы в Волго-Уральском песчаном очаге. В соответствии с данными эпизоотологического наблюдения активизация степных очагов сусликового типа во второй половине XX в. началась именно с территорий, граничащих с песками Волго-Уральского междуречья. Проведенный филогенетический анализ свидетельствует о том, что штаммы из Волго-Уральского песчаного и Зауральского степного очагов образуют отдельный подкластер, в основании которого лежат штаммы из Волго-Уральского песчаного очага 1962–1963 гг., от которых отходят более поздние штаммы из этих двух очагов. Рядом на дендрограмме расположен подкластер, состоящий из штаммов из Прикаспийского Северо-Западного степного (1986–1990 гг.) и Дагестанского равнинно-предгорного очага (1986–2003 гг.). Отдельный кластер на дендрограмме представлен штаммами 1992 г. из Волго-Уральского степного очага.

Наблюдаемая на территории Прикаспийской низменности и в Предкавказье синхронность развития и прекращения эпизоотий чумы свидетельствует, в первую очередь, об определяющем характере влияния климатических факторов на многолетнюю

динамику эпизоотической активности расположенных здесь природных очагов этой особо опасной инфекции. В связи с этим, в качестве одной из основных причин прекращения эпизоотических проявлений чумы в степных и полупустынных ландшафтах Прикаспийской низменности в 50–60-х годах XX столетия и в начале XXI столетия следует рассматривать аридизацию климата. Напротив, повышение увлажненности территорий Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья в конце 70-х – начале 90-х годов прошлого столетия, совпавшее с подъемом (1978–1995 гг.) уровня Каспийского моря, создало благоприятные условия для расширения границ распространения штаммов *Y. pestis* средневекового биовара ветви 2.MED1 и, как следствие, для синхронной активизации в 1975–1979 гг. расположенных здесь природных очагов чумы сусликового типа.

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

Список литературы

1. 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: ООО «Амирит»; 2016. 248 с.
2. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 191 с.
3. Бочарников О.Н., Карпузики К.С., Климченко И.В., Тер-Варганов В.Н., Тинкер И.С., Шишкин А.К., Ширяев Д.Т. Опыт работы по ликвидации чумы в очаге Северо-Западного Прикаспия. В кн.: Савостин Д.Г., ответственный редактор. Природная очаговость и эпидемиология особо опасных инфекционных заболеваний. Саратов; 1959. С. 235–46.
4. Jones S.D., Atshabar B., Schmid B.V., Zuka M., Amramina A., Stenseth N.C. Living with plague: Lessons from the Soviet Union's antiplague system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116(19):9155–63.
5. Золотокрылин А. Н. Климатическое опустынивание. М.: Наука; 2003. 245 с.
6. Сиземская М.Л. Современная природно-антропогенная трансформация почв полупустыни Северного Прикаспия. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2013. 276 с.
7. Колчин Е.А., Бармин А.Н., Крыжиновская Г.В., Валов М.В. Особенности климатических изменений аридной территории Российской Федерации. *Геология, география и глобальная энергия.* 2017; 4:113–22.
8. Титкова Т.Б. Изменения климата полупустынь Прикаспия и Тургая в XX веке. Известия РАН. Серия географическая. 2003; 1:106–12.
9. Золотокрылин А.Н., Титкова Т.Б., Черенкова Е.А., Виноградова В.В. Тренды увлажнения и биофизических параметров засушливых земель европейской части России за период 2000–2014 гг. *Современные проблемы дистанционного зондирования земли из космоса.* 2015; 12(2):155–61.
10. Нестеров Е.С., редактор. Водный баланс и колебания уровня Каспийского моря. Моделирование и прогноз. М.: Триада; 2016. 370 с.
11. Попов Н.В., Удовиков А.И., Ерошенко Г.А., Караваева Т.Б., Яковлев С.А., Поршаков А.М., Зенкевич Е.С., Кутырев В.В. Влияние колебаний Каспийского моря на эпизоотическую активность Прикаспийского песчаного природного очага чумы. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2016; 1:12–7.
12. Танитовский В.А., Майканов Н.С. Предположительные причины снижения эпизоотической активности очагов чумы Северного Прикаспия. Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане. Алматы. 2019; 1(38):127–31.
13. Khasnis AA, Nettleman MD. Global warming and infectious diseases. *Arch. Med. Res.* 2005; 36:689–96.
14. Stenseth N.C., Samia N.I., Viljugrein H., Kausrud K.L., Begon M., Davis S., Leirs H., DUBYANSKIY V.M., Esper J., Ageyev V.S., Klassovskiy N.L., Pole S.B., Chan K.-S. Plague dynamics are driven by climate variation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(35):13110–15. DOI: 10.1073/pnas.0602447103.
15. Kausrud K.L., Viljugrein H., Frigessi A., Begon M., Davis S., Leirs H., DUBYANSKIY V., Stenseth N.C. Climatically driven syn-

chrony of gerbil populations allows large-scale plague outbreaks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 274(1621):1963–9. DOI: 10.1098/rspb.2007.0568.

16. Nakazawa Y., Williams R., Peterson A.T., Mead P., Staples E., Gage K.L. Climate change effects on plague and tularemia in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007; 7(4):529–40. DOI: 10.1089/vbz.2007.0125.

17. Snäll T., O'Hara R.B., Ray C., Collinge S.K. Climate-driven spatial dynamics of plague among prairie dog colonies. *Am. Nat.* 2008; 171(2):238–48. DOI: 10.1086/525051.

18. Ben Ari T., Neerinx S., Gage K.L., Kreppel K., LaDiso A., Leirs H., Stenseth N.C. Plague and Climate: Scales Matter. *PLoS Pathog.* 2011; 7(9):e1002160. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002160.

19. 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.

20. Eroshenko G.A., 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.

21. Eroshenko G.A., Попов Н.В., Альхова Ж.В., Балькова А.Н., Куклева Л.М., Кутырев В.В. Филогенетический анализ штаммов *Yersinia pestis* средневекового биовара, выделенных в Прикаспийском Северо-Западном степном очаге чумы в XX столетии. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 2:55–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-55-61.

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

23. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Lucy A Weinert, 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.

References

1. Kutyrev V.V., Popova A. Yu., editors. [Cadastre of Epidemic and Epizootic Plague Manifestations in the Territory of the Russian Federation and Neighboring Countries (between 1876 and 2016)]. Saratov: "Amirir" LLC; 2016. 248 p.

2. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian Sea Region, Central Asia, and Siberia]. M.: "Meditsina"; 2004. 191 p.

3. Bocharnikov O.N., Karpuzidi K.S., Klimchenko I.V., Ter-Vartanov N.V., Tinker I.S., Shishkin A.K., Shiryaev D.T. [Experience in eradication of plague in the focus of North-Western Caspian Sea region]. In: [Natural Focality and Epidemiology of Particularly Dangerous Infectious Diseases]. Saratov; 1959. P. 235–46.

4. Jones S.D., Atshabar B., Schmid B.V., Zuka M., Amramina A., Stenseth N.C. Living with plague: Lessons from the Soviet Union's antiplague system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116(19):9155–63.

5. Zolotokrylin A.N. [Climatic Desertification]. M.: "Nauka"; 2003. 245 p.

6. Sizemskaya M.L. [Modern Natural-Anthropogenic Transformation of Semi-Desert Soils of Northern Caspian Sea Region]. M.; 2013. 276 p.

7. Kolchin E.A., Barmin A.N., Kryzhinovskaya G.V., Valov M.V. [Peculiarities of climate changes of arid territories of the Russian Federation]. *Geologiya, Geografiya i Global'naya Energiya. [Geology, Geography, and Global Energy]*. 2017; 4:113–22.

8. Titkova T.B. [Climate changes in semi-desert areas of Caspian Sea region and Turgai in the XX century]. *RAS Bulletin. Geography series*. 2003; 1:106–12.

9. Zolotokrylin A.N., Titkova T.B., Cherenkova E.A., Vinogradova V.V. [Trends in hydration and biophysical parameters of arid lands in the European part of Russia over the period of 2000–2014]. *Sovremennye Problemy Distantionnogo Zondirovaniya Zemli iz Kosmosa. [Current Problems of Earth Remote Probing from Space]*. 2015; 12(2):155–61.

10. Nesterov E.S., editor. [Water Balance and Fluctuations in the Level of the Caspian Sea. Modeling and Forecasting]. M.: "Triada"; 2016. 370 p.

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.

[Effect of Caspian Sea level fluctuations on epizootic activity of Pre-Caspian sandy natural plague focus]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnyye Bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]*. 2016; 1:12–7.

12. Tanitovsky V.A., Maikanov N.S. [Alleged causes of decrease in epizootic activity of plague foci in the Northern Caspian Sea region]. *Karantinye i Zoonoznyye Infektsii v Kazakhstane. [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. Almaty. 2019; 1(38):127–31.

13. Khasnis AA, Nettleman MD. Global warming and infectious diseases. *Arch. Med. Res.* 2005; 36:689–96.

14. Stenseth N.C., Samia N.I., Viljugrein H., Kausrud K.L., Begon M., Davis S., Leirs H., Dubyanskiy V.M., Esper J., Ageyev V.S., Klassovskiy N.L., Pole S.B., Chan K.-S. Plague dynamics are driven by climate variation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103(35):13110–15. DOI: 10.1073/pnas.0602447103.

15. Kausrud K.L., Viljugrein H., Frigessi A., Begon M., Davis S., Leirs H., Dubyanskiy V., Stenseth N.C. Climatically driven synchrony of gerbil populations allows large-scale plague outbreaks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 274(1621):1963–9. DOI: 10.1098/rspb.2007.0568.

16. Nakazawa Y., Williams R., Peterson A.T., Mead P., Staples E., Gage K.L. Climate change effects on plague and tularemia in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007; 7(4):529–40. DOI: 10.1089/vbz.2007.0125.

17. Snäll T., O'Hara R.B., Ray C., Collinge S.K. Climate-driven spatial dynamics of plague among prairie dog colonies. *Am. Nat.* 2008; 171(2):238–48. DOI: 10.1086/525051.

18. Ben Ari T., Neerinx S., Gage K.L., Kreppel K., LaDiso A., Leirs H., Stenseth N.C. Plague and Climate: Scales Matter. *PLoS Pathog.* 2011; 7(9):e1002160. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002160.

19. 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.

20. Eroshenko G.A., Попов Н.В., Альхова Ж.В., Балькова А.Н., Куклева Л.М., Червякова Н.С., Майканов Н.С., Сармулдина А.Х., Кутырев В.В. [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.

21. Eroshenko G.A., Попов Н.В., Альхова Ж.В., Балькова А.Н., Куклева Л.М., Кутырев В.В. [Phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* strains of Medieval biovar, isolated in Precaspian North-Western steppe plague focus in the XX century]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; 2:55–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-55-61.

22. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Laboratory Diagnostics of Particularly Dangerous Infectious Diseases. Practice Guidelines]. M.: CJSC «Shiko»; 2013: 560 p.

23. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Lucy A Weinert, 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.

Authors:

Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'hova Zh.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Grazhdanov A.K., Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Ayazbaev T.Z. M. Aikimbaev National Scientific Center of Particularly Dangerous Infections. Almaty, Republic of Kazakhstan.

Maikanov N.S. Ural Plague Control Station. Uralsk, Republic of Kazakhstan

Об авторах:

Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Альхова Ж.В., Куклева Л.М., Балькова А.Н., Гражданов А.К., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Аязбаев Т.З. Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М. Аикимбаева. Республика Казахстан, Алматы

Майканов Н.С. Уральская противочумная станция. Республика Казахстан, Уральск

Поступила 29.10.19.

Принята к публ. 10.12.19.