

DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-56-61

УДК 616.98:842.23

Г.А. Ерошенко, Л.М. Куклева, Ж.В. Альхова, А.Н. Балыкова, Н.В. Попов, Я.М. Краснов,
Н.С. Червякова, В.В. Кутырев**ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИСТОРИЯ КАРАКУМСКОГО ПУСТЫННОГО ОЧАГА**

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

Цель исследования – анализ филогенетического родства штаммов и направлений распространения *Yersinia pestis* в Каракумском пустынном очаге в XX в. **Материалы и методы.** Выполнено полногеномное секвенирование 8 штаммов *Yersinia pestis*, выделенных в Каракумском пустынном очаге в 1949–1985 гг. При проведении филогенетического анализа также использованы нуклеотидные последовательности 16 штаммов *Y. pestis* из сопредельных очагов Восточного и Северного Прикаспия 1917–2002 гг., секвенированные в РосНИПЧИ «Микроб» на платформе Genestudio Ion S5XL (Thermo Fischer Scientific). Филогенетический анализ выполнен на основе 1720 выявленных коровых SNPs. Построение филогенетического дерева проводили в программе PhyML 3.1 с помощью алгоритма Maximum Likelihood модели нуклеотидных замен GTR. **Результаты и обсуждение.** По данным полногеномного SNP анализа штаммов *Y. pestis* из Каракумского пустынного очага, очагов Восточного и Северного Прикаспия проведен филогенетический анализ популяций возбудителя чумы, циркулировавших в Туркменистане в XX в. Показано, что по территории Каракумского пустынного очага прошли три независимые волны распространения *Y. pestis*. Происхождение первой, зарегистрированной в 1912 г., вспышки чумы в юго-восточной части очага и ее этиологический агент остаются пока неустановленными. Вторая волна связана с распространением на этих территориях в 1949–1970 гг. северо-приаральской популяции 2.MED1 средневекового биовара, приведшим к проявлению здесь эпизоотической активности в 1949 г., а также к последующим случаям и вспышкам чумы в середине XX в. В середине второй половины прошлого века Каракумского пустынного очага достигла еще одна волна распространения 2.MED1 из Северного Прибалхашья. Эта центрально-азиатская популяция также укоренилась в природном биоценозе Каракумского очага. Полученные данные свидетельствуют об активных процессах распространения *Y. pestis* средневекового биовара в Восточном Прикаспии в южной подзоне пустынь Евразии в XX в.

Ключевые слова: Каракумский пустынный очаг, *Yersinia pestis*, филогенетическое родство, возбудитель чумы.

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

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Альхова Ж.В., Балыкова А.Н., Попов Н.В., Краснов Я.М., Червякова Н.С., Кутырев В.В. Филогенетическая история Каракумского пустынного очага. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 3:56–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-56-61
Поступила 22.06.20. Принята к публ. 25.06.20.

G.A. Eroshenko, L.M. Kukleva, Zh.V. Al'khova, A.N. Balykova, N.V. Popov, Ya.M. Krasnov,
N.S. Chervyakova, V.V. Kuttyrev**Phylogenetic History of Kara Kum Desert Focus**

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation

Abstract. Objective of the study was to analyze phylogenetic relation of the strains and dissemination routes of *Yersinia pestis* in Kara Kum desert focus in XX century. **Materials and methods.** We have carried out whole genome sequencing of 8 *Yersinia pestis* strains isolated in Kara Kum desert focus between 1949 and 1985. We also used nucleotide sequences of 16 *Y. pestis* strains from neighboring foci of East and North Caspian Sea region dated 1917–2002, sequenced at the premises of RusRAPI "Microbe" on Genestudio Ion S5XL platform (Thermo Fischer Scientific). Phylogenetic analysis was performed based on 1720 identified core SNPs. Phylogenetic dendrogram was constructed using Maximum Likelihood algorithm, PhyML v. 3.1 software package, and nucleotide substitution model GTR. **Results and discussion.** On the basis of whole-genome SNP analysis of *Y. pestis* strains from Kara Kum desert focus, West and North Caspian Sea region foci analysis of plague agent populations circulating in Turkmenistan in XX century was conducted. It has been demonstrated that three separate waves of *Y. pestis* dissemination swept the territory of Kara Kum desert focus. The origin of the first one, registered in 1912, plague outbreak in south-eastern part of the focus and its etiological agent remain unspecified so far. The second wave is associated with distribution of North-Aral 2.MED1 population of medieval biovar in 1949–1970, which led to the emergence of epizootic activity in 1949, as well as subsequent cases and outbreaks of plague in this territory in the middle of the XX century. In the mid-second half of the past century, one more 2. MED1 dissemination wave from the North Balkhash region hit the Kara Kum desert focus. This central-asian population has also taken root in the natural biocenosis of the Kara Kum focus. The data obtained testify to active processes of distribution of *Y. pestis* of medieval biovar in East Caspian Sea region in southern sub-zone of Eurasian deserts in XX century.

Key words: Kara Kum desert focus, *Yersinia pestis*, phylogenetic relation, plague agent.

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

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

Citation: Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Al'khova Zh.V., Balykova A.N., Popov N.V., Krasnov Ya.M., Chervyakova N.S., Kuttyrev V.V. Phylogenetic History of Kara Kum Desert Focus. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; 3:56–61. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-56-61

Received 22.06.20. Accepted 25.06.2020.

Eroshenko G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>
Kukleva L.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-8364>
Al'khova Zh.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7681-5773>
Balykova A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3766-7979>
Popov N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-9261>
Krasnov Ya.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-2394>
Chervyakova N.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3133-3820>
Kutyrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Каракумский пустынный очаг расположен к востоку от Каспийского моря в южной подзоне пустынь Центральной Азии. Он занимает большую часть Туркменистана. Общая площадь составляет 365560 км². Основная часть совпадает с границами крупнейшей в мире песчаной пустыни – Закаспийскими Каракумами. Основным носителем чумы в очаге является большая песчанка *Rhombomys opimus*. Основные переносчики – блоха *Xenopsylla hirtipes* и другие представители этого рода [1]. Первое появление чумы в Каракумском песчаном очаге отмечено в 1912 г. в юго-восточной части. В ауле Чайрук в окрестностях г. Мары произошла вспышка чумы, во время которой заболело и умерло 54 человека. Более ранние данные о проявлениях чумы в Каракумском пустынном очаге, как и во всем Туркменистане, отсутствуют. Происхождение вспышки 1912 г. неизвестно. Также отсутствуют штаммы *Y. pestis*, вызвавшие эту вспышку. В этот период и ранее, начиная с 1876 г., вспышки чумы происходили в Северо-Западном и Северном Прикаспии, а также в Закавказье [2]. Штаммы, выделенные в этих очагах, относятся к средневековому биовару основного подвида возбудителя чумы. Это высоковирулентные и эпидемически значимые штаммы. По генетической номенклатуре ветвей они относятся к линии 2.MED эволюции чумного микроба [3–9]. Ветвь 2.MED1 – самая молодая ветвь средневекового биовара. Она расположена на филогенетическом дереве средневекового биовара после 2.MED0, 2.MED2, 2.MED3 и недавно выявленной нами ветви 2.MED4. Популяция 2.MED1 занимает обширные пространства очаговых по чуме территорий Восточной Европы и Центральной Азии [10]. Доказано, что штаммы 2.MED1 являлись этиологическими агентами вспышек чумы в Северо-Западном и Северном Прикаспии в первой половине XX в. К середине того же века прикаспийская популяция 2.MED1 значительно расширила свой ареал в восточном направлении и укоренилась в Северном Приаралье, где она сохранилась во время длительного межэпизоотического периода, приведшего к ее исчезновению в самом Северном Прикаспии. При наступлении благоприятных климатических условий на фоне роста уровня Каспийского моря и повышения увлажненности климата штаммы 2.MED1 из Северного Приаралья повторно заселили очаги Северного, затем Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья [11, 12]. Ранее наряду с каспийской подветвью выявлена также центрально-азиатская подветвь 2.MED1, которая получила распространение в Центральной Азии в XX в. [10].

В Каракумском пустынном очаге эпизоотии на грызунах впервые зарегистрированы в 1949 г. Затем

они происходили здесь практически ежегодно до 1986 г. После перерыва с 1986 по 1989 год эпизоотии отмечались в 1991–1993 гг., а после перерыва с 1998 по 2003 год вновь зафиксированы в 2004 г. Во время наблюдения за Каракумским пустынным очагом в период с 1949 по 1985 год специалистами противочумной системы собрано большое количество штаммов *Y. pestis*, которые хранятся в Государственной коллекции патогенных бактерий на базе РосНИПЧИ «Микроб». Филогенетический анализ этих штаммов в сочетании с данными эпизоотологического и эпидемиологического мониторинга позволяет провести реконструкцию циркуляции *Y. pestis* в Каракумском пустынном очаге и на сопредельных территориях в XX в. Эти результаты необходимы для выявления закономерностей пространственно-временной циркуляции возбудителя чумы на территории Прикаспийской низменности и прогнозирования активизации природных очагов чумы, вызванной циклическими изменениями климата.

Цель работы – анализ филогенетического родства штаммов и направлений распространения *Y. pestis* в Каракумском пустынном очаге в XX в.

Материалы и методы

Штаммы. Исследованные в работе штаммы *Y. pestis* получены из Государственной коллекции патогенных бактерий на базе РосНИПЧИ «Микроб». Всего исследовано 24 штамма *Y. pestis*, преимущественно из Каракумского пустынного очага, сопредельных очагов Северного и Восточного Прикаспия. Анализ культурально-морфологических и биохимических свойств штаммов проводили в соответствии с принятыми методами лабораторной диагностики чумы [13].

Полногеномное секвенирование, идентификация SNPs, построение дендрограмм. Полногеномное секвенирование выполняли с помощью Genestudio Ion S5XL (Thermo Fischer Scientific). Для обработки данных и сборки последовательностей сырых ридов *de novo* использовали Ion Torrent Suite software package, 5.12 и Newbler gsAssembler 2.6. Секвенированные риды собирали в контиги со средним покрытием на геном 98,96 % (45-кратная глубина прочтения). Средний размер собранного генома составил 4,59 м.п.н. Коровые SNPs выявляли путем выравнивания контигов штаммов *Y. pestis* на геноме CO92 с помощью программы Snippy 4.6., затем удаляли 28 гомоплазий SNPs. Дендрограмму строили по алгоритму Maximum Likelihood с применением программы PhyML 3.1. Модель нуклеотидных замен GTR подобрана в программе Jmodeltest2 с учетом

АИС-критерия. Использовали 500 бутстреп-реплик. Визуализацию филогенетического дерева выполняли в программе Dendroscope V3.5.9.

Результаты и обсуждение

В этой работе нами изучены штаммы из Каракумского пустынного очага, выделенные в 1949–1985 гг. Для восьми из них проведено полногеномное секвенирование, включая 4 штамма от большой песчанки, 1 – от переносчиков (блох) и 3 – от человека. Для выяснения филогенетического родства этих штаммов в анализ включены также нуклеотидные последовательности штаммов из сопредельных пустынных очагов Центральной Азии – Копетдагского (1 штамм от большой песчанки, 1967 г.), Устюртского (2 штамма от большой песчанки, 1926, 1975 гг.), Северо-Приаральского (1 штамм от человека, 1945 г.), Мангышлакского (2 штамма от большой песчанки, 1967, 1975 гг.), Приаральско-Каракумского (1 штамм от большой песчанки, 1945 г.), Кызылкумского (1 штамм от человека, 1924 г.), Прибалхашского (2 штамма от большой песчанки, 1939 и 1961 гг.). Используются также штаммы из очагов Прикаспия – Прикаспийского Северо-Западного степного (1 штамм от малого суслика, 1924 г.), Волго-Уральского степного (2 штамма: от человека, 1932 г. и от малого суслика, 1992 г.), Волго-Уральского песчаного (2 штамма: от верблюда, 1917 г. и от полуденной песчанки, 2002 г.) и Кавказа – Центрально-Кавказского высокогорного очага чумы (1 штамм от горного суслика, 1986 г.) (таблица). Все 24 штамма обладали типичными для очагов Прикаспия и пустынных очагов Центральной Азии свойствами. Они не ферментировали рамнозу, не редуцировали нитраты, но ферментировали глицерин и арабинозу и по комплексу этих дифференциальных биохимических свойств относились к средневековому биовару основного подвида возбудителя чумы. Все штаммы секвенированы в РосНИПЧИ «Микроб». Часть из них депонирована в международной генетической базе данных NCBI GenBank (таблица). В рамках этой работы в NCBI GenBank опубликованы геномы трех штаммов из Каракумского пустынного очага: *Y. pestis* 693 (человек, 1949 г.) – № JABWHN000000000, *Y. pestis* 153 (большая песчанка, 1964 г.) – № JABWHI000000000 и М-525 (большая песчанка, 1970 г.) – № JABWHG000000000.

При построении дендрограммы также использованы штаммы *Y. pestis* других филогенетических линий из разных очагов мира, последовательности которых взяты из базы данных NCBI GenBank. К ним относятся *Pestoides F* (кавказский подвид), *Pestoides A* (алтайский биовар центрально-азиатского подвида), 620024 (тибетский подвид), C092 (восточный биовар основного подвида), 351001 (античный биовар основного подвида), KIM10 (средневековый биовар основного подвида, филогенетическая ветвь 2.MED1), 91 (средневековый биовар основ-

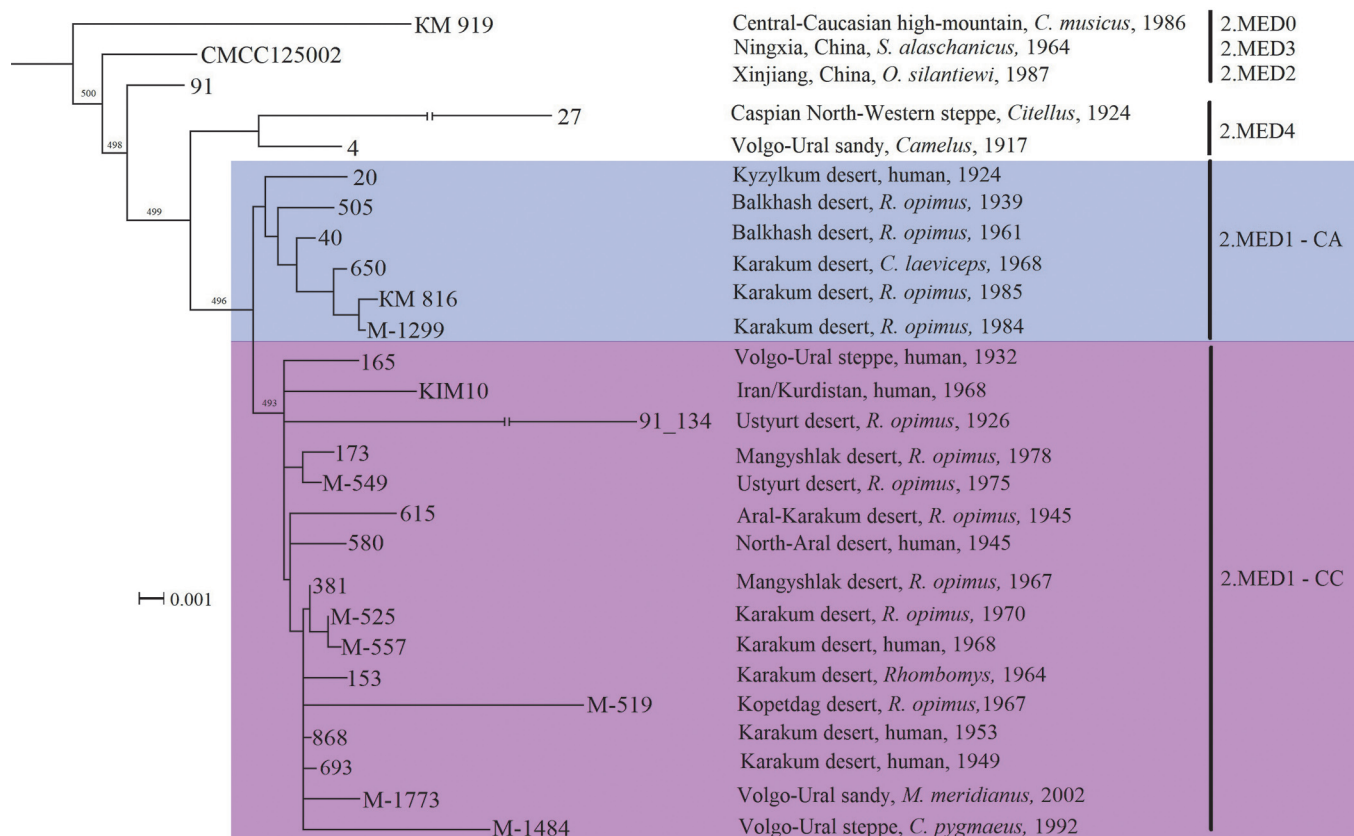
ного подвида, филогенетическая ветвь 2.MED2), CMCC125002 (средневековый биовар основного подвида, филогенетическая ветвь 2.MED3). По данным полногеномного SNP анализа этих 32 штаммов на основе найденных 1720 полиморфных нуклеотидов (SNPs) проведен филогенетический анализ штаммов *Y. pestis* из Каракумского пустынного очага (рисунок).

Все 8 штаммов из Каракумского пустынного очага вошли в состав ветви 2.MED1 средневекового биовара, однако пять из них вошли в каспийскую подветвь ветви 2.MED1, а три – в ее центрально-азиатскую подветвь. Штаммы, отошедшие к каспийской подветви (М-525, М-557, 153, 693 и 868), выделены в период с 1949 по 1970 год, включая три штамма от человека, два – от большой песчанки. Очевидно, что они являлись этиологическими агентами вспышек и случаев чумы, имевших место в 1949, 1953 и 1968 гг. в Красноводской и Ашхабадской областях Туркменистана. На дендрограмме этим штаммам предшествуют штаммы из Северного Приаралья – штамм 580 (от человека, 1945 г.) из Северо-Приаральского пустынного очага и штамм 615 (от большой песчанки, 1945 г.) из Приаральско-Каракумского пустынного очага. Это означает, что штаммы из Каракумского очага 1949–1970 гг. не являются прямыми потомками штаммов *Y. pestis* из Северного Прикаспия, вызвавших там вспышки чумы в начале XX в. По данным филогенетического анализа, их ближайшие предшественники – штаммы из Северного Приаралья 1945 г. Из этого следует, что Каракумский пустынный очаг, а также Копетдагский пустынный очаг (штамм М-519 от большой песчанки, 1967 г.) заселены в середине XX столетия популяцией 2.MED1, пришедшей в Восточный Прикаспий из Северного Приаралья. В то же время из дендрограммы следует, что штаммы из двух других очагов Восточного Прикаспия – Устюртского (штаммы 91(134) и М-549 от большой песчанки, 1926 и 1975 гг.) и Мангышлакского (штамм 173 от большой песчанки, 1978 г.) принадлежат к каспийской подветви 2.MED1, составленной в основном штаммами первой половины XX в. Это доказывает, что данная популяция сохранилась здесь и во второй половине XX в., когда ее штаммы уже не выделялись на исходных территориях – в Северо-Западном и Северном Прикаспии.

Три других исследованных штамма из Каракумского пустынного очага – 650 (от блох *Ceratophyllus laeviceps*, 1968 г.), М-1299 и КМ816 (от большой песчанки, 1984–1985 гг.) вошли в центрально-азиатскую подветвь 2.MED1, точное происхождение которой неизвестно. Наиболее ранним ее представителем является штамм 20 из Кызылкумского пустынного очага (человек, вспышка в с. Ак-Камыш, 1924 г.). За ним следуют штаммы из Прибалхашского пустынного очага – 505 (большая песчанка, 1939 г.) и 40 (большая песчанка, 1961 г.). На дендрограмме эти штаммы предшествуют штам-

Происхождение и характеристика использованных в работе штаммов *Y. pestis*
Origin and characteristics of *Y. pestis* strains utilized for the study

№ No	Штамм Strain	Природный очаг, место выделения Natural focus, site of isolation	Источник, год Source, year	Филогенетическая ветвь, № депонирования в NCBI GenBank Phylogenetic branch, access No into NCBI GenBank
1	KM919	Центрально-Кавказский высокогорный, Кабардино-Балкарская АССР, вблизи г. Кызы-Кол Central-Caucasian high-mountain focus, Kabardino-Balkarian Autonomous Soviet Socialist Republic (ASSR), nearby Kyzu-Kol city	<i>Spermophilus musicus</i> , 1986	2.MED0 № MBSI00000000
2	27	Прикаспийский Северо-Западный степной, Ростовская обл., Заветнинский р-н Precaspian North-Western steppe focus, Rostov Region, Zavetninsky District	<i>Spermophilus pygmaeus</i> , 1924	2.MED4
3	165	Волго-Уральский степной, Уральская обл., Кзыл-Кугинский р-н Volga-Ural steppe focus, Ural Region, Kzyl-Kuginsky District	Человек, 1932 Human, 1932	2.MED1
4	M-1484	Волго-Уральский степной, Калмыцкий ПЧО Volga-Ural steppe focus, Kalmyk Plague Control Division	<i>Spermophilus pygmaeus</i> , 1992	2.MED1 № LQAV00000000
5	4	Волго-Уральский песчаный, Западный Казахстан Volga-Ural sandy focus, West Kazakhstan	Верблюд, 1917 Camel, 1917	2.MED4
6	M-1773	Волго-Уральский песчаный, Красноярский р-н Volga-Ural sandy focus, Krasnoyarsk Region	<i>Meriones meridianus</i> , 2002	2.MED1 № LYMG00000000
7	91(134)	Устюртский пустынный, Западный Казахстан, Адаевская обл., Мангышлакский уезд Ustyurtsky desert focus, West Kazakhstan, Adaevskaya Region, Mangyshlak District	<i>Rhombomys opimus</i> , 1926	2.MED1
8	M-549	Устюртский пустынный, Туркмения, Красноводская обл. Ustyurtsky desert focus, Turkmenia, Krasnovodsk Region	<i>Rhombomys opimus</i> , 1975	2.MED1 № LQBA00000000
9	580	Северо-Приаральский пустынный, Казахстан, Кзыл-Ординская обл., Аральский р-н, остров Бигорунди North-Aral desert focus, Kazakhstan, Kzyl-Ordinsk Region, Aral District, Isle Bigorundi	Человек, 1945 Human, 1945	2.MED1
10	381	Мангышлакский пустынный, Ур. Жалпак-Турт-Куль Mangyshlak desert focus, Zhalpak-Turt-Kul area	<i>Rhombomys opimus</i> , 1967	2.MED1
11	173	Мангышлакский пустынный, окрестности колодца Айзискайкудук Mangyshlak desert focus, in the vicinity of a well, Ajziskajkuduk	<i>Rhombomys opimus</i> , 1978	2.MED1 № LQAZ00000000
12	615	Приаральско-Каракумский пустынный, Казахстан, Кзыл-Ординская обл. Aral-Karakum desert focus, Kazakhstan, Kzyl-Ordinsk Region	<i>Rhombomys opimus</i> , 1945	2.MED1
13	693	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, Кизил-Арватский р-н Karakum desert focus, Turkmen SSR, Kizil-Arvatsky District	Человек, 1949 Human, 1949	2.MED1
14	868	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, п. Ак-Кую Karakum desert focus, Turkmen SSR, Ak-Kuyu village	Человек, 1953 Human, 1953	2.MED1
15	153	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, котловина Кырк-Илак Karakum desert focus, Turkmen SSR, Kyrk-Ilak Depression	Песчанка, 1964 Gerbil, 1964	2.MED1
16	M-557	Каракумский пустынный, Туркмения, Ашхабадский р-н Karakum desert focus, Turkmenia, Ashkhabad District	Человек, 1968 Human, 1968	2.MED1
17	650	Каракумский пустынный, Чиплийский р-н Karakum desert focus, Chipliysky District	<i>Ceratophyllus laeviceps</i> , 1968	2.MED1
18	M-525	Каракумский пустынный, Туркмения, Ашхабадская обл., Каахкинский р-н Karakum desert focus, Turkmenia, Ashkhabad Region, Kaakhinsky District	<i>Rhombomys opimus</i> , 1970	2.MED1
19	KM816	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, Красноводская обл., Красноводский р-н Karakum desert focus, Turkmen SSR, Krasnovodsk Region, Krasnovodsk District	<i>Rhombomys opimus</i> , 1985	2.MED1 № LPXU00000000
20	M-1299	Каракумский пустынный, Туркменская ССР, Красноводская обл., Красноводский р-н Karakum desert focus, Turkmen SSR, Krasnovodsk Region, Krasnovodsk District	<i>Rhombomys opimus</i> , 1984	2.MED1
21	M-519	Копетдагский пустынный, Туркмения, р-н Кизыл-Атрекский, окрестности водохранилища Хау Гуч Kopetdag desert focus, Turkmenia, Kizyl-Atreksky District, vicinity of the Khau Guch reservoir	<i>Rhombomys opimus</i> , 1967	2.MED1 № LQAX00000000
22	20	Кызылкумский пустынный, Туркестан, ур. Ак Камыш Kuzylkum desert, Turkestan, Ak Kamysh tract	Человек, 1924 Human, 1924	2.MED1
23	505	Прибалхашский пустынный, Алма-Атинская обл., Джаркентский р-н Pre-Balkhash desert focus, Alma-Ata Region, Dzharkentsky District	<i>Rhombomys opimus</i> , 1939	2.MED1
24	40	Прибалхашский пустынный, Талды-Курганская обл. Pre-Balkhash desert focus, Taldy-Kurgansk Region	<i>Rhombomys opimus</i> , 1961	2.MED1



Филогенетический анализ *Y. pestis* из Каракумского пустынного очага, сопредельных очагов Прикаспия, Центральной Азии и других очагов мира на основе выявленных 1720 коровых SNPs по данным полногеномного секвенирования 32 штаммов. Построение дендрограммы осуществляли с использованием программы PhyML 3.1 методом Maximum Likelihood с моделью нуклеотидных замен GTR, с 500-бутстреп поддержкой. Для повышения качества разрешения на рисунке приведен фрагмент дендрограммы, содержащий только штаммы средневекового биовара:

2.MED1-CA – центрально-азиатская подветвь 2.MED1, 2.MED1-CC – каспийская подветвь

Phylogenetic analysis of *Y. pestis* strains from Kara Kum desert focus, neighboring foci of Caspian Sea region, Central Asia and other foci of the world based on 1720 core SNPs identified through whole genome sequencing of 32 strains. Tree diagram construction was performed by means of PhyML v. 3.1 software using Maximum Likelihood method with nucleotide substitution model GTR, with 500-bootstrap support. In order to enhance the quality of resolution, the figure shows the part of the dendrogram containing only the strains of medieval biovar:

2.MED1-CA – Central Asian sub-branch of 2.MED1, 2.MED1-CC – Caspian sub-branch

мам 1968, 1984 и 1985 гг. из Каракумского песчаного очага. Это позволяет предположить, что штаммы центрально-азиатской подветви 2.MED1, ранее пришедшие в Кызылкумский пустынный очаг и проникшие в Прибалхашье, к середине второй половины XX в. на фоне благоприятных климатических условий распространились на территорию Каракумского очага и укоренились в биоценозе этого очага.

Таким образом, Каракумский пустынный очаг на протяжении XX в. пережил 3 волны распространения *Y. pestis*. Первая волна представлена вспышкой чумы в ауле Чайрук (окрестности г. Мары) в 1912 г., происхождение которой и филогенетическая принадлежность этиологического агента неизвестны. По-видимому, эта первая волна не сопровождалась образованием устойчивого очага чумы, поскольку эпизоотическая активность в Каракумском очаге обнаружена позже – лишь в 1949 г., после второй волны распространения на данной территории штаммов 2.MED1 из Северного Приаралья. Третья волна *Y. pestis* связана с распространением

в Каракумском очаге центрально-азиатской подветви 2.MED1, пришедшей из Прибалхашья в середине второй половины XX в. Полученные данные свидетельствуют об активных процессах экспансии *Y. pestis* средневекового биовара в северной и южной подзоне пустынь Евразии в XX в., вызванных циклическими изменениями климата. Эти результаты открывают перспективу реконструкции и прогнозирования пространственно-временной циркуляции возбудителя чумы в природных очагах Восточной Европы и Центральной Азии на основе комплексного анализа вновь полученных с помощью современных генетических технологий филогенетических данных, а также ранее накопленных при многолетнем проведении мониторинга природных очагов чумы специалистами противочумной системы эпизоотологических и эпидемиологических данных.

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

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: ООО «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; 96:14043–8. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14043.
4. Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A.J., Wagner D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francois V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 10(51):17837–42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101.
5. Haensch S., Bianucci R., Signoli M., Rajerison M., Schultz M., Kacki S., Vermunt M., Weston D.A., Hurst D., Achtman M., Carniel E., Bramanti B. Distinct clones of *Yersinia pestis* caused the Black Death. *PLoS Pathog.* 2010; 6(10):e1001134. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001134.
6. 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.
7. Cui Y., Song Y. Genome and evolution of *Yersinia pestis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 918:171–92. DOI: 10.1007/978-94-024-0890-4_6.
8. 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.
9. Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M., Le Guern A.-S., Savin C., Pizarro-Cerdá J. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. *Genes Immun.* 2019; (5):357–70. DOI: 10.1038/s41435-019-0065-0.
10. 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.
11. Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Альхова Ж.В., Куклева Л.М., Балькова 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.
12. Eroshenko G.A., Popov N.V., Alkhova Zh.V., Balykova A.N., Kukleva L.M., Chervyakova N.S., Maykanov N.S., Sarmuldina 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. (In English). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-51-57.
13. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Лабораторная диагностика особо опасных инфекционных болезней. Практическое руководство. М.: ЗАО «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: “Meditsina”; 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” LLC; 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; 96:14043–8. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14043.
4. Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A.J., Wagner D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francois V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 10(51):17837–42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101.
5. Haensch S., Bianucci R., Signoli M., Rajerison M., Schultz M., Kacki S., Vermunt M., Weston D.A., Hurst D., Achtman M., Carniel E., Bramanti B. Distinct clones of *Yersinia pestis* caused the Black Death. *PLoS Pathog.* 2010; 6(10):e1001134. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001134.
6. 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.
7. Cui Y., Song Y. Genome and evolution of *Yersinia pestis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 918:171–92. DOI: 10.1007/978-94-024-0890-4_6.
8. 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.
9. Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M., Le Guern A.-S., Savin C., Pizarro-Cerdá J. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. *Genes Immun.* 2019; (5):357–70. DOI: 10.1038/s41435-019-0065-0.
10. 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.
11. Eroshenko G.A., Popov N.V., Alkhova Zh.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Grazhdanov A.K., Ayazbaev T.Z., Maikanov N.S., Kutyrev 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 Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-48-55.
12. Eroshenko G.A., Popov N.V., Alkhova Zh.V., Balykova A.N., Kukleva L.M., Chervyakova N.S., Maykanov N.S., Sarmuldina 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. (In English). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-51-57.
13. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Laboratory Diagnostics of Particularly Dangerous Infectious Diseases. Practice Guidelines]. Moscow: “Shiko” CJSC; 2013. 560 p.

Authors:

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

Об авторах:

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