

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-23-37

УДК 616.98:579.842.23

К.А. Никифоров

Штаммы *Yersinia pestis* линии 1.ORI как этиологический агент III пандемии чумы*ФКВН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация*

Штаммы *Yersinia pestis* линии 1.ORI берут свое начало в Китае как результат эволюции филогенетической ветви 1.ANT. Штаммы восточного биовара делятся с образованием трех основных линий эволюции: 1.ORI1, 1.ORI2, 1.ORI3. Линии 1.ORI1 и 1.ORI2 возникли в Китае, а затем распространились на восточное и западное побережье Индии соответственно. Штаммы восточного биовара широко распространились по всему миру преимущественно в результате заноса морским путем. Так, линия 1.ORI1 занесена на территорию Северной Америки. Линия 1.ORI2 получила распространение в Юго-Восточной Азии, Африке, Европе и Южной Америке. Кроме того, штаммы восточного биовара завезены и на территорию Австралии, однако формирования природных очагов не произошло. Распространение штаммов на новые территории во время третьей пандемии, как правило, происходило с участием одного штамма, который вызывал эпизоотии среди синантропных грызунов. После регистрировались вспышки среди населения портовых городов с последующим заносом в сельскую местность и формированием природных очагов при подходящих природных условиях. При отсутствии таковых возбудитель чумы элиминировался из природных биотопов, формирования природного очага не происходило. В последние десятилетия большинство случаев чумы человека в мире вызвано штаммами восточного биовара (1.ORI). Однако возникновение и распространение эволюционной линии «1» изучены недостаточно. В настоящее время для выяснения подробностей иррадиации штаммов восточного биовара не хватает как исторических данных, так и штаммов, являющихся предками для современных штаммов на территории многих стран. В результате представления о диссеминации многих ветвей эволюции штаммов восточного биовара в настоящее время имеют вид гипотез. В обзоре проведен анализ литературных данных по истории и эпидемиологии чумы за третью пандемию, поиск связи эпидемических проявлений с принадлежностью штаммов, их вызвавших, к определенным филогенетическим линиям.

Ключевые слова: чума, возбудитель чумы, восточный биовар, ветви эволюции.

Корреспондирующий автор: Никифоров Константин Алексеевич, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Никифоров К.А. Штаммы *Yersinia pestis* линии 1.ORI как этиологический агент III пандемии чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 3:23–37. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-23-37

Поступила 29.04.2021. Отправлена на доработку 11.06.2021. Принята к публ. 27.10.2021.

К.А. Nikiforov

Yersinia pestis* Strains of the 1.ORI Line as Etiological Agent of the Plague Pandemic IIIRussian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation*

Abstract. *Yersinia pestis* strains of the 1.ORI lineage originate from China as a result of evolution of the 1.ANT phylogenetic branch. Strains of the biovar orientalis are divided into three major lines of evolution: 1.ORI1, 1.ORI2, 1.ORI3. Lines 1.ORI1 and 1.ORI2 originated in China and then spread across the east and west coasts of India, respectively. Strains of the biovar orientalis have widely spread throughout the world, mainly as a result of introduction by sea. This way, the 1.ORI1 line was imported onto the territory of North America. 1.ORI2 line has spread to Southeast Asia, Africa, Europe, and South America. In addition, the strains of the biovar orientalis were brought to the territory of Australia, however, the formation of natural foci did not occur. The spread of strains to new territories during the third plague pandemic, as a rule, took place with the participation of one strain, which caused epizootics among synanthropic rodents. After that, outbreaks were recorded among the population of port cities, followed by drifting into the countryside and the formation of natural foci under suitable natural conditions. In the absence of such, the plague pathogen was eliminated from natural biotopes, and the formation of a natural focus did not occur. In recent decades, most cases of human plague in the world have been caused by strains of the biovar orientalis (1.ORI). However, the emergence and spread of the evolutionary line “1” is insufficiently studied. Currently, there is a lack of both historical data and strains that are ancestors of modern strains in many countries to clarify the details of the irradiation of strains of the biovar orientalis. As a result, the concepts of dissemination of many evolution branches of the strains, biovar orientalis are in the form of hypotheses to date. In this work, the collection and analysis of literature data on the history and epidemiology of plague over the third pandemic, a search for a connection between epidemic manifestations and the appurtenance of the strains that caused them to certain phylogenetic lineages was carried out.

Key words: plague, plague agent, biovar orientalis, branches of evolution.

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

Corresponding author: Konstantin A. Nikiforov, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Nikiforov K.A. *Yersinia pestis* Strains of the 1.ORI Line as Etiological Agent of the Plague Pandemic III. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2022; 3:23–37. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-23-37

Received 29.04.2021. Revised 11.06.2021. Accepted 27.10.2021.

Nikiforov K.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-9486>

Yersinia pestis – возбудитель чумы – зоонозной природно-очаговой особо опасной бактериальной инфекционной болезни с трансмиссивным механизмом передачи. Штаммы возбудителя чумы циркулируют в различных ландшафтно-климатических регионах, что обуславливает значительное внутривидовое разнообразие *Y. pestis*. Активные очаги чумы в настоящее время находятся на всех континентах, кроме Австралии и Антарктиды [1].

Вид *Y. pestis* является ветвью эволюции возбудителя псевдотуберкулеза – *Yersinia pseudotuberculosis*, от которого он отделился около 20 тыс. лет назад [2]. Сравнительный анализ полногеномных последовательностей штаммов *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* показал идентичность их генов-гомологов на 97–99 %, а гена 16S рРНК – на 100 %.

В структуре вида, согласно усовершенствованной классификации, основанной на данных полногеномного секвенирования, выделяют семь подвидов: основной и шесть неосновных подвидов: тибетский, кавказский, ангольский, центральноазиатский, цинхайский, улегейский. В центральноазиатский подвид включено четыре биовара: алтайский, гиссарский, таласский, *microtus* [3]. Высоковирулентные и эпидемически значимые штаммы основного подвида делятся на три биовара: античный, средневековый и восточный. Штаммы античного биовара формируют несколько ветвей эволюции: 0.ANT, 1.ANT, 2.ANT, 3.ANT, 4.ANT. Линия 1.ANT является предковой по отношению к штаммам группы *intermedium* (1.IN) и восточному биовару (1.ORI), а линия 2.ANT дала начало средневековому биовару (2.MED).

В истории человечества описано три пандемии чумы: первая началась с чумы Юстиниана (541–544 гг.) и продолжалась с перерывами до 750 г. н.э.; вторая известна как «черная смерть» (Европа, 1347–1351 гг.) вместе с последующими волнами, в частности Великой чумой (1665–1666 гг.); третья начала свой путь в Китае в 1850-х гг. и распространилась по всему миру в виде серии эпидемий к середине XX в. [4, 5]. В отношении более ранних вспышек, таких как чума Афин (430–427 до н.э.) и Антонинова чума (165–180 гг. н.э.), отсутствуют доказательства, позволяющие связать их с *Y. pestis*.

Ранее считалось, что пандемии были вызваны штаммами античного, средневекового и восточного биоваров *Y. pestis*, позднее M. Drancourt *et al.* высказали точку зрения, что все три пандемии чумы имели в качестве этиологического агента штаммы, близкие восточному биовару [6]. Полногеномное секвенирование штаммов периода первой пандемии показало, что они наиболее близки линии 0.ANT [5]. M.A. Spyrou *et al.* выполнили полногеномное секвенирование штаммов, выделенных из костных останков жертв второй пандемии, и установили, что эти штаммы являются предшественниками первой линии эволюции *Y. pestis*, объединяющей 1.ANT, 1.ORI, 1.IN [7].

Штаммы линии 1.ORI сформировались в Китае в результате эволюции филогенетической ветви 1.ANT,

штаммы которой в настоящее время встречаются в Восточной и Центральной Африке (Демократическая Республика Конго, Уганда, Кения). G. Morelli *et al.* высказали гипотезу, что штаммы линии 1.ANT попали из Китая в Африку на кораблях адмирала Чжэн Хэ в 1409–1433 гг. [8]. Однако линия 1.ANT1 возникла 628–6914 лет назад, что предшествует путешествиям Чжэн Хэ. Штаммы этой линии могли быть завезены в Восточную и Центральную Африку альтернативным путем, например арабскими торговцами.

В настоящее время возникновение и распространение эволюционной линии «1» изучено недостаточно. Установлено, что штаммы, предшествовавшие штаммам 1.ANT, были причиной второй пандемии чумы [7], берущей начало в Нижнем Поволжье и Черноморье (1346 г.), распространившейся по Европе, вызвав эпидемию «черной смерти». Дальнейшие пути распространения линии «1» остаются неясными. Известно, что штаммы 1.ANT укоренились в Восточной и Центральной Африке, а штаммы более эволюционно молодой линии 1.IN эндемичны для Китая. Согласно современным представлениям, штаммы линии 1.IN происходят от 1.ANT. При этом в Китае не циркулируют штаммы линии 1.ANT, таким образом, линия 1.ORI, возможно, эволюционировала из линии 1.IN, штаммы которой распространены на юге и в центре Китая. Высказано предположение, что штаммы возбудителя чумы второй пандемии были занесены на территорию Китая и дали начало эволюционной линии 1.IN, а исходные штаммы были элиминированы [5, 9].

В настоящее время остается нерешенным ряд вопросов по эволюции линии «1», вызвавшей две пандемии. Неясен эволюционный путь от линии 1.ANT до 1.IN, неизвестны причины исчезновения штаммов 1.ANT с территории Китая. Возможно, дальнейшие исследования палеогеномов возбудителя чумы дадут ответы на эти вопросы, в результате чего удастся получить схему полной эволюции этого вида.

Третья пандемия чумы началась в провинции Юньнань Китая в 1855 г. и была вызвана штаммами *Y. pestis* восточного биовара (1.ORI). В этой же провинции циркулируют штаммы линии 1.IN3, возможно, являющиеся предками восточного биовара. С течением времени штаммы восточного биовара распространились на территории разных континентов, с образованием трех ветвей эволюции: 1.ORI1, 1.ORI2 и 1.ORI3. С 1899–1900 гг. пароходы завезли чуму в Африку, Австралию, Европу, на Гавайи, в Индию, Японию, на Ближний Восток, Филиппины, в Северную и Южную Америки.

Считается, что штаммы 1.ORI1 были занесены с территории Китая в США [10]. В настоящее время чума эндемична для США, природные очаги расположены в штатах Калифорния, Аризона, Колорадо, Нью-Мексико и Юта. Кроме того, в литературе имеются данные, что штаммы ветви 1.ORI1 занесены с территории Китая (Гонконг) во Вьетнам

[8, 11]. Это подтверждают данные полногеномного секвенирования штаммов восточного биовара из Вьетнама [12].

В работе G. Morelli *et al.* с помощью филогенетического анализа показано существование девяти волн радиации ветви 1.ORI2: 1.ORI2a – берет свое начало в Китае, откуда в 1896 г. на корабле из Гонконга занесена в Бомбей; 1.ORI2ii – распространилась по территории Юго-Восточной Азии; 1.ORI2iii – охватила Северную Африку (Марокко, Сенегал); 1.ORI2iv – распространилась в Центральную и Южную Африку; 1.ORI2v – характерна для Южной Америки; 1.ORI2vi – была распространена в Европе; 1.ORI2vii – еще одна линия эволюции в Центральной и Южной Африке; 1.ORI2viii – эта линия попала из Индии в Европу и оттуда в Южную Америку; 1.ORI2ix – линия берет начало в Китае, откуда привнесена во Вьетнам и Мьянму, после чего состоялся обратный занос из Мьянмы в китайскую провинцию Юньнань [8, 11]. В результате штаммы ветви 1.ORI2 распространились в Европе, Южной Америке, Африке, Юго-Восточной Азии.

Штаммы ветви 1.ORI3 занесены из западной части Индии на территорию Турции и Мадагаскара.

К настоящему времени штаммы восточного биовара циркулируют главным образом в природных очагах на территории Мадагаскара, Северной Америки, Южной Америки, Юго-Восточной Азии. Крупная зарегистрированная вспышка легочной чумы произошла на Мадагаскаре в 2017 г., этиологическим агентом которой выступили штаммы восточного биовара, когда заразились более 500 человек [13]. Всего в мире за 2018 г. зарегистрировано 243 случая чумы человека, из которых 41 закончился смертельным исходом. На Мадагаскаре зарегистрировано 104 (34 смерти), в Боливии – 1 смертельный случай, в Перу – 4 случая (1 смерть), в США – 1 случай заражения. В 2019 г. 148 случаев чумы человека зарегистрированы на территории шести стран: Республика Мадагаскар (88 случаев), Республика Уганда (2 случая), Демократическая Республика Конго (ДРК) (50 случаев), Китайская Народная Республика (КНР) (5 случаев), Монголия (2 случая) и США (1 случай). В 2020 г. зарегистрировано 535 случаев чумы человека в четырех странах мира (37 с летальным исходом): ДРК (520 случаев; 31 летальный), КНР (4 случая; 2 летальных), Монголия (6 случаев; 3 летальных) и США (5 случаев; 1 летальный) [14].

Большинство случаев чумы человека за последние десятилетия в мире вызваны штаммами восточного биовара (1.ORI), которые благодаря развитию мореходства и торгово-экономических связей между странами в XX в. получили широкое распространение по всему миру. Однако многие теории по иррадиации этой болезни в течение последней пандемии остаются не подтвержденными генетически и базируются только на исторических данных, кроме того, пути распространения некоторых генетических линий не изучены.

Целью настоящей работы стал сбор и анализ литературных данных по истории и эпидемиологии чумы во время третьей пандемии, а также поиск связи эпидемических проявлений с принадлежностью штаммов, их вызвавших, к определенным филогенетическим линиям.

Возникновение восточного биовара и формирование основных ветвей эволюции 1.ORI. Свое начало линия эволюции 1.ORI берет в Китае. Основываясь на исторических данных, Wu Lien-teh утверждал, что чума присутствовала испокон веков внутри Центрально-Азиатского плато, которое он считал первоначальным местом возникновения инфекции [11, 15].

В конце XVIII в. вспышки чумы отмечены в провинции Юньнань в Китае. Согласно Wu Lien-teh, в течение первой половины XIX в. болезнь укоренилась на западе провинции Юньнань. Чума достигла столицы провинции Юньнань, г. Куньмин, в 1866 г., в 1894 г. пришла в Кантон и Гонконг и в 1867 г. – в Пак-Хой в Южном Квантунге [11]. Пак-Хой был первым портовым городом Китая, пораженным чумой во время третьей пандемии. В Сямэнь, главный порт юга Фуцзянь, чума занесена в 1894 г. К 1899 г. распространение болезни достигло порта Нючжуан на юге Маньчжурии, а к 1901 г. – Фуцжоу провинции Фуцзянь. В период с 1937 по 1946 год заболеваемость чумой была высокой. После этого начата массивная кампания по дератизации, которая принесла свои плоды: чума стала регистрироваться только в сельской местности и, как правило, в бубонной форме. Чума укоренилась в некоторых частях южного Китая, а также на северо-западе страны.

С середины 1950-х гг. эпидемии чумы на территории Китая находились под контролем, а с 1980-х гг. в Китае ежегодно проводятся программы активного эпиднадзора за чумой животных. В 1986–2005 гг. вспышка чумы произошла в западных районах провинции Юньнань, а затем распространилась на восток, затронув 29 из 129 уездов. О двух случаях чумы человека, вызванных штаммами восточного биовара в провинции Юньнань, сообщено в 2016 г.

Таким образом, считается, что штаммы восточного биовара сформировались на территории Китая в результате эволюции линии 1.IN, а в дальнейшем они разделились на генетические ветви 1.ORI1 и 1.ORI2. Ветвь 1.ORI1 занесена во Вьетнам и Калькутту (Индия), получив распространение в восточной части Индии. Позже морским путем ветвь 1.ORI1 достигла территории США с кораблем из Гонконга [11, 16]. Ветвь 1.ORI2 иррадиировала в Западную Индию (1.ORI2a), откуда распространилась в Европу (1.ORI2vi, 1.ORI2viii), Южную Америку (1.ORI2v, 1.ORI2viii) и другие страны [8].

В настоящее время штаммы восточного биовара в Китае циркулируют в Юньнань-Гуандун-Фуцзянском Юго-Восточном природном очаге, для которого характерен тропический климат, но большую часть покрывают горы, где, скорее всего, и со-

храняется возбудитель чумы, поскольку для его распространения среди грызунов необходимы блохи, численность которых в тропических регионах, как правило, мала из-за высокой влажности, приводящей к гибели их личинок.

Второй страной, где происходило формирование основных ветвей эволюции восточного биовара, является Индия. Природные очаги на юге Индии появились после заноса из Китая штаммов *Y. pestis* восточного биовара в Бомбей (Мумбаи) в 1896 г. во время третьей пандемии. В 1898 г. случаи чумы отмечены в штатах Бомбей (ныне Махараштра) и Майсуре (ныне Карнатака) [17]. Инфекция распространилась из тогдашнего Бомбея (Мумбаи) в прилегающие районы штата Хайдарабад (ныне Мадхья-Прадеш), вызвав эпидемию в 1911 г. в г. Хайдарабаде, за время которой погибло около 16 тыс. человек.

Природные очаги в Гималаях, напротив, имеют давнюю историю и существуют в районах Гархвал и Кумаон индийского штата Уттаракханд с 1823 г., где, согласно литературным данным, чума впервые описана в XVII в. [18]. Из этого можно сделать предположение, что там циркулируют штаммы не восточного биовара.

К середине XX в. чума в Индии перестала вызывать вспышки в городах, став более характерной для сельских районов [11]. В 50-х гг. в Индии чума закрепилась в природных очагах следующих регионов: на севере страны – у подножия Гималаев, в провинциях Агра и Ауд (ныне штат Уттар-Прадеш) и штате Бихар к северу от Ганга; в центральной части Индии – в водоразделах гор Виндхья, хребтов Бханер, Майкал и Махадео; на юге Индии – в водоразделах у гор Западные Гаты в штатах Бомбей (ныне Махараштра) и Майсуре (ныне Карнатака), в округах Салем, Коимбатур, Мадур и водоразделе гор Нилгири [17].

В 1994 г. имело место необычно большое число случаев смерти домашних крыс в Сурате штата Гуджарат. А за этим последовала вспышка чумы в юго-центральной и юго-западной частях Индии с эпицентром в Сурате. Зарегистрировано 693 случая с 56 смертями в пяти штатах. K.N. Mahale *et al.* провели полногеномное секвенирование двух штаммов, выделенных во время этой вспышки в Сурате, установив их принадлежность к линии 1.ORI3 восточного биовара, что подтверждает гипотезу распространения этой линии из Индии на Мадагаскар [19]. Также K.N. Mahale *et al.* провели полногеномное секвенирование штамма, выделенного из диких грызунов в Хосуре, штат Тамилнад, в 1998 г., и установили его принадлежность к линии 1.ORI1.

Таким образом, после заноса из Китая на территории Индии циркулируют штаммы всех трех основных линий восточного биовара: 1.ORI1 – получила распространение в восточной части страны; 1.ORI2 – иррадиировала по всему миру, сформировав девять генетических радиаций; 1.ORI3 – возможно является потомком эволюции 1.ORI2a (циркуляция их отмечена в приморских областях западной

части Индии). Впоследствии штаммы линии 1.ORI3 привнесены на Мадагаскар и в Турцию. В Индии было множество случаев чумы в городах, с течением времени санитарно-гигиенические условия в стране улучшились, и чума укоренилась в природных биотопах, занимающих возвышенные территории.

Формирование и распространение основных линий эволюции восточного биовара

Линия 1.ORI1

США. Штаммы линии 1.ORI1 циркулируют на территории Северной Америки. Согласно историческим записям, чума занесена в Соединенные Штаты в 1899 г. на корабле из Гонконга, который пришвартовался на Гавайях, а затем в Сан-Франциско [8] (рис. 1). Последняя городская вспышка легочной чумы произошла в 1924–1925 гг. в Лос-Анджелесе. С тех пор случаи чумы человека регистрировались преимущественно в сельской местности. Штаты, где происходили случаи чумы, расположены в основном на юго-западном и тихоокеанском западном побережье, а позднее чуму стали регистрировать в штатах на востоке и севере. Выделяются следующие особенности эпидемиологии чумы на территории США: большее число случаев в новых жилых районах при расселении на территорию энзоотических очагов в сельской местности и значительная частота передачи домашними кошками. В последние годы заболеваемость чумой в США держится на уровне нескольких случаев в год, чаще всего – в Нью-Мехико, Колорадо, Аризоне, являющихся горными штатами, и в Калифорнии. Обращает на себя внимание тот факт, что природные очаги чумы и большая часть случаев чумы человека характерны для штатов с горными массивами, горными степями и полупустынями. На Гавайи чума занесена в Гонолулу в ноябре 1899 г. на кораблях из Гонконга. Заболеваемость сохранялась в течение примерно десяти лет в Гонолулу и соседних районах, а затем чума распространилась на другие острова архипелага [11]. Всего за период 1899–1949 гг. было 416 случаев чумы человека на Гавайях. После этого здесь не отмечалось ни одного случая чумы, скорее всего, это связано с климатическими особенностями в виде большого количества осадков и тропического пассатного климата, которые не дали сформироваться природному очагу с резервуаром в виде диких грызунов и блохами как основными переносчиками. Чума вызывала только вспышки в населенных пунктах и не смогла закрепиться в природных биотопах.

Канада. В связи с ожидаемым заносом чумы из США в 1938 г. в Западной Канаде проведено масштабное исследование диких грызунов, однако не обнаружено ни одной положительной пробы [20]. В 1939 г. зафиксирована эпизоотия в степной зоне юго-восточной части провинции Альберта. Распространение инфекции от провинции Альберта до смежной провинции Саскачеван отмечено в 1946 г. На территории этих двух провинций за последние десятилетия периодически находили луго-

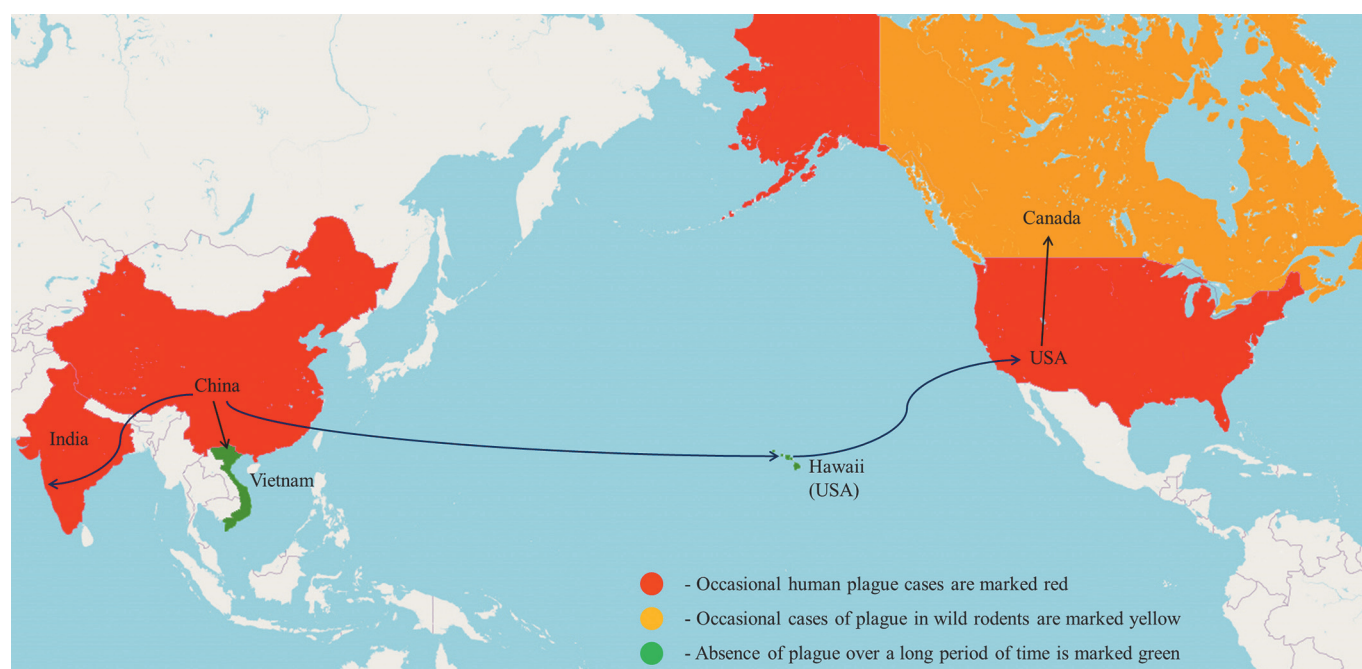


Рис. 1. Схема распространения штаммов ветви 1.ORI1. Для рисунка использована карта с сайта OpenStreetMap (www.openstreetmap.org/copyright):

красный цвет – периодические случаи чумы человека; желтый – периодические случаи чумы диких грызунов; зеленый – отсутствие чумы долгое время

Fig. 1. Scheme of distribution of 1.ORI1 strains. The map used for the figure is from the OpenStreetMap website (www.openstreetmap.org/copyright)

вых собак, зараженных чумой. Последние случаи чумы у луговых собак зарегистрированы в 2010 и 2017 гг. на территории степной зоны юго-западной части провинции Саскачеван. Случаев заражения чумой человека на территории Канады официально не зафиксировано.

Ветвь эволюции 1.ORI2

Эта ветвь получила широкое распространение по всему миру. Штаммы линии 1.ORI2 берут свое начало с территории Китая, откуда занесены в Западную Индию (радиация 1.ORI2a), а затем – в Юго-Восточную Азию, Австралию, Северную, Западную, Центральную и Южную Африку, Южную Америку (радиация 1.ORI2v, 1.ORI2viii), Ближний Восток и Европу (радиация 1.ORI2vi, 1.ORI2viii) [8].

Юго-Восточная Азия. В страны Юго-Восточной Азии штаммы чумы линии 1.ORI2 занесены из Китая.

Мьянма. Считается, что чума попала на территорию Мьянмы в 1905 г. в результате заноса в Рангун с последующим формированием эндемичных очагов в городах Мейктила, Пьябве и штате Шан возле границы с китайской провинцией Юньнань, вызвав более 8 тыс. случаев в 1946–1950 гг. с преобладанием бубонной формы [21]. В июле 2010 г. сообщалось о вспышке чумы среди жителей Янгона (ранее Рангун), однако Министерство здравоохранения Мьянмы не сделало публичного заявления относительно диагноза чумы.

Камбоджа. На территорию Камбоджи чума, скорее всего, завезена в г. Пномпень из Сайгона в 1907 г.

Таиланд. В Таиланд чума, вероятно, попала морским путем из Китая, сначала поразив Бангкок в 1904 г. В общей сложности 1722 случая произошли в Бангкоке с 1905 по 1922 год [11]. Профилактические меры и улучшение санитарно-гигиенических условий принесли свои плоды: число больных снижалось с 1929 г., и чума полностью отсутствовала в стране в период 1935–1937 гг. Инфекция вновь появилась в конце 1938 г. на северо-западе страны и распространилась сначала на восток, а затем на юг. Последние случаи чумы зафиксированы в Бангкоке в начале 1940 г. После этого случаев чумы в Таиланде не зарегистрировано.

Индонезия. В Индонезии чума появилась в порту Сурабая в ноябре 1910 г. Инфекция распространялась на запад, на среднюю и западную части острова Ява. В 1920–1927 гг. ежегодно происходило от 8 тыс. до 10 тыс. смертей. Затем начался спад заболеваемости, связанный с крупномасштабной кампанией по вакцинации живой вакциной Оттена. Заболеваемость периода 1945–1947 гг. была низкой [11]. Чума не регистрировалась на Яве в 1961–1967 гг. Но болезнь вновь появилась в горных деревнях округа Бойолали провинции Центральная Ява с 1968 по 1970 год, ограничиваясь в основном отдаленными и относительно недоступными высокогорьями, расположенными между двух вулканов в районах Село и Тьепого [22].

Вьетнам. Впервые чума занесена во Вьетнам морским путем с синантропными крысами с территории Китая. Первоначально заражен г. Нячанг в 1898 г., после чего заболевание распространилось на прибрежные территории и вглубь страны. В 1943 г.

чума обнаружена на плато Тай Нгуен в центре страны, а затем чума распространилась на крупные города, в частности Хошимин, Далат, Камрань и Фантхьет. Во Вьетнаме вспышки чумы регистрировались с перерывами в 1898–2002 гг. [23]. Очаги Вьетнама являлись антропогенными. Сельские районы рядом с городами были местом, где существовала возможность заноса возбудителя блохами из популяции синантропных крыс диким млекопитающим [24]. Большая часть случаев чумы человека зарегистрирована в Южном Вьетнаме. В северных провинциях чума отмечена лишь с 1908 по 1922 год с изначальным обнаружением в Ханое в 1908 г. Особенностью чумы во Вьетнаме является проявление в виде спорадических случаев и кратковременных вспышек. Последние во Вьетнаме случаи чумы человека зарегистрированы в 1997–2002 гг. (472 случая). После 2003 г. заражения чумой не зафиксированы.

Таким образом, для стран Юго-Восточной Азии характерна общая схема заноса и распространения возбудителя чумы: в большинство стран штаммы занесены из Китая, затем происходили вспышки и эпидемии в городах с дальнейшим распространением по стране. Формирование природных очагов зависело от климатических условий и наличия природного резервуара (носители) и переносчиков. В странах Юго-Восточной Азии преобладает влажный и жаркий климат, поэтому численность блох, достаточная для распространения штаммов возбудителя чумы и формирования резервуара среди диких грызунов, возможна в горных районах, где уровень влажности ниже и не оказывает сильного пагубного влияния на блох и их личинки. В странах Юго-Восточной Азии, где штаммы возбудителя чумы не попали в горные районы, природные очаги не сформировались, и после улучшения санитарно-гигиенических условий в населенных пунктах, вакцинации и иных мер по борьбе с инфекцией чума была элиминирована.

Австралия. Первый случай чумы человека, о котором сообщалось в Австралии, отмечен 19 января 1900 г. в Сиднее. Случаи бубонной чумы регистрировались ежегодно в Сиднее, а также Северном Квинсленде, Мельбурне, Аделаиде и Фримантле до 1910 г. [25]. Всего зарегистрирован 1371 случай с 535 смертельными исходами по всей Австралии. В период с 1900 по 1925 год в Австралии было 12 крупных вспышек чумы, все они занесены морским путем. Несмотря на то, что чума занесена в Австралию, она не распространилась в природных биоценозах с формированием природных очагов с дикими грызунами в качестве резервуара. Случаи чумы регистрировались только в городах и были ассоциированы с городскими крысами. Вероятно, это связано со скоординированными профилактическими мероприятиями для предотвращения проникновения инфекции через порты вглубь страны, а также, возможно, с эндемичностью грызунов Австралии, которые не подошли в качестве природного резервуара чумы.

Северная Африка

Египет. В Египет завоз из Бомбея в Александрию произошел во время третьей пандемии в 1899 г. Во второй по величине порт страны Саид чума попала в 1900 г., в Суэц – в 1904 г. Как только были поражены основные порты, чума начала распространяться по суше вглубь страны, сначала заражая столицы провинций, а затем – сельскую местность. Таким образом, чума постепенно достигла большинства населенных пунктов долины Нила [26]. Как показывает статистика, собранная за период 1899–1930 гг., заболеваемость в Верхнем Египте была значительно выше, чем в портах Нижнего Египта. В 1938 г. в стране зарегистрировано всего 11 случаев. Во время Второй мировой войны ухудшился санитарно-гигиенический уровень в зоне Суэцкого канала, вследствие чего вспышки начались в Суэце, Исмаилии, ее округе и в Саиде. Последняя вспышка отмечена в Александрии, где заболело 15 человек с 5 смертельными исходами в январе 1947 г. С тех пор чума официально не регистрировалась в Египте, однако Н.Н. Mollaret в своей работе сообщил о сокрытии случаев чумы в Египте в 1984 г. во избежание изоляции и карантина [27].

Тунис. Согласно историческим данным, случаи заболевания человека чумой в Тунисе происходили в XVIII в., однако с 1822 г. не регистрировались в прибрежных районах Северной Африки к западу от Египта. Вновь чума появилась в порту Туниса в 1907 г., куда попала на корабле из Марселя [28]. За период 1926–1931 гг. описано 1095 случаев, в основном в городах Кайруан и Сфакс. В последующие годы заболеваемость чумой заметно снизилась. Однако в 1944–1945 гг. произошла вспышка бубонной чумы в Ферривиле (ныне Мензель-Бургиба), также случаи отмечались в городах Тунис и Бизерта. После этого случаи чумы на территории Туниса не регистрировались.

Ливия. В период с 1913 по 1920 год в Ливии произошли многочисленные вспышки чумы, самая крупная из которых зарегистрирована в 1917 г. в Бенгази, где от чумы умерли 1449 человек. Двенадцать подтвержденных случаев отмечены в 1939–1943 гг. в поселке рядом с Триполи [29]. Небольшие вспышки происходили с 1972 по 1984 год около Тобрука, недалеко от границы с Египтом. В 2009 г., после двадцати лет отсутствия, вновь зарегистрирована чума человека. Однако этиологическим агентом этой вспышки был штамм средневекового биовара, родственные штаммам из Средней Азии. Последняя вспышка произошла в Тобруке во время ливийской революции в мае 2011 г. [29].

Алжир. В Алжире чума впервые зарегистрирована в порту Филипвиль (ныне Скикда) в 1899 г. [28]. Периодически проявления чумы в Алжире происходили до 1911 г., но, скорее всего, они возникали из-за повторных завозов инфекции морскими или караванными путями, а не из-за формирования природных очагов. Вспышки наблюдались только дважды:

в 1921 г. в Омале и в 1931 г. в Константине. Всего за период 1935–1946 гг. описано 152 случая чумы человека [11]. После 50 лет отсутствия в Алжире вновь произошли две вспышки чумы: в 2003 г. в Оране и в 2008 г. в небольшом лагере кочевников в районе Тайт-эль-Маа в провинции Лагуат. В этих вспышках пациентами стали люди из сельской местности, занимавшиеся разведением животных. М.А. Malek *et al.* показали, что штаммы возбудителя чумы восточного биовара на территории Алжира в настоящее время циркулируют среди мелких диких грызунов в природных очагах, расположенных в вилайетах Маскара, Лагуат, Мсила, Бискра и Иллизи [30].

Марокко. В Марокко чума впервые появилась в 1909–1910 гг., когда, согласно R. Jorge, зарегистрировано 25 случаев в районе Касабланки. Массовая эпидемия произошла в 1911 г. в области Дуккалла-Абда [28]. В 1912–1919 гг. вспышки продолжались в этой области, впоследствии инфекция достигла портов Касабланка и Рабат. В дальнейшем небольшие вспышки происходили в периоды 1922–1924 и 1929–1935 гг. Однако в 1940–1945 гг. число случаев чумы значительно увеличилось. Еще одна крупная вспышка чумы произошла в 1977 г. [31].

Таким образом, на территорию стран Западной Африки штаммы восточного биовара занесены преимущественно морским путем во время третьей пандемии из Индии и стран Европы независимыми путями. В течение десятилетий в Западной Африке наблюдались вспышки чумы человека, сначала в портовых городах, а затем в сельской местности, что могло привести к формированию природных очагов. В период Второй мировой войны для большинства стран Северной Африки было характерно увеличение числа случаев чумы человека, что связано с ухудшением санитарно-гигиенического контроля. Однако на территории Египта, Туниса и Марокко не произошло формирование природных очагов чумы (нет случаев чумы человека более 70 лет) либо циркуляция происходит в крайне ограниченных и ненаселенных районах. В Ливии последние вспышки вызваны штаммами средневекового биовара, что говорит о наличии активных природных очагов чумы и указывает на возможность элиминации штаммов восточного биовара с ее территории. В Алжире произошло формирование природных очагов чумы, где циркулируют штаммы восточного биовара в вилайетах Маскара, Лагуат, Мсила, Бискра и Иллизи. В этих вилайетах засушливый климат, расположены горы Атлас, основное занятие населения – сельское хозяйство и животноводство. Вероятно, природные очаги сформировались именно в этих вилайетах в связи с ландшафтно-климатическими особенностями и социокультурными факторами.

Западная Африка. Сенегал. На территорию Сенегала штаммы чумы восточного биовара занесены на корабле из Касабланки в апреле 1914 г. [28]. Первоначально было отмечено множество случаев чумы легочной формы в Дакаре. Эпидемия продол-

жалась до января 1915 г., охватила также острова Кабо-Верде (ныне Республика Кабо-Верде) и унесла жизни почти 9 тыс. человек. Дальнейшие проявления чумы были ограничены Западным Сенегалом с городами Дакар и Сент-Луис. После Второй мировой войны о регистрации чумы в Сенегале не сообщалось.

Центральная Африка. Для природных очагов чумы в Центральной Африке характерна циркуляция штаммов античного биовара (1.ANT). Однако в литературе встречаются данные о завозе чумы из Индии во время строительства Угандской железной дороги с 1896 по 1901 год. В результате в период 1903–1908 гг. чума человека была во многих портах на озере Виктория [32]. Возможно, эти случаи вызваны штаммами восточного биовара. Однако, по всей видимости, штаммы восточного биовара не смогли укорениться на территории стран Центральной Африки.

Южная Африка. Чума появилась в Южно-Африканской Республике (ЮАР) в 1900 г., когда из-за Второй англо-бурской войны пришлось импортировать большое количество корма из пораженных чумой южноамериканских портов. В период с 1900 по 1902 год в Кейптауне произошли серьезные эпидемии, распространившиеся на Порт-Элизабет, Ист-Лондон и другие порты на южном побережье страны в Восточной Капской провинции, а также в Дурбане и Питермарицбурге на восточном побережье в провинции Квазулу-Натал. Позднее, в 1903–1904 гг., регистрировались вспышки в городах, расположенных дальше от побережья: Кинг-Уильямс-Тауне, Квинстауне и Йоханнесбурге. С 1914 г. вспышки отмечались в отдаленных сельских районах, сначала в Восточной Капской провинции, а позднее в провинции Фри-Стейт и потом в Трансваале (ныне территории провинций Мпумаланга, Лимпопо и Гаутенг). В результате сформировались три основных очага чумы, расположенные в юго-западном Трансваале, северо-западном штате Оранжево-Фри и в районе около Порт-Элизабет [33]. В итоге от распространения инфекции из этих очагов пострадало более половины Южной Африки. В 1919–1931 гг. произошла иррадиация чумы в Карру (засушливый регион на юге Африки) и северную часть провинции Фри-Стейт, а также на территорию современных Намибии и Ботсваны. В период 1931–1949 гг. заболеваемость чумой держалась на уровне около 100 случаев в год в энзоотических районах северной части провинции Фри-Стейт и Восточной Капской провинции [33]. В последние десятилетия в ЮАР не отмечалось случаев чумы человека.

В итоге штаммы восточного биовара линии 1.ORI2 были занесены во многие страны Африки с территории Индии, Европы, Южной Америки, однако формирование активных природных очагов со штаммами этой линии эволюции *Y. pestis* в странах Западной, Центральной и Южной Африки не произошло. Хотя в ЮАР есть области с сухим климатом,

подходящим для развития личинок блох и реализации эпизоотического процесса, в последние десятилетия там не наблюдается активных природных очагов. Страны Западной и Центральной Африки характеризуются влажным климатом, который, возможно, препятствует развитию большого количества блох и протеканию разлитых эпизоотий. Природные очаги чумы со штаммами линии 1.ORI2 находятся на территории Северной Африки (Алжир) на границе сельскохозяйственных территорий и пустыни Сахары, где влажность не слишком высока, но есть значительное число диких грызунов, выполняющих роль природного резервуара.

Южная Америка. Впервые чума зарегистрирована в Латинской Америке в Уругвае в 1899 г. с прибытием в Монтевидео корабля из Роттердама с партией риса из Индии. В Монтевидео груз был передан на аргентинский пароход, который проследовал в порт Буэнос-Айрес, затем Ла-Плата, чтобы, наконец, прибыть в Асунсьон (Парагвай). С 1899 по 1913 год вспышки чумы произошли в нескольких аргентинских городах: Тукуман (1900), Кордова (1907) и Баия Бланка (1913). Первая известная эпидемия чумы в Монтевидео возникла в июне 1901 г., считается, что она связана с прибытием корабля, который ранее отправился из порта Росарио (Аргентина) в Лондон и Антверпен. Впоследствии болезнь распространилась из Монтевидео в Асунсьон [34]. В 1899 г. болезнь достигла Сантоса (Сан-Паулу, Бразилия) на судах из Рангуна (Бирма), минуя Порто (Португалия). После этого в январе 1900 г. произошла вспышка с распространением на северо-восток Бразилии, на территорию устья Амазонки. На тихоокеанское побережье Южной Америки чума попала через порт Кальяо (Перу) в декабре 1902 г. с прибытием корабля из Бангкока. После этого возбудитель чумы был занесен в другие прибрежные города, такие как Лима, и вглубь страны. В Эквадор возбудитель чумы попал в феврале 1908 г. с кораблями из Пайта (Пьюра, Перу), вызвав вспышку в Гуаякиле и Санта-Розе. В Чили заболевание впервые зарегистрировано на севере, в порту Икике, и впоследствии в Вальпараисо в 1903 г., после прибытия кораблей из Кальяо. Из-за изоляции и удаленности от побережья на территории Боливии не отмечалось случаев чумы человека до 1921 г. Считается, что в 1908 г. корабль из Гуаякиля занес чуму в Ла-Гуайра (штат Варгас, Венесуэла). На территории Колумбии и Гайаны не зарегистрировано случаев чумы человека [34].

Регистрация заболеваемости чумой продолжалась более 50 лет в шести странах: Аргентине, Венесуэле, Боливии, Бразилии, Эквадоре и Перу. В итоге эндемичными по чуме стали Боливия, Бразилия, Эквадор и Перу.

Бразилия. Первоначально чума попала в порт Сантос, Сан-Паулу, в 1899 г. из Бирмы. В течение следующих семи лет произошли вспышки чумы в портах Сеара и Рио-де-Жанейро, Пернамбуку и Рио-Грандо-ду-Сул, Пара, Баия, Эспириту-Санту,

Парана и Сержипе. К 1930 г. чума перешла в сельские районы и укоренилась в энзоотических очагах, поражая грызунов. Первые доказательства формирования природных очагов *Y. pestis* на территории Бразилии представлены в период с 1966 по 1982 год, когда были выделены штаммы возбудителя чумы из грызунов. В период 1899–1929 гг. средняя заболеваемость составляла 188 больных в год; в период 1929–1980 гг. – 20–100 больных в год. В период 1968–1978 гг. в Бразилии зарегистрировано больше всех случаев чумы человека среди стран Северной и Южной Америки – 2031. После этого заболеваемость чумой резко пошла на спад: только три зарегистрированных случая в 1990-е гг. и один случай в штате Сеара в 2005 г. [35]. Согласно данным полногеномного SNP-анализа большого числа штаммов *Y. pestis* из Бразилии, полученным A.J. Vogler *et al.*, очаги чумы в Бразилии являются результатом единичного заноса во время третьей пандемии чумы. После этого заноса произошло радиальное распространение патогена с формированием нескольких природных очагов на территории Бразильского плоскогорья [36].

Перу. Чума попала в Перу на корабле из Бангкока в порты Писко и Кальяо в 1902 г. и распространилась в столице Лиме с формированием антропогенного очага. Через несколько лет возбудитель распространился вглубь страны в сельские районы с формированием энзоотических очагов. По данным Министерства здравоохранения Перу, в период с 1903 по 1964 год зарегистрировано 23166 случаев чумы человека (летальность 45 %) в 12 регионах. За период 1965–1992 гг. зарегистрированы спорадические вспышки в сельских районах четырех регионов на северо-западе страны (Пьюра, Ламбаек, Кахамарка и Ла-Либертад) [37]. С 2000 по 2010 год зарегистрировано 107 подтвержденных случаев чумы человека на территории Перу, в основном на территории четырех регионов на северо-западе Перу. В 2011 г. зафиксирован только один подтвержденный случай бубонной чумы в г. Картавио, район Сантьяго-де-Као, регион Либертад. Последний зарегистрированный случай чумы человека в Перу – в регионе Ламбаек в июле 2018 г.

Эквадор. Основной гипотезой заноса чумы на территорию Эквадора считается занос с кораблями из Перу в Гуаякиль. Однако существуют еще две гипотезы на этот счет: занос кораблями из порта Антофагаста (Чили) или из Индии [38]. Из Гуаякиля чума распространялась по рекам и с помощью железнодорожного транспорта (Гуаякиль-Кито). Больше всего заболевших было в провинциях Гуаяс, Манаби, Оро, Чимборасо, Тунгурауа, Лойа и Котопакси. За период 1908–1965 гг. отмечено 14406 заболевших и 5500 смертей. Последние смертельные случаи чумы при бубонной форме в Эквадоре зарегистрированы в 2004 г. в провинции Чимборасо в результате потребления зараженных морских свинок [39]. Обращает на себя внимание, что наибольшее число случаев чумы человека происходило в провинциях, располо-

женных или граничащих с Андами, где преобладают горные степи.

Боливия. Вследствие удаленности от побережья Боливия стала последней южноамериканской страной, куда распространилась чума. Первый случай зарегистрирован в 1921 г. в г. Падкайя (провинция Арсе), куда чума занесена из аргентинской провинции Жужуя. Жертвами эпидемии в провинции Арсе в 1922 г. стали около 300 человек [40]. В 1928 г. чума достигла провинции Вальегранде в Аргентине. Четыре года спустя во время Чакской войны чума поразила г. Хуайрахауаси-Гранде провинции Томина. Эпидемия длилась около восьми месяцев [40]. До 1955 г. отмечались многочисленные вспышки болезни с предшествовавшими им эпизоотиями в разных регионах департаментов Тариха, Чукисака и Санта-Крус. В 1960 г. болезнь впервые зарегистрирована в департаменте Ла-Пас. В последние годы случаи чумы человека в Боливии регистрируются редко; так, единичный случай был в 2010 г. в муниципалитете Аполо. В 2014 г. сообщалось о нескольких случаях бубонной чумы в общинах у границы с Перу в департаменте Ла-Пас. Последний случай зарегистрирован в апреле 2018 г. в муниципалитете Аполо. В результате природные очаги в Боливии сформировались на территории департаментов Тариха, Чукисака, Санта-Крус и Ла-Пас, рядом с которыми протекают Анды, в департаменте Санта-Крус расположены Сухие леса Чикитано – неотропический экорегион сухих тропических широколиственных лесов, – характеризующиеся продолжительным бездождливым периодом с сильными засухами.

Венесуэла. Начиная с 1903 г. Венесуэла проводила санитарно-карантинные мероприятия в отношении любого корабля, прибывающего из эпидемической зоны. Эти меры ослабили при политическом кризисе в 1905 г., и результатом стала первая эпидемия чумы в 1908 г. в г. Ла-Гуайра (штат Варгас), куда чума попала с кораблями из Гуаякиля (Эквадор) или Порт-оф-Спейн (Тринидад и Тобаго) [41]. В 1908–1909 гг. чума быстро распространилась по г. Каракасу (штат Миранда), где случаи чумы регистрировались до 1919 г. Наконец, с 1950 по 1962 год выявлено 23 случая чумы человека. Последний случай зарегистрирован в Венесуэле в 1962 г.

Чили. Первый случай заражения чумой в Чили произошел в г. Икика в 1903 г. К концу сентября зарегистрировано 214 случаев чумы человека со смертностью 64 % [42]. К концу 1903 г. чума занесена в г. Вальпараисо. В период 1907–1916 гг. случаи чумы зарегистрированы в городах Дель Рио, Арика, Винья-дель-Мар, Сантьяго. Последний известный случай чумы человека в Чили отмечен в 1941 г.

Колумбия. Отсутствуют официально описанные случаи чумы человека на территории Колумбии. Однако есть исторические упоминания о серии случаев «инфекционной пневмонии» с высокой смертностью, которые произошли в 1913–1916 гг. в департаментах Магдалена, Атлантико-и-Боливар,

расположенных на колумбийском атлантическом побережье [43]. На основании этого Высший совет здравоохранения Колумбии признал эти случаи пневмонии чумой. Однако потом отказались от этого вывода. Отсутствие эпизоотий среди грызунов и описание только пневмоний во время вспышек, подозрительных на чуму, в Колумбии вызывают сомнения в том, что люди действительно болели чумой.

Аргентина. Из Асунсьона чума была занесена в Росарио и другие речные порты Аргентины, а также в Буэнос-Айрес, а оттуда в отдаленные районы, где в результате сформировались природные очаги среди диких грызунов на широкой территории, простирающейся от северных провинций Жужуй и Сальта на границе с Боливией до границы с Патагонией на юге [11]. В своей работе J.M. de la Barrera [44] разделил природные очаги чумы Аргентины на две группы: а) в центральной части страны в провинциях Рио-Негро, Ла-Пампа, Мендоса и Сан-Хуан (на тот период они характеризовались невысокой плотностью населения и неразвитым сельским хозяйством, что обусловило низкий уровень заболеваемости людей); б) находящиеся в северной части страны в провинциях Сантьяго-дель-Эстеро, Тукуман и Сальта, в которых развито сельское хозяйство, что привлекло грызунов в населенные пункты и дома и обусловило высокую заболеваемость людей. Число случаев чумы в Аргентине с 1899 по 1930 год составило примерно 6200, в 1931–1949 гг. – 749 случаев.

В связи с большой площадью природных очагов и вовлеченностью преимущественно сельских районов заболеваемость чумой в Аргентине была довольно низкой, случаи чумы человека обычно не сгруппированы, а проявлялись независимо друг от друга. Последний случай чумы человека в Аргентине зарегистрирован в 1958 г.

Другие страны Южной Америки. История распространения чумы в Уругвае и Парагвае изучена мало. Первый и последний случаи чумы зарегистрированы в Уругвае в 1900 и 1931 гг., в Парагвае – в 1899 и 1928 гг.

Таким образом, во время третьей пандемии чумы в страны Южной Америки занесены штаммы восточного биовара линии 1.ORI2 морским путем с территории Индии и Европы. Первоначально были поражены портовые города, после чего штаммы распространились в природные биотопы. В результате активные природные очаги сформировались на территории стран Южной Америки, где расположены плоскогорья и Анды.

Ближний Восток. Случаи чумы и ограниченные эпидемии встречались в Палестине в конце Первой мировой войны, однако болезнь не регистрировалась в период 1925–1940 гг. После этого чума вновь появилась в Хайфе в 1941 и 1947 гг., предположительно, в результате заноса из зоны Суэцкого канала [45]. В дальнейшем случаи чумы не регистрировались, что говорит об отсутствии активных природных очагов в Израиле.

Европа. В период между 1899 и 1947 гг. зарегистрировано 1692 случая и 457 смертей от чумы в Европе. Случаи географически широко распространены в основном в прибрежных портовых городах. Чума зарегистрирована в 11 странах. В странах Северной и Восточной Европы не регистрировалось ни одного случая чумы за время третьей пандемии. Чума много раз завозилась в европейские порты на протяжении третьей пандемии на судах, прибывающих из-за границы, часто из городов бывших европейских колоний, таких как Бомбей, Буэнос-Айрес и Александрия. После 1950 г. чума в Европе не регистрировалась [46].

Франция и Италия. Вскоре после окончания Второй мировой войны отмечены вспышки в городах Аяччо (Франция) и Таранто (Италия), куда, согласно литературным данным, возбудитель чумы предположительно попал морским путем из Северной Африки.

Мальта. Чума появилась на Мальте в 1917 г. Согласно данным литературы, занос произошел с территории Месопотамии [47]. Вспышка в 1936 г. обусловлена завозом из Северной Африки. Упоминание Месопотамии и Северной Африки в качестве источника заноса возбудителя чумы на Мальту, а также дата первой вспышки на Мальте дают основание предположить возможность того, что штаммы восточного биовара являлись этиологическими агентами этих вспышек.

Португалия. Первая вспышка чумы зарегистрирована в 1908 г. на нескольких Азорских островах. Также вспышки были на острове Сан-Мигель в 1922–1923 гг. Однако после этого регистрировались лишь отдельные случаи в сельской местности со средним количеством заболевших – 8 в год в течение периода 1942–1948 гг. [11].

Штаммы восточного биовара линии 1.ORI2 в страны Европы занесены морским путем из Индии и других бывших колоний, вызвав вспышки в торговых городах. Однако после 1950 г. не отмечено случаев чумы человека и эпизоотий среди грызунов, что говорит о том, что штаммы линии 1.ORI2 не смогли укорениться с формированием природных очагов.

Таким образом, линия 1.ORI2 берет свое начало на территории Китая и западной части Индии (радиация 1.ORI2a), откуда была разнесена преимущественно морским путем по большинству континентов (рис. 2). Так, на территорию Южной Америки занесены штаммы 1.ORI2v и 1.ORI2viii, в Европу – 1.ORI2vi и 1.ORI2viii, в страны Северной Африки – 1.ORI2iii, в Центральную и Южную Африку – 1.ORI2iv и 1.ORI2vii, в Юго-Восточную Азию – 1.ORI2ii и 1.ORI2ix. В результате заносов природные очаги чумы с дикими грызунами в качестве резервуаров сформировались в Юго-Восточной Азии, Африке, Южной Америке. В Европе случаи чумы не регистрировались с 1950 г., возможно, штаммы возбудителя чумы не закрепились в природных биото-

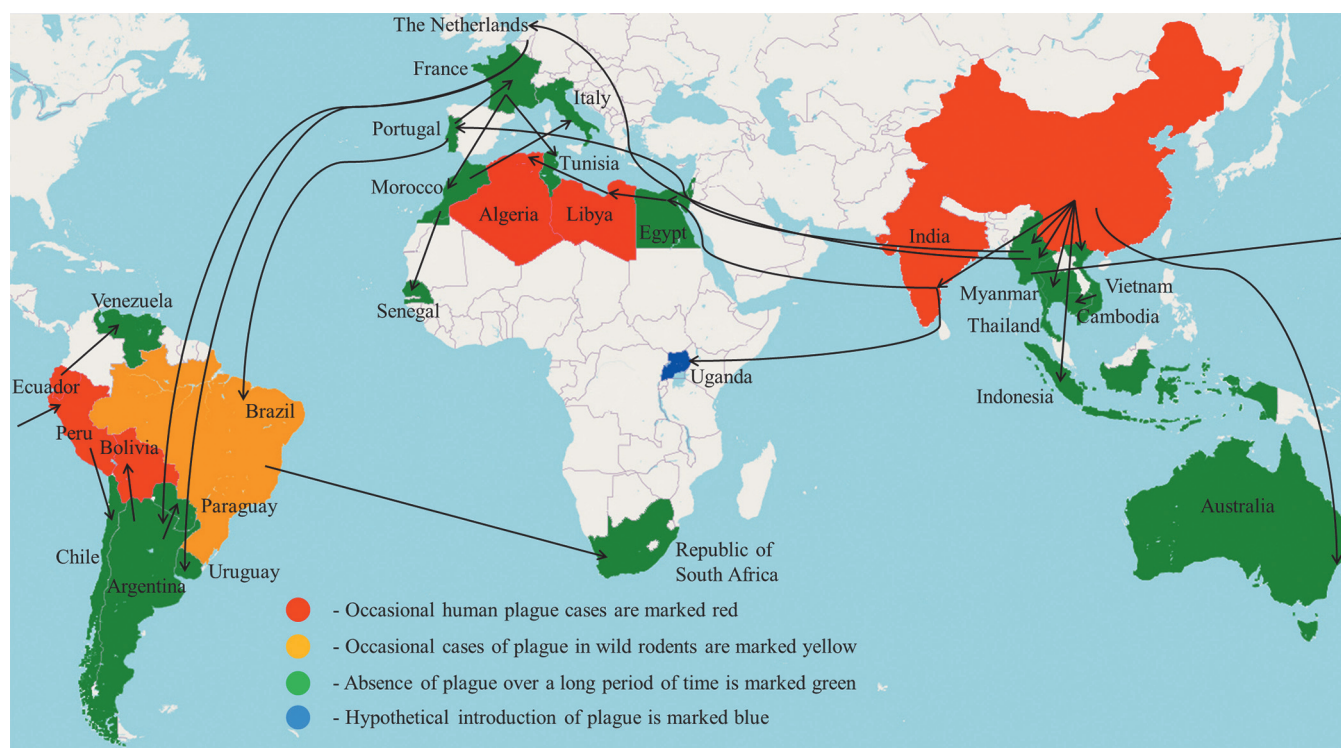


Рис. 2. Схема распространения штаммов 1.ORI2. Для рисунка использована карта с сайта OpenStreetMap (www.openstreetmap.org/ copyright):

красный цвет – периодические случаи чумы человека; желтый – периодические случаи чумы диких грызунов; зеленый – отсутствие чумы долгое время; синий – гипотетический занос чумы

Fig. 2. Scheme of distribution of 1.ORI2 strains. The map used for the figure is from the OpenStreetMap website (www.openstreetmap.org/ copyright)

пах. Кроме того, был занос штаммов линии 1.ORI2 на территорию Австралии, однако там природные очаги не сформировались.

Линия 1.ORI3

Линия 1.ORI3 берет свое начало с территории Индии, откуда занесена на Мадагаскар и в Турцию. Наибольшее распространение линия 1.ORI3 получила на Мадагаскаре, сформировав природные очаги в центральном нагорье (рис. 3).

Мадагаскар. Ветвь 1.ORI3 распространилась по о. Мадагаскар, попав туда из Индии в 1898 г. [8]. Впервые возбудитель чумы занесен в г. Туамасина. К 1921 г. чума достигла Антананариву, вероятно, по железной дороге. Природные очаги чумы в основном локализируются в центральной и северной частях, в местностях выше 800 м над уровнем моря (это связано с отсутствием основных переносчиков – блох *Xenopsylla cheopis* и *Synopsyllus fonquerniei* – в биотопах ниже этого уровня). Кроме того, описан природный очаг близ портового города Махадзанга, в 400 км от Антананариву [48]. В период 1937–1941 гг. заболеваемость снизилась до уровня менее 300 случаев в год, что связано с проведением начатой в ноябре 1935 г. крупномасштабной кампании по вакцинации живой вакциной Жирара и Робика. В 1991 и 1995–1999 гг. вновь зарегистрированы случаи заболевания

людей в этом регионе [49]. С помощью молекулярно-генетических методов определено, что штаммы, вызвавшие эти вспышки, занесены туда с территории центральной горной местности. Таким образом, установлено исчезновение возбудителя чумы из природного биотопа в районе Махадзанга [48]. Согласно данным молекулярно-генетического анализа, штаммы из Мадагаскара линии 1.ORI3 являются потомками линии 1.ORI2 и делятся на два кластера: 1.ORI3.k и 1.ORI3.d. Кластер 1.ORI3.k представлен штаммами, циркулирующими на территории центрального высокогорья и в прибрежных районах с 1926 г. и по сей день. Кластер 1.ORI3.d сформирован штаммами, циркулирующими на ограниченной территории высокогорья близ Фианаранцуа с 1939 г. по настоящее время [8, 48, 50].

Последняя разлитая вспышка чумы на Мадагаскаре была в 2017 г., когда заразились 2417 человек, из которых 209 умерли. А последние зарегистрированные случаи чумы человека на Мадагаскаре зафиксированы в августе 2019 г., когда заболели три человека.

Турция. В Турции вспышка чумы в трех деревнях на сирийской границе произошла в марте – апреле 1947 г. После этого заноса штаммов линии 1.ORI3 случаев чумы человека и эпизоотий среди диких грызунов не отмечено, что свидетельствует об отсутствии природных очагов на территории Турции.

Итак, штаммы восточного биовара, являющиеся этиологическим агентом третьей пандемии чумы, получили чрезвычайно широкое распространение по всему миру в результате заносов преимущественно морским путем, благодаря развитому сообщению между странами. Свое начало восточный биовар (1.ORI) берет с территории Китая, затем штаммы иррадиировали в другие страны на большинстве континентов. Штаммы восточного биовара делятся на три основных линии эволюции: 1.ORI1, 1.ORI2, 1.ORI3. Линии 1.ORI1 и 1.ORI2 образовались в Китае, после чего 1.ORI1 и 1.ORI2 распространились на восточное и западное побережье Индии соответственно. Затем линия 1.ORI1 была занесена в Северную Америку, где сформировались природные очаги на территории США (регулярно регистрируются случаи чумы человека) и Канады (периодически обнаруживаются больные грызуны). Линия 1.ORI2 получила распространение в Юго-Восточной Азии (заболевания регистрировались в Индонезии, Мьянме, Вьетнаме, Камбодже и Таиланде, природные очаги образовались в Индонезии и Вьетнаме), Африке (заболевания чумой, вызванные штаммами линии 1.ORI2, имели место по всему континенту, однако, кроме Алжира и Ливии, штаммы восточного биовара не выделялись в странах Африки после 1948 г.), Европе (случаи чумы не регистрировались после 1950 г.) и Южной Америке (были заражены почти все страны, природные очаги сформировались в Бразилии, Перу, Эквадоре, Аргентине, Венесуэле). Также штаммы восточного биовара завезены на тер-

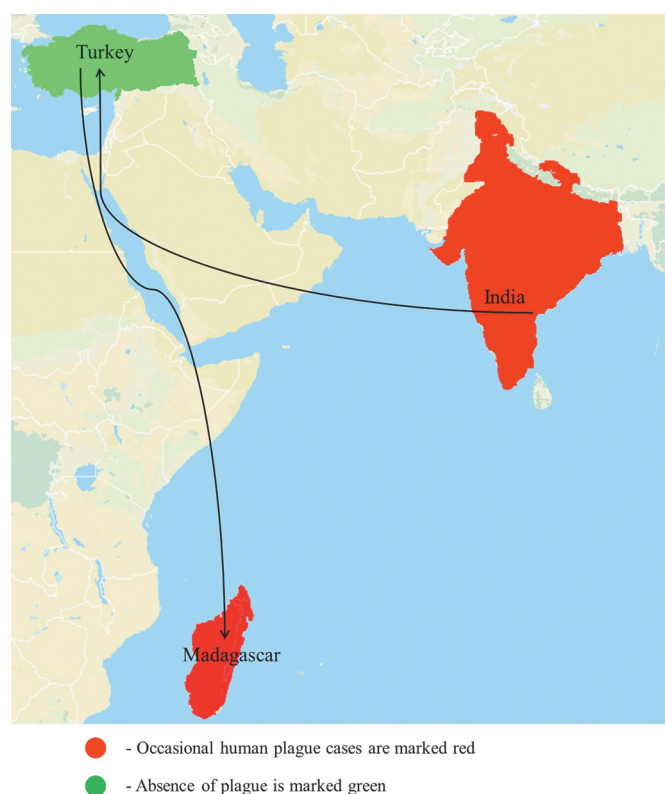


Рис. 3. Распространение штаммов линии 1.ORI3. Для рисунка использована карта с сайта OpenStreetMap (www.openstreetmap.org/copyright):

красный цвет – периодические случаи чумы человека, зеленый – отсутствие чумы

Fig. 3. Scheme of distribution of 1.ORI3 strains. The map used for the figure is from the OpenStreetMap website (www.openstreetmap.org/copyright)

риторию Австралии, но природные очаги не сформировались, и после 1925 г. она свободна от чумы.

Согласно данным литературы, занос штаммов восточного биовара на новые территории во время третьей пандемии происходил с участием чаще всего одного штамма, который вызывал эпизоотии среди синантропных грызунов (возможно, штаммы восточного биовара имеют сродство к крысам, играющим роль основного резервуара и переносчика, что объясняет широкое распространение штаммов морским путем с корабельными крысами и формирование в первую очередь очагов в портах). Затем развивались вспышки среди населения портовых городов с последующим заносом на сельскохозяйственные территории и формированием природных очагов с дикими грызунами в качестве резервуара при подходящих природных условиях. При отсутствии таковых (например, высокая влажность приводит к снижению выживаемости личинок блох, и, как следствие, уменьшается число переносчиков патогена) возбудителю чумы не удавалось закрепиться в природных биотопах, он элиминировался. Доказательством этой гипотезы служит формирование активных очагов чумы со штаммами восточного биовара в степных и полупустынных регионах; в странах с тропическим климатом активные природные очаги сформировались только в горных регионах, где средняя влажность ниже. Эта схема имеет молекулярно-генетическое подтверждение: филогенетический анализ показал, что распространение вызвано единичными штаммами, которые при заносе на новые территории приспособлялись и формировали множество новых штаммов, формирующих генетический кластер с малой вариабельностью внутри [36, 48].

Довольно долгое время в литературе высказывались теории о зависимости активности природных очагов чумы от климата. L. Rogers предположил, что сезонные колебания температуры и влажности ответственны за сезонные колебания частоты случаев чумы человека в Индии [51]. Спустя десятилетия D.H. Davis показал, что случаи чумы человека в африканских странах отмечались реже, когда погода была слишком жаркой или холодной [52]. Последующие исследования показали увеличение заболеваемости чумой во Вьетнаме во время жаркого, сухого сезона. Кроме изменения численности переносчика инфекции, климатические условия влияют на численность и миграционную активность резервуара чумы – грызунов. Таким образом, климатические условия воздействуют на все звенья эпизоотического процесса, активность природного очага чумы и саму возможность его формирования в конкретных ландшафтно-климатических регионах [53].

В последние годы показано, что возбудитель чумы вступает во взаимодействие с почвенной микробиотой, формируя биопленку и выживая внутри представителей почвенного биоценоза. *Y. pestis* взаимодействует с амебами и может размножаться

в них [54]. В литературе имеются сообщения по изучению взаимодействия возбудителя чумы и амеб *Hartmanella*, *Acanthamoeba*, *Dictyostelium* [55, 56], а также отдельные сообщения, предполагающие возможность сохранения возбудителя чумы в других массовых членах почвенных биоценозов, например в почвенных нематодах [57, 58]. На основании этих фактов можно предположить, что в стабильных климатических условиях возбудитель чумы не будет покидать свой природный почвенный резервуар, и, как следствие, проявление активности природного очага менее вероятно. Эта теория объясняет отсутствие активных природных очагов чумы в биотопах тропического, средиземноморского и других стабильных по влажности и температуре климатов и, наоборот, наличие активных природных очагов чумы в биотопах степного, полупустынного климата, горных регионов, для которых характерны циклические и резкие изменения влажности и температуры, влекущие за собой изменения соотношения численности представителей почвенной биоты и выход возбудителя чумы из биопленок и амеб, приводящий к началу эпизоотического процесса.

Для более полного выяснения подробностей распространения штаммов восточного биовара не хватает как исторических данных, так и штаммов – предков современных штаммов на территории многих стран. В результате представления о распространении многих ветвей эволюции штаммов восточного биовара имеют вид гипотез.

Таким образом, требуется дальнейшее исследование штаммов восточного биовара, которое позволит выявить новые факты о возникновении, распространении и популяционной структуре восточного биовара основного подвида *Y. pestis*.

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. 192 с.
2. Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guisou 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.
3. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'khova Z.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.
4. Bos K.I., Schuenemann V.J., Golding G.B., Burbano H.A., Waglechner N., Coombes B.K., McPhee J.B., DeWitte S.N., Meyer M., Schmides S., Wood J., Earn D.J., Herring D.A., Bauer P., Poinar H.N., Krause J. A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the Black death. *Nature*. 2011; 478:506–10. DOI: 10.1038/nature10549.
5. Wagner D.M., Klunk J., Harbeck M., Devault A., Waglechner N., Sahl J.W., Enk J., Birdsell D.N., Kuch M., Lumibao C., Poinar D., Pearson T., Fourment M., Golding B., Riehm J.M., Earn D.J., DeWitte S., Rouillard J.M., Grupe G., Wiechmann I., Bliska J.B., Keim P.S., Scholz H.C., Holmes E.C., Poinar H. *Yersinia pestis* and the plague of Justinian 541–543 AD: a genomic analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(4):319–26. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70323-2.
6. Drancourt M., Signoli M., Dang L.V., Bizot B., Roux V., Tzortzis S., Raoult D. *Yersinia pestis* Orientalis in remains of an-

- cient plague patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(2):332–3. DOI: 10.3201/eid1302.060197.
7. Spyrou M.A., Keller M., Tikhbatova R.I., Scheib C.L., Nelson E.A., Andrade Valtueña A., Neumann G.U., Walker D., Alterauge A., Carty N., Cessford C., Fetz H., Gourvenec M., Hartle R., Henderson M., von Heyking K., Inskip S.A., Kacki S., Key F.M., Knox E.L., Later C., Maheshwari-Aplin P., Peters J., Robb J.E., Schreiber J., Kivisild T., Castex D., Lösch S., Harbeck M., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Phylogeography of the second plague pandemic revealed through analysis of historical *Yersinia pestis* genomes. *Nat. Commun.* 2019; 10(1):4470. DOI: 10.1038/s41467-019-12154-0.
8. 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.
9. Spyrou M.A., Tikhbatova R.I., Feldman M., Drath J., Kacki S., Beltrán de Heredia J., Arnold S., Sidiqov A.G., Castex D., Wahl J., Gazimzyanov I.R., Nurgaliev D.K., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Historical *Y. pestis* genomes reveal the European black death as the source of ancient and modern plague pandemics. *Cell Host Microbe.* 2016; 19(6):874–81. DOI: 10.1016/j.chom.2016.05.012.
10. 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 variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013; 110(2):577–82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.
11. Pollitzer R. Plague studies. 1. A summary of the history and survey of the present distribution of the disease. *Bull. World Health Organ.* 1951; 4(4):475–533.
12. Никифоров К.А., Куклева Л.М., Альхова Ж.В., Оглодин Е.Г., Макашова М.А., Нарышкина Е.А., Гусева Н.П., Ерошенко Г.А., Dang Hong Chien, Lyong Thi Mo, Vo Viet Kyong, Кутырев В.В. Филогения и историко-географический анализ штаммов *Yersinia pestis* из Вьетнама. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; 2:98–107. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-98-107.
13. WHO Africa. – Plague outbreak situation reports [Электронный ресурс]. URL: <https://www.afro.who.int/health-topics/plague/plague-outbreak-situation-reports> (дата обращения 14.12.2017).
14. Попов Н.В., Ерошенко Г.А., Карнаухов И.Г., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Иванов А.В., Оглодин Е.Г., Никифоров К.А., Корзун В.М., Вержущий Д.Б., Чипанин Е.В., Аязбаев Т.З., Джапарова А.К., Бердиев С.К., Лопатин А.А., Дубянский В.М., Щербакова С.А., Балахонов С.В., Куличенко А.Н., Кутырев В.В. Эпидемиологическая ситуация по чуме в 2020 г. Прогноз эпизоотической активности природных очагов чумы Российской Федерации и других стран СНГ на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021; 1:52–62. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-52-62.
15. Wu Lien-teh, Chun J.W.H., Pollitzer R., Wu C.Y. Plague: a manual for medical and public health workers. Shanghai; 1936.
16. Арутюнов Ю.И., Пичурина Н.Л., Судьина Л.В., Трухачев А.Л. Чума в Китае: эпидемиологические и эпизоотологические аспекты. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019; 8(3):70–7. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-13011.
17. Sharif M. Spread of plague in the southern and central divisions of Bombay Province and plague endemic centres in the Indo-Pakistan Subcontinent. *Bull. World Health Organ.* 1951; 4(1):75–109.
18. Gill C.A. The Genesis of Epidemics and the Natural History of Disease: an Introduction to the Science of Epidemiology Based upon the Study of Epidemics of Malaria, Influenza, and Plague. London; 1928.
19. Mahale K.N., Paranjape P.S., Marathe N.P., Dhotre D.P., Chowdhury S., Shetty S.A., Sharma A., Sharma K., Tuteja U., Batra H.V., Shouche Y.S. Draft genome sequences of *Yersinia pestis* strains from the 1994 plague epidemic of Surat and 2002 Shimla outbreak in India. *Indian J. Microbiol.* 2014; 54(4):480–2. DOI: 10.1007/s12088-014-0475-7.
20. Gibbons R.J. Survey of Rocky Mountain spotted fever and sylvatic plague in western Canada during 1938. *Can. Public Health J.* 1939; 30:184.
21. Kaul P.M. *Epidem. Vital Statist. Rep.* 1949; 2:142.
22. Williams J.E., Hudson B.W., Turner R.W., Saroso J.S., Cavanaugh D.C. Plague in Central Java, Indonesia. *Bull. World Health Organ.* 1980; 58(3):459–65.
23. Касьян А.Ф., Дао Сунан Винь, Бобров А.Г. Характеристика некоторых биологических свойств штаммов возбудителя чумы, циркулирующих во Вьетнаме. В кн.: Экологические и эпизоотологические аспекты чумы во Вьетнаме. М.; Хошимин-Буонматхуот; 2003. С. 96–8.
24. Сунцов В.В., Сунцова Н.И., Матросов А.Н., Кузнецов А.А., Данг Туан Дат, Лыонг Тхи Мо, Слудский А.А., Куклев Е.В., Тарасов М.А., Касьян И.А., Майоров Н.В., Астахова Т.С. Антропоургические очаги чумы Вьетнама: прошлое и настоящее. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2014; 4:29–35. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-29-35.
25. Baxter-Tyrie C.C. Report of an outbreak of plague in Queensland during the first six months of 1904. *J. Hyg. (Lond.).* 1905; 5(3):311–32. DOI: 10.1017/s0022172400002588.
26. Hussein A.G. Changes in the epidemiology of plague in Egypt, 1899–1951. *Bull. World Health Organ.* 1955; 13(1):27–48.
27. Mollaret H.H. [Concealing and denying the plague]. (In French) *Hist. Sci. Med.* 1995; 29(4):343–5.
28. Jorge R. La peste africaine, Paris. *Bull. Off. Int. Hyg. Publ.* 1935; 27(9):11–3.
29. Malek M.A., Bitam I., Drancourt M. Plague in Arab Maghreb, 1940–2015: a review. *Front. Public Health.* 2016; 4:112. DOI: 10.3389/fpubh.2016.00112.
30. Malek M.A., Hammami A., Beneldjouzi A., Bitam I. Enzootic plague foci, Algeria. *New Microbes New Infect.* 2014; 4:13–6. DOI: 10.1016/j.nmni.2014.11.003.
31. Benedictow O.J. Morbidity in historical plague epidemics. *Popul. Stud. (Camb.)* 1987; 41(3):401–31. DOI: 10.1080/0032472031000142976.
32. Hopkins G.H.E. Report on Rats, Fleas and Plague in Uganda. Entebbe; 1949. P. 15–8.
33. Davis D.H.S. Plague. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 1948; 42:207.
34. Faccini-Martínez Á.A., Sotomayor H.A. Historical review of the plague in South America: a little-known disease in Colombia. *Biomedica.* 2013; 33(1):8–27. DOI: 10.1590/S0120-41572013000100002.
35. Tavares C., Aragão A.I., Leal N.C., Leal-Balbino T.C., de Oliveira M.B., de Oliveira Gonçalves Ferreira G.M., de Almeida A.M. Plague in Brazil: from now and then. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954:69–77. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7_10.
36. Vogler A.J., Sahl J.W., Leal N.C., Sobreira M., Williamson C.H.D., Bollig M.C., Birdsell D.N., Rivera A., Thompson B., Nottingham R., Rezende A.M., Keim P., Almeida A.M.P., Wagner D.M. A single introduction of *Yersinia pestis* to Brazil during the 3rd plague pandemic. *PLoS One.* 2019; 14(1):e0209478. DOI: 10.1371/journal.pone.0209478.
37. Laguna-Torres A., Gómez-Benavides J. La peste en el Perú. *Rev. Peru. Med. Trop.* 2004; 9(1):89–98.
38. Palacios M., Estévez E. La peste en el Ecuador, sus inicios y control. *Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop.* 2006; 43:43–50.
39. Vega R. Peste bubónica en Ecuador. *Situación Epidemiológica Internacional.* 2004; 31:3.
40. Padilla M. La peste bubónica en Chuquisaca. *Rev. Inst. Med. Su.* 2007; 73:1–7.
41. Fagúndez M.A. El impacto de la peste bubónica en la ciudad de Caracas. 1908–1909. *Ensayos Históricos.* 2007; 19:167–79.
42. Cabrera J. La epidemia de peste bubónica en Iquique, 1903: un acercamiento global. *Pensamiento Crítico. Revista Electrónica de Historia.* 2004; 4:1–21.
43. Valderrama J.M. Rummors, fear or epidemic? The bubonic plague of 1913–14 in the Atlantic Coast of Colombia. *História, Ciência, Saúde: Manguinhos.* 2001; 8:133–71. DOI: 10.1590/S0104-59702001000200007.
44. Barrera J.M. de la. Plague in Argentina. *Congreso Nacional sobre Enfermedades Endemoepidemicas.* 1942; 1:431.
45. Pollock J.S. McKm. Plague in Haifa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1948; 41:647.
46. Bramanti B., Dean K.R., Walløe L., Stenseth N.C. The third plague pandemic in Europe. *Proc. Biol. Sci.* 2019; 286(191):20182429. DOI: 10.1098/rspb.2018.2429.
47. Bernard L., Dounet G., Jaujon A. Report of plague in France. *Rec. Inst. Nat. Hyg. (Paris).* 1948; 2:355.
48. Vogler A.J., Chan F., Wagner D.M., Roumagnac P., Lee J., Nera R., Eppinger M., Ravel J., Rahalison L., Rasoamanana B.W., Beckstrom-Sternberg S.M., Achtman M., Chanteau S., Keim P. Phylogeography and molecular epidemiology of *Yersinia pestis* in Madagascar. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5(9):e1319. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001319.
49. Boiesier P., Rasolomaharo M., Ranaivoson G., Rasoamanana B., Rakoto L., Andrianirina Z., Andriamahafazafy B., Chanteau S. Urban epidemic of bubonic plague in Majunga, Madagascar: epidemiological aspects. *Trop. Med. Int. Health.* 1997; 2(5):422–7.
50. Riehm J.M., Projahn M., Vogler A.J., Rajerison M., Andersen G., Hall C.M., Zimmermann T., Soanandrasana R., Andrianivoarimanana V., Straubinger R.K., Nottingham R., Keim P., Wagner D.M., Scholz H.C. Diverse genotypes of *Yersinia pestis* caused plague in Madagascar in 2007. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9(6):e0003844. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003844.
51. Rogers L. The yearly variations in plague in India in relation to climate: forecasting epidemics. *Proc. Roy. Soc. Ser. B.* 1928; 103:42–72. DOI: 10.1098/RSPB.1928.0024.
52. Davis D.H. Plague in Africa from 1935 to 1949: a survey of wild rodents in African territories. *Bull. World Health Organ.* 1953; 9(5):665–700.

53. Ben-Ari T., Neerinx S., Gage K.L., Kreppel K., LaDisoist A., Leirs H., Stenseth N.C. Plague and climate: scales matter. *PLoS Pathog.* 2011; 7(9):e1002160. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002160.

54. Benavides-Montaño J.A., Vadyvaloo V. *Yersinia pestis* resists predation by *Acanthamoeba castellanii* and exhibits prolonged intracellular survival. *Appl. Environ. Microbiol.* 2017; 83(13):e00593-17. DOI: 10.1128/AEM.00593-17.

55. Никульшин С.В., Онацкая Т.Г., Луканина Л.М. Изучение ассоциации почвенных амёб *Hartmannella rhysodes* с бактериями – возбудителями чумы и псевдотуберкулеза в эксперименте. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1992; 69(9-10):2-4.

56. Кошель Е.И., Анисимова Л.В., Новичкова Л.А., Видяева Н.А., Гусева Н.П., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Определение систематической принадлежности почвенных амёб из очагов чумы Прикаспия на основе анализа участков рибосомного оперона. *Генетика.* 2015; 51(1):39-45. DOI: 10.7868/S0016675815010051.

57. Кутырев В.В., Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Видяева Н.А., Коннов Н.П. Молекулярные механизмы взаимодействия возбудителя чумы с беспозвоночными животными. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2009; 4:6-13.

58. Wilkinson P., Paszkiewicz K., Moorhouse A., Szubert J.M., Beatson S., Gerrard J., Waterfield N.R., French-Constant R.H. New plasmids and putative virulence factors from the draft genome of an Australian clinical isolate of *Photobacterium aeruginosa*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2010; 309(2):136-43. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2010.02030.x.

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. 192 p.

2. 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.

3. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'khova Z.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.

4. Bos K.I., Schuenemann V.J., Golding G.B., Burbano H.A., Waglechner N., Coombes B.K., McPhee J.B., DeWitte S.N., Meyer M., Schmedes S., Wood J., Earn D.J., Herring D.A., Bauer P., Poinar H.N., Krause J. A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the Black death. *Nature.* 2011; 478:506-10. DOI: 10.1038/nature10549.

5. Wagner D.M., Klunk J., Harbeck M., Devault A., Waglechner N., Sahl J.W., Enk J., Birdsall D.N., Kuch M., Lumibao C., Poinar D., Pearson T., Fourment M., Golding B., Riehm J.M., Earn D.J., Dewitte S., Rouillard J.M., Grupe G., Wiechmann I., Bliska J.B., Keim P.S., Scholz H.C., Holmes E.C., Poinar H. *Yersinia pestis* and the plague of Justinian 541-543 AD: a genomic analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(4):319-26. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70323-2.

6. Drancourt M., Signoli M., Dang L.V., Bizot B., Roux V., Tzortzis S., Raoult D. *Yersinia pestis* Orientalis in remains of ancient plague patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(2):332-3. DOI: 10.3201/eid1302.060197.

7. Spyrou M.A., Keller M., Tukhbatova R.I., Scheib C.L., Nelson E.A., Andrade Valtueña A., Neumann G.U., Walker D., Alterauge A., Carty N., Cessford C., Fetz H., Gourvenec M., Hartle R., Henderson M., von Heyking K., Inskip S.A., Kacki S., Key F.M., Knox E.L., Later C., Maheshwari-Aplin P., Peters J., Robb J.E., Schreiber J., Kivisild T., Castex D., Lösch S., Harbeck M., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Phylogeography of the second plague pandemic revealed through analysis of historical *Yersinia pestis* genomes. *Nat. Commun.* 2019; 10(1):4470. DOI: 10.1038/s41467-019-12154-0.

8. 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., Leblais 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.

9. Spyrou M.A., Tukhbatova R.I., Feldman M., Drath J., Kacki S., Beltrán de Heredia J., Arnold S., Sidiqov A.G., Castex D., Wahl J., Gazimzyanov I.R., Nurgaliev D.K., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Historical *Y. pestis* genomes reveal the European black death as the source of ancient and modern plague pandemics. *Cell Host Microbe.* 2016; 19(6):874-81. DOI: 10.1016/j.chom.2016.05.012.

10. 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 variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013; 110(2):577-82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.

11. Pollitzer R. Plague studies. 1. A summary of the history and survey of the present distribution of the disease. *Bull. World Health Organ.* 1951; 4(4):475-533.

12. Nikiforov K.A., Kukleva L.M., Al'khova Z.V., Oglodin E.G., Makashova M.A., Naryshkina E.A., Guseva N.P., Eroshenko G.A., Dang H.C., Lyong M.T., Vo V.K., Kutyrev V.V. [Phylogeny and historical-geographical analysis of *Yersinia pestis* strains from Vietnam]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (2):98-107. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-98-107.

13. WHO Africa. – Plague outbreak situation reports. (Cited 14 Dec 2017). [Internet]. Available from: <https://www.afro.who.int/health-topics/plague/plague-outbreak-situation-reports>.

14. Popov N.V., Eroshenko G.A., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Ivanova A.V., Oglodin E.G., Nikiforov K.A., Korzun V.M., Verzhutsky D.B., Chipanin E.V., Ayazbaev T.Z., Dzharparova A.K., Berdiev S.K., Lopatin A.A., Dubynsky V.M., Shcherbakova S.A., Balakhonov S.V., Kulichenko A.N., Kutyrev V.V. [Epidemiological situation on plague in 2020. Forecast of epizootic activity of natural plague foci in the Russian Federation and other CIS countries for 2021]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (1):52-62. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-52-62.

15. Wu Lien-teh, Chun J.W.H., Pollitzer R., Wu C.Y. Plague: a manual for medical and public health workers. Shanghai; 1936.

16. Arutyunov Yu.I., Pichurina N.L., Sud'ina L.V., Trukhachev A.L. [Plague in China: epidemiological and epizootiological aspects]. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2019; 8(3):70-7. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-13011.

17. Sharif M. Spread of plague in the southern and central divisions of Bombay Province and plague endemic centres in the Indo-Pakistan Subcontinent. *Bull. World Health Organ.* 1951; 4(1):75-109.

18. Gill C.A. The Genesis of Epidemics and the Natural History of Disease: an Introduction to the Science of Epidemiology Based upon the Study of Epidemics of Malaria, Influenza, and Plague. London; 1928.

19. Mahale K.N., Paranjape P.S., Marathe N.P., Dhote D.P., Chowdhury S., Shetty S.A., Sharma A., Sharma K., Tuteja U., Batra H.V., Shouche Y.S. Draft genome sequences of *Yersinia pestis* strains from the 1994 plague epidemic of Surat and 2002 Shimla outbreak in India. *Indian J. Microbiol.* 2014; 54(4):480-2. DOI: 10.1007/s12088-014-0475-7.

20. Gibbons R.J. Survey of Rocky Mountain spotted fever and sylvatic plague in western Canada during 1938. *Can. Public Health J.* 1939; 30:184.

21. Kaul P.M. *Epidem. Vital Statist. Rep.* 1949; 2:142.

22. Williams J.E., Hudson B.W., Turner R.W., Saroso J.S., Cavanaugh D.C. Plague in Central Java, Indonesia. *Bull. World Health Organ.* 1980; 58(3):459-65.

23. Kas'yan A.F., Dao Xuan Vinh, Bobrov A.G. [Characterization of some biological properties of plague pathogen strains circulating in Vietnam]. In: [Ecological and Epizootiological Aspects of Plague in Vietnam]. Moscow; Ho Chi Minh City Buon Ma Thuot; 2003, P. 96-8.

24. Suntsov V.V., Suntsova N.I., Matrosov A.N., Kuznetsov A.A., Dang Tuan Dat, Lyong Thi Mo, Sludsky A.A., Kouklev E.V., Tarasov M.A., Kas'yan I.A., Mayorov N.V., Astakhova T.S. [Anthropogenic foci of plague in Vietnam: past and present]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2014; (4):29-35. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-29-35.

25. Baxter-Tyrie C.C. Report of an outbreak of plague in Queensland during the first six months of 1904. *J. Hyg. (Lond.)*. 1905; 5(3):311-32. DOI: 10.1017/s0022172400002588.

26. Hussein A.G. Changes in the epidemiology of plague in Egypt, 1899-1951. *Bull. World Health Organ.* 1955; 13(1):27-48.

27. Mollaret H.H. [Concealing and denying the plague]. (In French) *Hist. Sci. Med.* 1995; 29(4):343-5.

28. Jorge R. La peste africaine, Paris. *Bull. Off. Int. Hyg. Publ.* 1935; 27(9):11-3.

29. Malek M.A., Bitam I., Drancourt M. Plague in Arab Maghreb, 1940-2015: a review. *Front. Public Health.* 2016; 4:112. DOI: 10.3389/fpubh.2016.00112.

30. Malek M.A., Hammani A., Beneldjouzi A., Bitam I. Enzootic plague foci, Algeria. *New Microbes New Infect.* 2014; 4:13-6. DOI: 10.1016/j.nmni.2014.11.003.

31. Benedictow O.J. Morbidity in historical plague epidemics. *Popul. Stud. (Camb.)* 1987; 41(3):401-31. DOI: 10.1080/0032472031000142976.

32. Hopkins G.H.E. Report on Rats, Fleas and Plague in Uganda. Entebbe; 1949. P. 15-8.

33. Davis D.H.S. Plague. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 1948; 42:207.

34. Faccini-Martínez Á.A., Sotomayor H.A. Historical review of the plague in South America: a little-known disease in Colombia. *Biomedica.* 2013; 33(1):8-27. DOI: 10.1590/S0120-41572013000100002.

35. Tavares C., Aragão A.I., Leal N.C., Leal-Balbino T.C., de Oliveira M.B., de Oliveira Gonçalves Ferreira G.M., de Almeida A.M. Plague in Brazil: from now and then. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954:69–77. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7_10.
36. Vogler A.J., Sahl J.W., Leal N.C., Sobreira M., Williamson C.H.D., Bollig M.C., Birdsell D.N., Rivera A., Thompson B., Nottingham R., Rezende A.M., Keim P., Almeida A.M.P., Wagner D.M. A single introduction of *Yersinia pestis* to Brazil during the 3rd plague pandemic. *PLoS One.* 2019; 14(1):e0209478. DOI: 10.1371/journal.pone.0209478.
37. Laguna-Torres A., Gómez-Benavides J. La peste en el Perú. *Rev. Peru. Med. Trop.* 2004; 9(1):89–98.
38. Palacios M., Estévez E. La peste en el Ecuador, sus inicios y control. *Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop.* 2006; 43:43–50.
39. Vega R. Peste bubónica en Ecuador. *Situación Epidemiológica Internacional.* 2004; 31:3.
40. Padilla M. La peste bubónica en Chuquisaca. *Rev. Inst. Med. Su.* 2007; 73:1–7.
41. Fagúndez M.A. El impacto de la peste bubónica en la ciudad de Caracas. 1908–1909. *Ensayos Históricos.* 2007; 19:167–79.
42. Cabrera J. La epidemia de peste bubónica en Iquique, 1903: un acercamiento global. *Pensamiento Crítico. Revista Electrónica de Historia.* 2004; 4:1–21.
43. Valderrama J.M. Rummors, fear or epidemic? The bubonic plague of 1913–14 in the Atlantic Coast of Colombia. *História, Ciência, Saúde: Manguinhos.* 2001; 8:133–71. DOI: 10.1590/S0104-59702001000200007.
44. Barrera J.M. de la. Plague in Argentina. *Congreso Nacional sobre Enfermedades Endemoepidemicas.* 1942; 1:431.
45. Pollock J.S. McKm. Plague in Haifa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1948; 41:647.
46. Bramanti B., Dean K.R., Walløe L., Stenseth N.C. The third plague pandemic in Europe. *Proc. Biol. Sci.* 2019; 286(1901):20182429. DOI: 10.1098/rspb.2018.2429.
47. Bernard L., Dounet G., Jaujon A. Report of plague in France. *Rec. Inst. Nat. Hyg. (Paris).* 1948; 2:355.
48. Vogler A.J., Chan F., Wagner D.M., Roumagnac P., Lee J., Nera R., Eppinger M., Ravel J., Rahalison L., Rasoamanana B.W., Beckstrom-Sternberg S.M., Achtman M., Chanteau S., Keim P. Phylogeography and molecular epidemiology of *Yersinia pestis* in Madagascar. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5(9):e1319. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001319.
49. Boisier P., Rasolomaharo M., Ranaivoson G., Rasoamanana B., Rakoto L., Andrianirina Z., Andriamahefazafy B., Chanteau S. Urban epidemic of bubonic plague in Majunga, Madagascar: epidemiological aspects. *Trop. Med. Int. Health.* 1997; 2(5):422–7.
50. Riehm J.M., Projahn M., Vogler A.J., Rajerison M., Andersen G., Hall C.M., Zimmermann T., Soanandrasana R., Andrianavoarimanana V., Straubinger R.K., Nottingham R., Keim P., Wagner D.M., Scholz H.C. Diverse genotypes of *Yersinia pestis* caused plague in Madagascar in 2007. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9(6):e0003844. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003844.
51. Rogers L. The yearly variations in plague in India in relation to climate: forecasting epidemics. *Proc. Roy. Soc. Ser. B.* 1928; 103:42–72. DOI: 10.1098/RSPB.1928.0024.
52. Davis D.H. Plague in Africa from 1935 to 1949: a survey of wild rodents in African territories. *Bull. World Health Organ.* 1953; 9(5):665–700.
53. Ben-Ari T., Neerincx S., Gage K.L., Kreppel K., Laudisoit A., Leirs H., Stenseth N.C. Plague and climate: scales matter. *PLoS Pathog.* 2011; 7(9):e1002160. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002160.
54. Benavides-Montaña J.A., Vadyvaloo V. *Yersinia pestis* resists predation by *Acanthamoeba castellanii* and exhibits prolonged intracellular survival. *Appl. Environ. Microbiol.* 2017; 83(13):e00593-17. DOI: 10.1128/AEM.00593-17.
55. Nikul'shin S.V., Onatskaya T.G., Lukanina L.M. [The study of the association of soil amoebas *Hartmannella rhyssodes* with bacteria – the causative agents of plague and pseudotuberculosis in the experiment]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 1992; 69(9-10):2–4.
56. Koshel' E.I., Anisimova L.V., Novichkova L.A., Vidyayeva N.A., Guseva N.P., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. [Determination of the taxonomy position of soil amoebas from the Precaspian plague foci based on the analysis of ribosomal operon regions]. *Genetika [Genetics]*. 2015; 51(1):39–45. DOI: 10.7868/S0016675815010051.
57. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Popov N.V., Vidyayeva N.A., Konnov N.P. [Molecular mechanisms of interaction between the plague pathogen and invertebrates]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 2009; 4:6–13.
58. Wilkinson P., Paszkiewicz K., Moorhouse A., Szubert J.M., Beatson S., Gerrard J., Waterfield N.R., Ffrench-Constant R.H. New plasmids and putative virulence factors from the draft genome of an Australian clinical isolate of *Photobacterium asym-biotica*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2010; 309(2):136–43. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2010.02030.x.

Authors:

Nikiforov K.A. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Никифоров К.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.