

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-14-22

УДК 616.98:579.842.23

Г.А. Ерошенко, Л.М. Куклева, В.В. Кутырев

**Исторические и современные классификации возбудителя чумы**

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

В обзоре представлены данные по отечественным и зарубежным фенотипическим классификациям штаммов *Yersinia pestis*, разработанным в XX в.; генетическим классификациям XXI в.; а также по генеалогии древних штаммов чумного микроба, реконструированной с помощью палеогеномных технологий. С момента открытия возбудителя чумы в 1894 г. были созданы многие классификации, которые соответствовали уровню развития микробиологии на тот период времени. В основу внутривидовых классификационных схем XX в. положены три принципа: фенотипические различия между штаммами, особенности видового состава носителей и географическая принадлежность. С развитием молекулярной микробиологии в начале XXI в. разработана генетическая номенклатура ветвей эволюции возбудителя и создан ряд классификаций, построенных на анализе популяционной структуры *Y. pestis*. Через призму генетического разнообразия штаммов *Y. pestis* из природных очагов чумы России, стран ближнего и дальнего зарубежья разработана усовершенствованная классификация с выделением семи подвидов: *pestis*, *tibetica*, *caucasica*, *qinghaica*, *angolica*, *central asiatica*, *ulegeica*, – которая разделила подвиды по филогенетическому принципу и по эпидемической значимости. С развитием палеомикробиологии в генеалогии *Y. pestis* включены доисторические линии эволюции, которые расширили сведения по внутривидовому разнообразию чумного микроба.

**Ключевые слова:** чума, штаммы, классификация, фенотип, генотип, палеомикробиология.

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

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Кутырев В.В. Исторические и современные классификации возбудителя чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 4:14–22. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-14-22

Поступила 15.12.2022. Принята к публ. 23.12.2022.

G.A. Eroshenko, L.M. Kukleva, V.V. Kutyrev

**Historical and Modern Classifications of the Plague Agent**

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

**Abstract.** The review presents the data on domestic and foreign phenotypic classifications of *Yersinia pestis* strains developed in the XX century; genetic classifications of the XXI century; as well as on the genealogy of ancient strains of the plague microbe, reconstructed using paleogenomic technologies. Since the discovery of the plague agent in 1894, many classifications were created that corresponded to the level of development of microbiology at that time. The intraspecific classification schemes of the XX century were based on three principles: phenotypic differences between strains, features of the species composition of carriers, and geographical affiliation. With the development of molecular microbiology early on in the XXI century, a genetic nomenclature of the branches of the pathogen evolution was developed and a number of classifications based on the analysis of the population structure of *Y. pestis* were created. Through the prism of the genetic diversity of *Y. pestis* strains from natural plague foci in Russia, near and far abroad countries, an improved classification with a division into seven subspecies has been developed: *pestis*, *tibetica*, *caucasica*, *qinghaica*, *angolica*, *central asiatica*, *ulegeica*, which allocates the subspecies according to the phylogenetic principle and epidemic significance. With the advancements in paleomicrobiology, prehistoric lineages of evolution have been included in the genealogy of *Y. pestis*, which expand the data on the intraspecific diversity of the plague microbe.

**Key words:** plague, strains, classification, phenotype, genotype, paleomicrobiology.

**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., Kutyrev V.V. Historical and Modern Classifications of the Plague Agent. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 4:14–22. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-4-14-22

Received 15.12.2022. Accepted 23.12.2022.

Eroshenko G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>

Kukleva L.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-8364>

Kutyrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

С момента открытия А. Иерсеном возбудителя чумы в 1894 г. неоднократно предпринимались попытки разработать объективную и удобную в использовании классификацию штаммов этого возбудителя. За основу брались различные критерии, такие как фенотипические различия, особенности видового состава носителей, географическое распространение штаммов *Yersinia pestis*.

**Исторические классификации возбудителя чумы.** Первые отечественные классификации были основаны на выявлении отличий в биохимических свойствах, таких как ферментация глицерина и денитрифицирующая активность [1, 2]. На основе этих же характеристик, а также с учетом исторических данных R. Devignat (1951) выделил три биовара чумного микроба: Antiqua (античный), Medievalis (сред-

невековой) и *Orientalis* (восточный) [3]. Он предположил, что биовар *Antiqua* вызвал «Юстинианову чуму», *Medievalis* – «Черную смерть», а биовар *Orientalis* стал причиной третьей пандемии чумы. Используя дополнительные критерии классификации, связанные с экологией возбудителя, способностью ферментировать рамнозу и вирулентностью, В.М. Туманский (1957) и М.И. Леви (1962) выделили пять разновидностей возбудителя чумы: крысиная (*ratti*), сусликовая (*citelli*), сурчиная (*marmotae*), песчаночная (*gerbilli*) и полевочья (*microtii*) [4, 5]. В дальнейшем Р.С. Михайлова (1968) предложила использование категории «подвид» для возбудителя чумы и выделила два хорошо дифференцируемых подвида: *Pasterella pestis pestis* и *P. pestis semiplenus* (штаммы возбудителя, выделяемые от обыкновенных полевок на территории Закавказского нагорья) [6]. Географическое происхождение и ландшафтное своеобразие природных очагов чумы положены Л.А. Пейсахис и В.М. Степановым (1975) в основу классификации, выделявшей пять подвидов чумного микроба [7]. В качестве дополнительных тестов для дифференциации подвидов предложены также тесты наличия изоцитратлиазной активности, чувствительности к фагу M1, особенности плазмидного состава [8]. И.Л. Мартиневский (1969) использовал для классификации чумного и близкородственных ему микробов метод нумерической таксономии, с помощью которого выделил три основные таксономические категории: А. *Yersinia pestis* – типичные штаммы из Среднеазиатского горного и пустынных очагов, Китая, МНР, Индии и Африки; Б. *Y. pestoides* – атипичные штаммы из очагов Забайкалья, Горного Алтая и Малого Кавказа; В. *Y. pseudopestis* – штаммы возбудителя псевдотуберкулеза [9]. Понятие подвида у возбудителя чумы нашло дальнейшее развитие в работах Л.А. Тимофеевой (1972, 1981 – с соавт.), предложившей новую классификацию с выделением трех подвидов: *Y. pestis pestis* (две расы – континентальная и океаническая); *Y. pestis altaica* (рамнозоположительные штаммы из Горного Алтая и Монголии); *Y. pestis caucasica* (*semiplenus* Mich, рамнозоположительные штаммы с Кавказа) [10, 11].

Для стандартизации системы классификации штаммов возбудителя чумы в 1985 г. на совещании по таксономии чумного микроба в г. Саратове принята единая систематическая схема подвидовых категорий для возбудителя чумы, основанная на численном анализе 60 фенотипических признаков, вирулентности по отношению к лабораторным животным, ареале распространения. Популяции *Y. pestis*, циркулирующие на территории стран СНГ и Монголии, были разделены на пять подвидов: 1) *subsp. pestis* – основной подвид (Среднеазиатский пустынный очаг, Волго-Уральское междуречье, равнинное Закавказье, Прикаспийский степной очаг, Тянь-Шань, Алай, Забайкалье, Тува); 2) *subsp. altaica* – алтайский подвид (Алтайский горный очаг); 3) *subsp. caucasica* –

кавказский подвид (Приараксинский низкогорный, Закавказский и Восточно-Кавказский высокогорный очаги); 4) *subsp. hissarica* – гиссарский подвид (Гиссарский и Таласский хребты в Таджикистане и Киргизии); 5) *subsp. ulegeica* – улегейский подвид (Монголия) [11]. Некоторые исследователи предлагали выделить штаммы из Таласского высокогорного очага в отдельный, таласский подвид [12]. Штаммы основного подвида не ферментируют рамнозу и мелибиозу, вирулентны для лабораторных животных, обладают высокой вирулентностью для человека и высоким эпидемическим потенциалом. По фенотипическим характеристикам штаммы основного подвида соответствуют трем биоварам: *antiqua*, *medievalis* и *orientalis*. Алтайский, кавказский, гиссарский и улегейский подвиды относят к неосновным подвидам, или «пестоидам». Штаммы неосновных подвидов ферментируют рамнозу и мелибиозу, избирательно вирулентны для лабораторных животных, эпидемически малозначимы, никогда не были связаны со вспышками чумы и эпидемиями. Принятая в 1985 г. классификация подвидов является национальной и не была включена в Международную номенклатуру бактерий.

**Современные классификации возбудителя чумы.** В дальнейшем с развитием молекулярной микробиологии в качестве основы для классификаций *Y. pestis* стали использовать генетические характеристики, обладающие большим разрешением и надежностью. С помощью метода молекулярной гибридизации ДНК Н. Bercovier *et al.* (1980) показали, что гомология ДНК между возбудителями чумы и псевдотуберкулеза составляет более 90 %, что доказывает их принадлежность к одному виду [13]. Позже при сравнении генов рРНК установлено, что обе бактерии имеют полностью идентичные последовательности гена 16S рРНК и только одно различие оснований в высоковариабельной области гена 23S рРНК, что также доказывает их принадлежность к одному виду [14]. Предложено объединить эти бактерии в один вид с выделением двух подвидов: *Y. pseudotuberculosis subsp. pseudotuberculosis* и *Y. pseudotuberculosis subsp. pestis* соответственно [13]. Однако из-за возможных ошибок в диагностике этих двух близкородственных, но существенно отличающихся по вирулентности иерсиний, это предложение было критически воспринято медиками и большинством исследователей, занимающихся изучением возбудителя чумы. Оно было отклонено Юридической комиссией Международного комитета систематической бактериологии.

В дальнейшем, проведя сравнительное изучение генов домашнего хозяйства и рестрикционных фрагментов хромосомной ДНК *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis*, М. Achtman *et al.* (1999) показали, что псевдотуберкулезный микроб является эволюционным предшественником возбудителя чумы. Предположено, что дивергенция *Y. pestis* от *Y. pseudotuberculosis* произошла около

1500–20000 лет назад [15, 16]. Для облегчения перехода между традиционными обозначениями биоваров и выявленными филогенетическими группами разработана генетическая номенклатура ветвей, которая объединила номера филогенетических ветвей дерева эволюции возбудителя чумы и традиционные названия биоваров в сокращенных обозначениях: 0.PE – пестоиды, ANT – античный, MED – средневековый, ORI – восточный.

D. Zhou *et al.* (2004) на основании исследования штаммов чумного микроба из полевочных очагов в Китае предложили выделить новый биовар – *microtus* (глицеринпозитивный, арабинозонегативный и нитратнегативный) с уникальным профилем потери генов и распределения псевдогенов [17]. С открытием новых филогеографических популяций *Y. pestis* генетическая номенклатура ветвей была расширена в работах [18, 19] (рис. 1).

В основании филогенетического дерева расположен возбудитель псевдотуберкулеза – эволюционный предшественник *Y. pestis*. От него отходит базовая ветвь «0», от которой последовательно дивергировали древние ветви пестоидов 0.PE7, 0.PE2, 0.PE3, 0.PE4, а затем – ветви античного биовара 0.ANT1, 0.ANT2, 0.ANT3. Выше, в точке так называемого «Большого взрыва» (Big Bang), который произошел, по данным молекулярных часов эволюции, ориентировочно около тысячи лет назад, от ствола «0» одновременно отделились четыре линии античного биовара: 1.ANT, 2.ANT, 3.ANT, 4.ANT. Филогенетическая линия 1.ANT стала эволюционным предком восточного биовара – линии 1.ORI, а линия 2.ANT – предком средневекового биовара – линии 2.MED. В составе разных линий античного, средневекового и восточного биоваров, пестоидов выделяются филогенетические ветви и филогруппы. Например, линия 2.MED средневекового биовара включает ветви 2.MED1, 2.MED2, 2.MED3, которые делятся по филогеографическому принципу. В работах зарубежных исследователей подробно исследо-

вано генетическое разнообразие *Y. pestis* и определено распространение различных филогеографических популяций в очагах чумы в мире. Однако разработанная генетическая номенклатура лишь частично учитывала популяции *Y. pestis* из природных очагов чумы Российской Федерации и других стран СНГ, поскольку сведения о них в литературе были ограничены. Проведенные в последнее время масштабные молекулярно-генетические исследования и полногеномное секвенирование большого числа штаммов из очагов чумы РФ, стран СНГ и сопредельных государств выявили значительное генетическое разнообразие штаммов *Y. pestis* на территории Восточной Европы и Центральной Азии [20]. С их учетом глобальная популяционная структура вида *Y. pestis* включает семь отдельных филогенетических групп (рис. 2).

На дендрограмме на рис. 2 отдельная большая группа (I, желтый цвет) составлена штаммами *Y. pestis* основного подвида, внутри группы штаммы делятся на четыре биовара: античный, средневековый, восточный, интермедиум. Другие филогенетические группы состоят из штаммов неосновных подвидов. Отдельно расположена на дендрограмме группа штаммов кавказского подвида (II, бирюзовый цвет), еще две другие небольшие, но эволюционно отличающиеся группы составляют штаммы из Цинхай-Тибетского плато в Китае (III и IV, зеленый и фиолетовый). Далеко от других филогрупп расположен единственный известный штамм Ангола неосновного подвида (V, розовый цвет) из Африки, а также штаммы улегейского подвида (VI, светло-коричневый) из Монголии. В то же время штаммы алтайского и гиссарского подвидов оказались близки друг другу и составили одну группу, в которую также вошли штаммы из Таласского высокогорного очага в Киргизской Республике и штаммы *microtus* из Китая и Монголии (VII, голубой цвет). На основе выявленной популяционной структуры, отражающей мировое разнообразие возбудителя, разработана

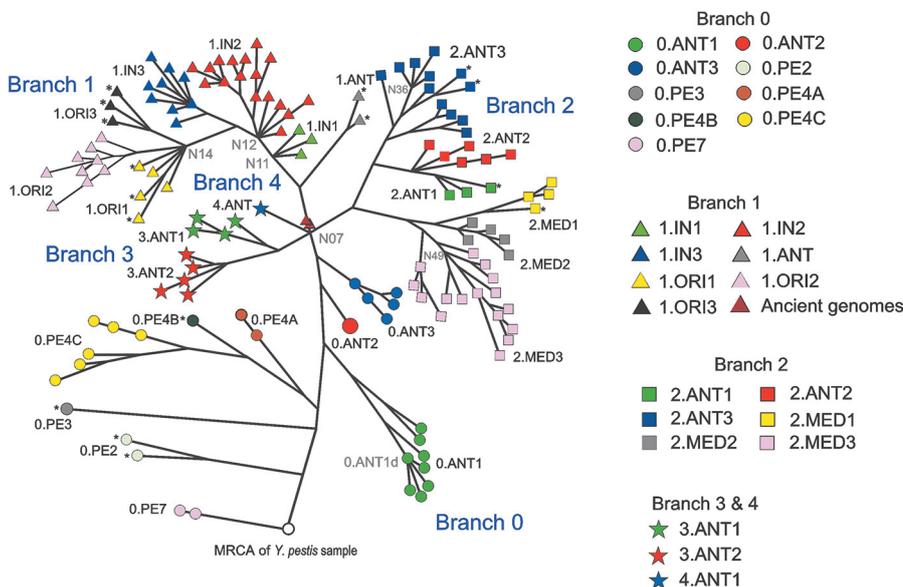


Рис. 1. Популяционная структура *Y. pestis*, выявленная с помощью анализа SNP ядра генома. MST-дерево, основанное на 2298 SNPs *Y. pestis*. Ветви обозначены символами различной формы, а популяции внутри ветвей различаются цветом [19]

Fig. 1. Population structure of *Y. pestis* determined through SNP analysis of the core genome. MST tree based on 2298 *Y. pestis* SNPs. The branches are marked with symbols of various shapes, and the populations within the branches are distinguished by color [19]

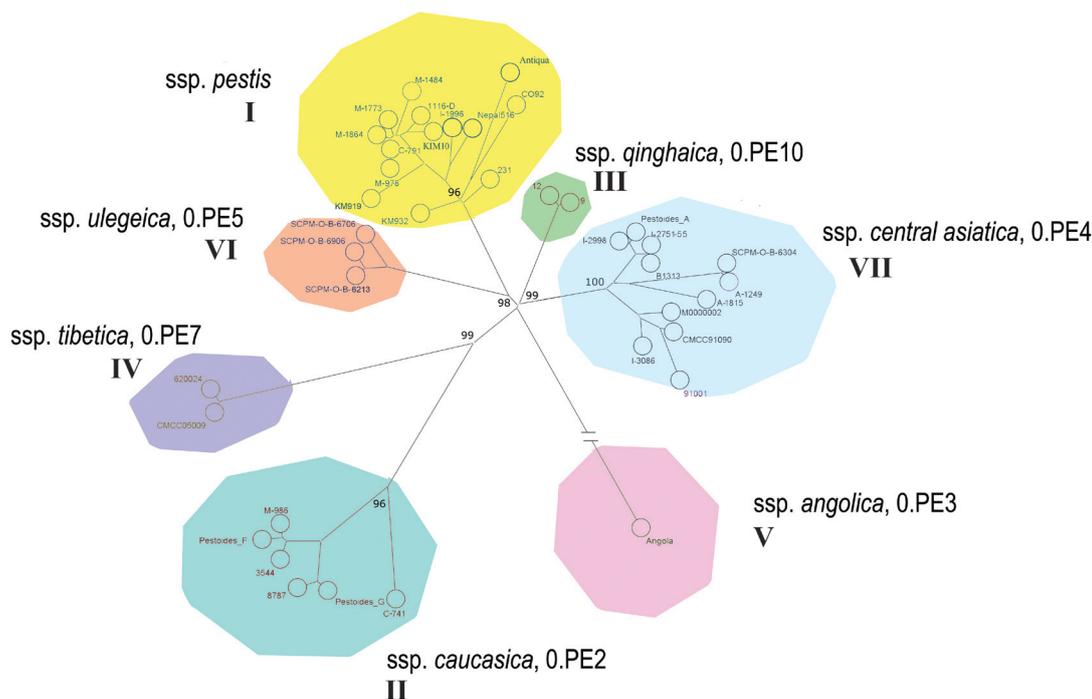


Рис. 2. Современная популяционная структура вида *Y. pestis* по данным полногеномного анализа, основанного на 2413 коровых SNPs 39 геномов штаммов различных филогенетических линий и ветвей эволюции. Усовершенствование подвидовой классификации *Y. pestis*. Maximum parsimony tree, программа Bionumerics 7.6 [20]

Fig. 2. Modern population structure of the *Y. pestis* species according to whole-genome analysis based on 2413 core SNPs of 39 genomes of various phylogenetic lineages and branches of evolution. Improvement of the subspecies classification of *Y. pestis*. Maximum parsimony tree, Bionumerics 7.6 software [20]

новая подвидовая классификация вида *Y. pestis*. Она включает семь подвидов: основной subsp. *pestis* (античный, средневековый, восточный биовары и биовар *intermedium*) и шесть неосновных подвидов – subsp. *tibetica* тибетский 0. PE7 (Китай), subsp. *caucasica* кавказский 0. PE2 (Кавказ), ангольский subsp. *angolica* 0. PE3 (Африка), subsp. *central asiatica* центральноазиатский 0. PE4 с четырьмя биоварами – алтайский 0. PE4a (Россия, Монголия), гиссарский 0. PE4h (Таджикистан), таласский 0. PE4t (Киргизия), *microtus* 0. PE4m (Китай, Монголия), subsp. *ulegeica* улегейский 0. PE5 (Монголия), subsp. *qinghaica* цинхайский 0. PE10 (Китай) (рис. 2). Новая классификация рассмотрена и утверждена на совещании Координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации в 2019 г. [21]. Эта усовершенствованная классификация объективна, поскольку построена на молекулярно-генетических данных и учитывает современную глобальную популяционную структуру вида *Y. pestis*. Еще одно преимущество заключается в том, что она делит подвиды по эпидемической значимости, что имеет существенное значение для практики. Высоковирулентными и эпидемически значимыми являются штаммы основного подвида subsp. *pestis*. Штаммы этого подвида могут вызывать вспышки, эпидемии и пандемии чумы. Штаммы большинства неосновных подвидов (кавказский, ангольский, тибетский, цинхайский) имеют низкую эпидемическую значимость, поскольку могут вызы-

вать лишь единичные случаи чумы у людей. И, наконец, не описаны случаи чумы, вызванные алтайским, гиссарским, таласским и *microtus* биоварами центральноазиатского подвида. Вирулентность штаммов *Y. pestis* необходимо учитывать при проведении районирования территорий природных очагов чумы по эпидемической значимости. Целесообразным, на наш взгляд, является включение в названия природных очагов генетического обозначения циркулирующей в нем филогруппы, например: Волго-Уральский песчаный, 2. MED1; Восточно-Кавказский высокогорный, 0. PE2; Забайкальский степной очаг, 2. ANT3; Тянь-Шаньский высокогорный 0. ANT, – поскольку риски заражения чумой человека определяются не видом основного носителя в очаге, а свойствами штаммов *Y. pestis*.

Установлено, что штаммы из очагов России и сопредельных государств принадлежат к филогенетическим ветвям: 0. ANT3, 0. ANT5, 2. ANT3, 4. ANT античного биовара; 2. MED0, 2. MED1, 2. MED4 средневекового биовара; 0. PE2, 0. PE4a, 0. PE4h, 0. PE4t неосновных подвидов. Определены ареалы этих филогенетических популяций в очагах чумы РФ и сопредельных государств (рис. 3). Установлено, что в большинстве природных очагов стран СНГ широко распространена ветвь 2. MED1 средневекового биовара основного подвида. Она циркулирует в 33 из 45 очагов чумы стран СНГ и занимает 93,3 % этих очагов. Это высококовирулентные и эпидемически опасные штаммы. Также эпидеми-

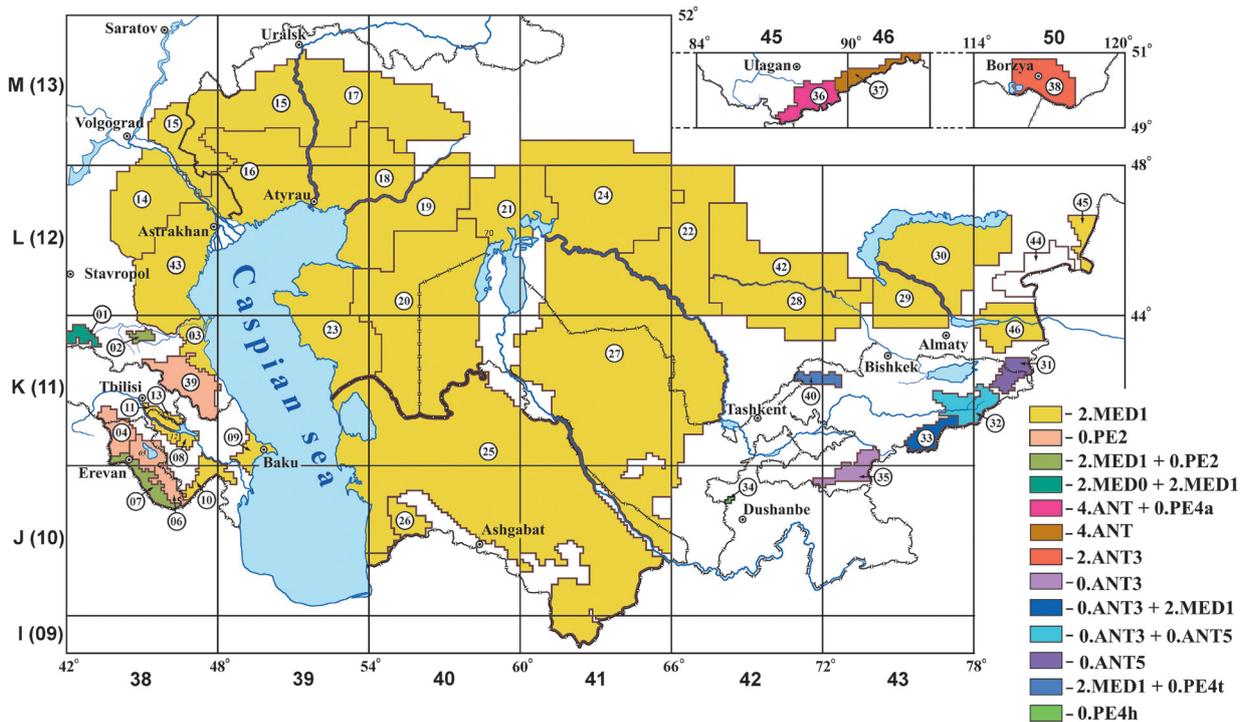


Рис. 3. Филогенетическая принадлежность штаммов *Y. pestis* из очагов чумы России, других стран СНГ и сопредельных государств. Цифры соответствуют классификации очагов, принятой в РФ и странах СНГ

Fig. 3. Phylogenetic appurtenance of *Y. pestis* strains from plague foci in Russia, other CIS countries and neighboring states. The numbers correspond to the classification of foci adopted in the Russian Federation and the CIS countries

ческую значимость имеют штаммы филогенетической линии 4.ANT (Горный Алтай и Тува) и 2.ANT3 (Забайкалье) античного биовара основного подвида. В 2014–2016 гг. штаммы 4.ANT вызвали три случая заболевания чумой человека в Горно-Алтайском высокогорном очаге.

Эпидемическое осложнение по чуме после длительного перерыва произошло в 2013 г. в Сарыджазском высокогорном очаге в составе Тянь-Шаньского высокогорного очага в Киргизской Республике, где от чумы умер подросток, заразившийся от сурка при незаконном охотпромысле. Проведенное нами исследование 65 штаммов, ранее выделенных на этой территории в период с 1945 по 1982 год, а также совместное с сотрудниками Республиканского центра карантинных и особо опасных инфекций Киргизской Республики комплексное изучение свойств 23 штаммов *Y. pestis* 2012–2020 гг. установили, что в Тянь-Шаньском высокогорном очаге распространены штаммы древней филогенетической линии 0.ANT. Это высоковирулентные и эпидемически значимые штаммы [22–24]. Установлено, что в Сарыджазском и Верхненарынском очагах преимущественно распространены штаммы ранее неизвестной филогенетической ветви, обозначенной нами как 0.ANT5. В еще одном автономном очаге Тянь-Шаня – Аксайском высокогорном – и на смежной территории Китая выявлена преимущественная циркуляция штаммов филогенетической ветви 0.ANT3. В отрогах Тянь-Шаня в Китае распространены другие древние ветви: 0.ANT1 и 0.ANT2.

**Палеогеномные исследования и классификация штаммов доисторической чумы.** В настоящее время с совершенствованием молекулярно-генетических и секвенационных технологий все большее развитие получает наука палеомикробиология. Методами палеомикробиологии доказано, что чума заражает людей с доисторических времен и что *Y. pestis* была этиологическим агентом всех трех разрушительных пандемий, поразивших население Европы и других континентов в современную эру [25–28]. Первая пандемия чумы началась с чумы Юстиниана (541–543 гг. н.э.), унесла миллионы человеческих жизней и продолжалась с перерывами до 750 г. Проведенная реконструкция генома *Y. pestis* периода первой пандемии чумы показала, что штамм относится к филогенетической ветви 0.ANT4, наиболее близкой к которой является выявленная нами ветвь 0.ANT5 из Тянь-Шаньского высокогорного очага [23, 29]. Это послужило основанием для предположения, что предшественник первой пандемии чумы происходит из очагов Тянь-Шаня, что получило подтверждение в ряде работ по реконструкции древних геномов из различных точек Евразии. Геном *Y. pestis* из останков кочевника из гор Тянь-Шаня, датируемый 180 г. н.э., филогенетически предшествует реконструированным геномам «Юстиниановой чумы» [30].

Вторая пандемия чумы началась с эпидемии «Черная смерть» (1348–1354 гг.) и унесла от 30 до 50 % населения Европы. Последующие вспышки продолжались до конца XVIII в. Ранее существова-

ло мнение, что вторая пандемия чумы была вызвана средневековым биоваром *Y. pestis*. Однако проведенная реконструкция геномов штаммов разных периодов второй пандемии показала, что она также была вызвана линией античного биовара, которая предшествовала 1.ANT на эволюционном дереве *Y. pestis*. Реконструкция генома штамма из захоронений XIV в. (1338–1339 гг.) в окрестностях озера Иссык-Куль в Киргизской Республике показала, что он является наиболее недавним общим предшественником (MRCA, от англ. most recent common ancestor) штаммов второй пандемии чумы, который затем был занесен по торговым путям в Европу [31].

В дальнейшем из линии 1.ANT античного биовара возникла другая линия основного подвида – 1.ORI восточного биовара, вызвавшая третью пандемию чумы. Пандемия началась в 1855 г. в провинции Юньнань и оттуда через Гонконг чума была разнесена торговыми кораблями по всему миру, вызвав серию эпидемий и вспышек, продолжавшихся вплоть до середины XX в. Динамика распространения восточного биовара 1.ORI во время третьей пандемии характеризовалась единичными случаями интродукции, за которыми следовала быстрая экспансия и расселение в местных резервуарах грызунов. Это объясняет наблюдаемое разнообразие ветвей 1.ORI восточного биовара (1.ORI1, 1.ORI2 и 1.ORI3) в различных регионах мира, каждая из которых представляет отдельную волну распространения *Y. pestis* [18].

Методами палеомикробиологии древняя ДНК чумы обнаружена у людей, живших еще в эпоху позд-

него неолита и бронзового века (5000–3700 гг. до н.э.) в различных регионах Евразии: в Скандинавии, Прибалтике, Западной, Центральной и Восточной Европе, Южной России, на Урале, в Сибири, Якутии. Частое присутствие ДНК *Y. pestis* в человеческих останках эпохи неолита позволяет предположить существование доисторических пандемий чумы [25, 27]. Секвенирование древней ДНК показало, что эти штаммы были базальными по отношению ко всем известным линиям *Y. pestis*. Представители древней LNBA (от англ. Late Neolithic and Bronze Age) ветви были рассеяны по территории всей Евразии, что свидетельствует об интенсивных и регулярных контактах между группами людей в эту доисторическую эпоху [28, 32]. Реконструкция двух древних геномов, полученных из курганных захоронений в Самарской области России и датированных поздним периодом бронзового века (~3800 гг. до н.э.), позволила идентифицировать еще одну линию, обозначенную LBA (от англ. Late Bronze Age) (рис. 4).

Гипотетическая схема эволюции древней и современной чумы, по-видимому, проистекала в следующей последовательности. Палеогеномные исследования показали, что существовали две вымершие ныне линии чумного микроба периода неолита и бронзового века: Gok2 и LNBA, – которые предшествуют линии «0» [25]. После этих двух вымерших линий от ствола эволюции *Y. pestis* отошли ветви 0.PE7 и 0.PE2 неосновных подвидов, сохранившихся до сих пор [25, 26]. После Gok2, LNBA, 0.PE2 и 0.PE7 от ствола эволюции *Y. pestis* отошло ответвление, которое дало начало

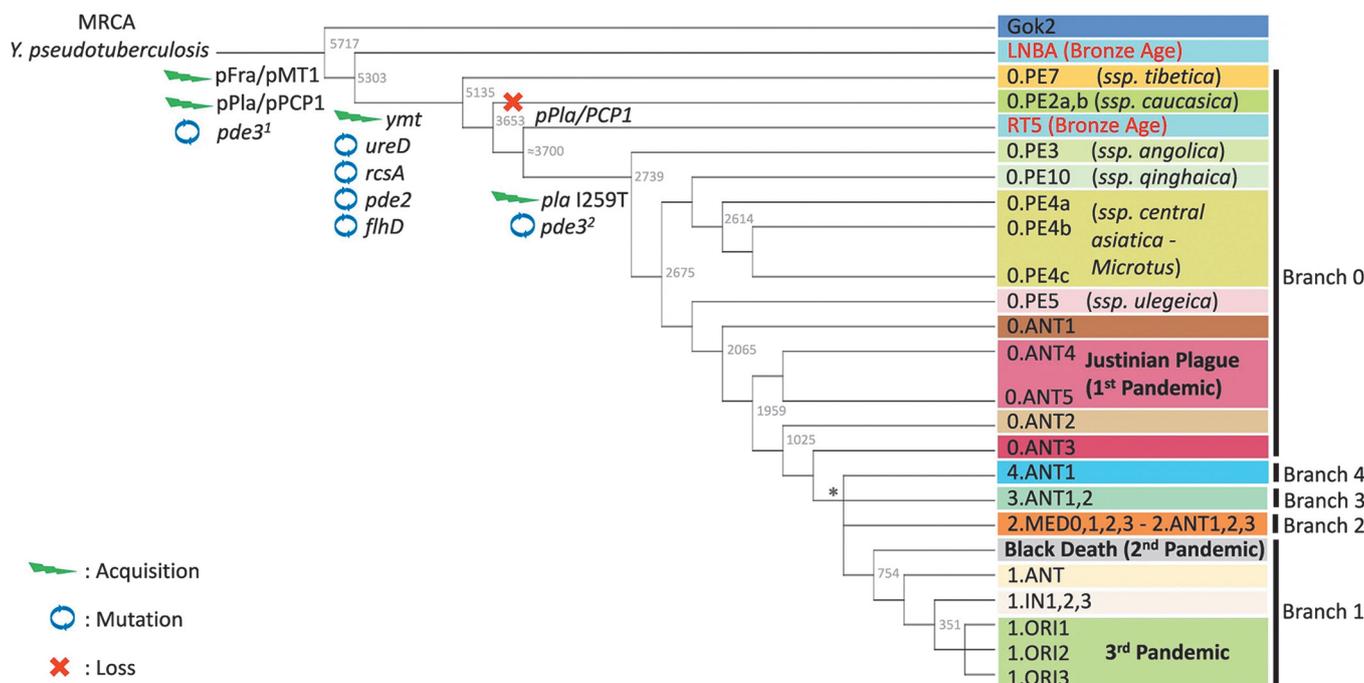


Рис. 4. Схема генеалогии *Y. pestis*. Указаны этапы приобретения (acquisition), инактивации (mutation) и потери (loss) генов в процессе эволюции *Y. pestis* из *Y. pseudotuberculosis* [32]

Fig. 4. Diagram of *Y. pestis* genealogy. The stages of acquisition, inactivation (mutation), and loss of genes during the evolution of *Y. pestis* from *Y. pseudotuberculosis* are presented [32]

вымершей линии позднего бронзового века LBA и линиям, сохранившимся до наших дней: неосновным подвидам 0.PE3, 0.PE10, 0.PE4, 0.PE5, а также различным линиям, вызвавшим все известные пандемии чумы [28]. Ствол «0» перешел в линию 0.ANT основного подвида, от которой отделились ветви 0.ANT1 и 0.ANT2 (Китай), 0.ANT3 (Киргизия, Китай) и 0.ANT5 (Киргизия, Казахстан) [15, 16, 18, 19, 22, 33, 34]. Филогенетическая линия 0.ANT явилась причиной первой пандемии – «Юстиниановой чумы». В точке политомии центрального узла N07 – Big Bang («Большой взрыв») – от филогенетической линии 0.ANT античного биовара отделились эволюционные линии 1.ANT (Центральная Африка), 2.ANT (очаги Китая и Забайкальский степной природный очаг чумы), 3.ANT (Китай, Монголия) и 4.ANT (Горный Алтай и Тува; Россия, Монголия). Эти линии античного биовара и их производные средневекового (2.MED) и восточного (1.ORI) биоваров сохранились в настоящее время и служат причиной вспышек и случаев чумы в очагах на различных континентах.

Процесс эволюции *Y. pestis* из *Y. pseudotuberculosis* сопровождался приобретением двух плазмид вирулентности pFra, pPla и гена *ymt* в составе плазмиды pFra, а также инактивированием генов: *pde3* (мутация в промоторе), *ureD*, *rcaA*, *flhD*, *pde2* [32]. Последствия этих молекулярных изменений привели к развитию трансмиссивного пути передачи *Y. pestis* с помощью блох и к способности вызывать бубонную чуму [33]. Также приобретена мутация I259T в ключевом факторе вирулентности – активаторе плазминогена (Pla), ответственном за фульминантную легочную инфекцию, специфичную для *Y. pestis*.

Совокупность полученных данных доказывает, что эволюция возбудителя чумы была сложной и связана со значительными изменениями генома: приобретением и инактивированием генов, внутригеномными перестройками. Изучение современных и исторических генетических данных необходимо для выяснения путей эволюции *Y. pestis*, а также понимания того, что ожидать от этой бактерии в дальнейшем. Также становится очевидным, что эволюция *Y. pestis* была вызвана не только взаимодействиями хозяина и патогена, но и миграциями и торговыми взаимоотношениями людей, способствовавшими распространению этой высокопатогенной бактерии по территории всей Евразии.

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

#### Список литературы

- Безсонова А.А. О двух разновидностях *B. pestis*, обнаруживаемых при росте на глицериновых средах. *Вестник микробиологии, эпидемиологии и паразитологии*. 1928; 7(3):325–6.
- Коновалова С.Ф. Нитрозная реакция с культурами *B. pestis* и *B. pseudotuberculosis rodentium* (Pfeiffer). *Вестник микробиологии, эпидемиологии и паразитологии*. 1930; 9(2):513–6.
- Devignat R. Varieties de l'espèce *Pasteurella pestis*. Nouvelle hypothese. *Bull. World. Health Organ*. 1951; 4(2):247–63.
- Туманский В.М. О классификации разновидностей чумного микроба. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1957; 6:3–7.
- Леви М.И. Классификация разновидностей возбудителя чумы. В кн.: Тезисы докладов Научной конференции по природной очаговости и профилактике чумы и туляремии. 30 октября – 2 ноября 1962 г. Ростов н/Д; 1962. С. 72–74.
- Михайлова Р.С. Характеристика свойств и классификация штаммов чумного микроба, выделенных на Кавказе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 1968. 22 с.
- Пейсахис Л.А., Степанов В.М. Внутривидовая классификация возбудителя чумы по принципу географического районирования. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1975; 2:5–9.
- Кутырев В.В., Проценко О.А. Классификация и молекулярно-генетические исследования *Yersinia pestis*. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1998; 4:11–22.
- Мартиневский И.Л. Биология и генетические особенности чумного и близкородственных ему микробов. М.: Медицина; 1969. 295 с.
- Тимофеева Л.А. О таксономии чумного микроба. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1972; 1:15–20.
- Тимофеева Л.А., Аларин Г.П., Головачева В.Я. Таксономия рода *Yersinia*. В кн.: Современные проблемы зоонозных инфекций: Всесоюз. межвуз. конф. (Симферополь, 28–29 мая 1981 г.): Тез. докл. М.; 1981. С. 90–2.
- Слудский А.А., редактор. Гиссарский природный очаг чумы. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та; 2003. 247 с.
- Bercovier H., Mollaret H.H., Alonso J.V., Brault J., Fanning G.R., Steigerwait A.G., Brenner D.J. Intra- and interspecies relatedness of *Yersinia pestis* by DNA hybridization and its relationship to *Yersinia pseudotuberculosis*. *Curr. Microbiol*. 1980; 4(4):225–9. DOI: 10.1007/BF02605861.
- Trebesius K., Harmsen D., Rakin A., Schmelz J., Heesemann J. Development of rRNA-targeted PCR and *in situ* hybridization with fluorescently labelled oligonucleotides for detection of *Yersinia* species. *J. Clin. Microbiol*. 1998; 36(9):2557–64. DOI: 10.1128/JCM.36.9.2557-2564.1998.
- 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.
- 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-Francoise 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; 101(51):17837–42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101.
- Zhou D., Tong Z., Song Y., Han Y., Pei D., Pang X., Zhai J., Li M., Cui B., Qi Z., Jin L., Dai R., Du Z., Wang J., Guo Z., Wang J., Huang P., Yang R. Genetics of metabolic variations between *Yersinia pestis* biovars and the proposal of a new biovar, microtus. *J. Bacteriol*. 2004; 186(15):5147–52. DOI: 10.1128/JB.186.15.5147-5152.2004.
- 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.
- Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Weinert L.A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu M., Wang X., Zhou D., Qi Z., Du Z., Wu H., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang R. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110(2):577–82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.
- Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'khova Zh.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.
- Попов Н.В., Ерошенко Г.А., Карнаухов И.Г., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Иванова А.В., Поршаков А.М., Ляпин М.Н., Корзун В.М., Вержуцкий Д.Б., Аязбаев Т.З., Лопатин А.А., Ашибоков У.М., Балахонов С.В., Куличенко А.Н., Кутырев В.В. Эпидемиологическая и эпизоотическая обстановка по чуме в Российской Федерации и прогноз ее развития на 2020–2025 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 1:43–50. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-43-50.
- Eroshenko G.A., Nosov N.Yu., Krasnov Ya.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov S.T., Dzharparova A.K., Kutyrev V.V. *Yersinia pestis* strains of ancient phylogenetic branch 0.ANT are widely spread in the high-mountain plague foci of Kyrgyzstan. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.
- Ерошенко Г.А., Джапарова А.К., Оглодин Е.Г., Альхова Ж.В., Куклева Л.М., Кузнецов А.А., Краснов Я.М.,

Абдикаримов С.Т., Кутырев В.В. Филогеография штаммов *Yersinia pestis* ветви 0.ANT, выделенных в Тянь-Шане и Памиро-Алае в XX–XXI веках. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 1:76–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-76-84.

24. Куклева Л.М., Джапарова А.К., Оглодин Е.Г., Нарышкина Е.А., Краснов Я.М., Кузнецов А.А., Фадеева А.В., Ерошенко Г.А., Бердиев С.К., Кутырев В.В. Комплексная характеристика штаммов *Yersinia pestis*, выделенных в Сарыджазском и Верхненарынском высокогорных очагах в 2019–2020 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 2:114–22. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-114-122.

25. Rasmussen S., Allentoft M.E., Nielsen K., Orlando L., Sikora M., Sjögren K.G., Pedersen A.G., Schubert M., Van Dam A., Kapel C.M., Nielsen H.B., Brunak S., Avetisyan P., Epimakhov A., Khalyapin M.V., Gnuni A., Kriiska A., Lasak I., Metspalu M., Moiseyev V., Gromov A., Pokutta D., Saag L., Varul L., Yepiskoposyan L., Sicheritz-Pontén T., Foley R.A., Lahr M.M., Nielsen R., Kristiansen K., Willerslev E. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. *Cell*. 2015; 163(3):571–82. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.009.

26. Andrades Valtueña A., Mitnik A., Key F.M., Haak W., Allmäe R., Belinskij A., Daubaras M., Feldman M., Jankauskas R., Janković I., Massy K., Novak M., Pfrengle S., Reinhold S., Slaus M., Spyrou M.A., Szécsényi-Nagy A., Törv M., Hansen S., Bos K.I., Stockhammer P.W., Herbig A., Krause J. The Stone Age plague and its persistence in Eurasia. *Curr. Biol*. 2017; 27(23):3683–3691.e8. DOI: 10.1016/j.cub.2017.10.025.

27. Rascovan N., Sjögren K.-G., Kristiansen K., Nielsen R., Willerslev E., Desnues C., Rasmussen S. Emergence and spread of basal lineages of *Yersinia pestis* during the Neolithic decline. *Cell*. 2019; 176(1-2):295–305.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.005.

28. Spyrou M.A., Tukhbatova R.I., Wang C.C., Valtueña A.A., Lankapalli A.K., Kondrashin V.V., Tsybin V.A., Khokhlov A., Kühnert D., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Analysis of 3800-year-old *Yersinia pestis* genomes suggests Bronze Age origin for bubonic plague. *Nat. Commun*. 2018; 9(1):2234. DOI: 10.1038/s41467-018-04550-9.

29. 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.

30. Damgaard P.B., Marchi N., Rasmussen S., Peyrot M., Renaud G., Korneliussen T., Moreno-Mayar J.V., Pedersen M.W., Goldberg A., Usmanova E., Baimukhanov N., Loman V., Hedeager L., Pedersen A.G., Nielsen K., Afanasiev G., Akmatov K., Aldashev A., Alpaslan A., Baimbetov G., Bazaliiskii V.I., Beisenov A., Boldbaatar B., Boldgiv B., Dorzhu C., Ellingvag S., Erdenebaatar D., Dajani R., Dmitriev E., Evdokimov V., Frei K.M., Gromov A., Goryachev A., Hakonarson H., Hegay T., Khachatryan Z., Khaskhanov R., Kitov E., Kolbina A., Kubatbek T., Kukushkin A., Kukushkin I., Lau N., Margaryan A., Merkyte I., Mertz I.V., Mertz V.K., Mijiddorj E., Moiyesev V., Mukhtarova G., Nurmukhanbetov B., Orozbekova Z., Panyushkina I., Pieta K., Smrčka V., Shevnina I., Logvin A., Sjögren K.G., Stolcová T., Taravala A.M., Tashbaeva K., Tkachev A., Tulegenov T., Voyakin D., Yepiskoposyan L., Undrakhbold S., Varfolomeev V., Weber A., Wilson Sayres M.A., Kradin N., Allentoft M.E., Orlando L., Nielsen R., Sikora M., Heyer E., Kristiansen K., Willerslev E. 137 ancient human genomes from across the Eurasian steppes. *Nature*. 2018; 557(7705):369–74. DOI: 10.1038/s41586-018-0094-2.

31. Spyrou M.A., Musralina L., Gnecci Ruscone G.A., Kocher A., Borbone P.-G., Khartanovich V.I., Buzhilova A., Djansugurova L., Bos K.I., Kühnert D., Haak W., Slavin P., Krause J. The source of the Black Death in fourteenth-century Central Eurasia. *Nature*. 2022; 606(7915):718–24. DOI: 10.1038/s41586-022-04800-3.

32. Demeure C.E., Dussurget O., Mas Fiol G., 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. *Microbes Infect*. 2019; 21(5-6):202–12. DOI: 10.1016/j.micinf.2019.06.007.

33. Achtman M. How old are bacterial pathogens? *Proc. Biol. Sci*. 2016; 283(1836):20160990. DOI: 10.1098/rspb.2016.0990.

34. Bos K.I., Herbig A., Sahl J., Waglechner N., Fourment M., Forrest S.A., Klunk J., Schuenemann V.J., Poinar D., Kuch M., Golding G.B., Dutour O., Keim P., Wagner D.M., Holmes E.C., Krause J., Poinar H.N. Eighteenth century *Yersinia pestis* genomes reveal the long-term persistence of an historical plague focus. *Elife*. 2016; 5:e12994. DOI: 10.7554/eLife.12994.

2. Konovalova S.F. [Nitrose reaction with cultures of *B. pestis* and *B. pseudotuberculosis rodentium* (Pfeiffer)]. *Vestnik Mikrobiologii, Epidemiologii i Parazitologii [Bulletin of Microbiology, Epidemiology and Parasitology]*. 1930; 9(2):513–6.

3. Devignat R. Varieties de l'espece *Pasteurella pestis*. Nouvelle hypothese. *Bull. World. Health Organ*. 1951; 4(2):247–63.

4. Tumansky V.M. On the classification of species of the plague microbe. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology]*. 1957; (6):3–7.

5. Levi M.I. [Species classification of the causative agent of plague]. In: [Abstracts of the Scientific Conference on Natural Focality and Prevention of Plague and Tularemia. October 30 – November 2, 1962]. Rostov-on-Don; 1962. P. 72–4.

6. Mikhailova R.S. [Characterization of properties and classification of strains of the plague microbe isolated in the Caucasus: author's abstract of thesis for a degree of Candidate of Medical Sciences]. Stavropol; 1968. 22 p.

7. Peisakhis L.A., Stepanov V.M. [Intraspecific classification of the plague agent according to the principle of geographical zoning]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 1975; (2):5–9.

8. Kutyrev V.V., Protsenko O.A. [Classification and molecular genetic studies of *Yersinia pestis*]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 1998; (4):11–22.

9. Martinevsky I.L. [Biology and Genetic Features of the Plague and Closely Related Microbes]. Moscow: Medicine; 1969. 295 p.

10. Timofeeva L.A. [On the taxonomy of the plague microbe]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 1972; (1):15–20.

11. Timofeeva L.A., Aparin G.P., Golovacheva V.Ya. [Taxonomy of the genus *Yersinia*]. In: [Modern Problems of Zoonotic Infections: All-Union Interagency Conference (Simferopol, May 28–29, 1981): Proceedings]. Moscow; 1981. P. 90–2.

12. Sludsky A.A., editor. [Hissar Natural Focus of Plague]. Saratov: Publishing House of the Saratov University; 2003. 247 p.

13. Bercovier H., Mollaret H.H., Alonso J.V., Brault J., Fanning G.R., Steigerwait A.G., Brenner D.J. Intra- and interspecies relatedness of *Yersinia pestis* by DNA hybridization and its relationship to *Yersinia pseudotuberculosis*. *Curr. Microbiol*. 1980; 4(4):225–9. DOI: 10.1007/BF02605861.

14. Trebesius K., Harmsen D., Rakin A., Schmelz J., Heesemann J. Development of rRNA-targeted PCR and *in situ* hybridization with fluorescently labelled oligonucleotides for detection of *Yersinia* species. *J. Clin. Microbiol*. 1998; 36(9):2557–64. DOI: 10.1128/JCM.36.9.2557-2564.1998.

15. 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.

16. 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-Francoise 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; 101(51):17837–42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101.

17. Zhou D., Tong Z., Song Y., Han Y., Pei D., Pang X., Zhai J., Li M., Cui B., Qi Z., Jin L., Dai R., Du Z., Wang J., Guo Z., Wang J., Huang P., Yang R. Genetics of metabolic variations between *Yersinia pestis* biovars and the proposal of a new biovar, microtus. *J. Bacteriol*. 2004; 186(15):5147–52. DOI: 10.1128/JB.186.15.5147-5152.2004.

18. 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., Leblouis 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.

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

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

21. Popov N.V., Eroshenko G.A., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Ivanova A.V., Porshakov A.M., Lyapin M.N., Korzun V.M., Verzhutsky D.B., Ayazbaev T.Z., Lopatin A.A., Ashibokov U.M., Balakhonov S.V., Kulichenko A.N., Kutyrev V.V. [Epidemiological and epizootic situation on plague in the Russian Federation and forecast for its development

## References

1. Bezsonova A.A. [On two varieties of *B. pestis* found during culturing on glycerin media]. *Vestnik Mikrobiologii, Epidemiologii i Parazitologii [Bulletin of Microbiology, Epidemiology and Parasitology]*. 1928; 7(3):325–6.

for 2020–2025]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (1):43–50. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-43-50.

22. Eroshenko G.A., Nosov N.Yu., Krasnov Ya.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov S.T., Dzharparova A.K., Kutuyev V.V. *Yersinia pestis* strains of ancient phylogenetic branch 0.ANT are widely spread in the high-mountain plague foci of Kyrgyzstan. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.

23. Eroshenko G.A., Dzharparova A.K., Oglodin E.G., Al'khova Z.V., Kukleva L.M., Kuznetsov A.A., Krasnov Y.M., Abdikarimov S.T., Kutuyev V.V. [Phylogeny of *Yersinia pestis* strains belonging to 0.ANT branch, isolated in Tien-Shan and Pamir-Alay in XX–XXI centuries]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (1):76–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-76-84.

24. Kukleva L.M., Dzharparova A.K., Oglodin E.G., Naryshkina E.A., Krasnov Y.M., Kuznetsov A.A., Fadeeva A.V., Eroshenko G.A., Berdiev S.K., Kutuyev V.V. [Complex characteristics of *Yersinia pestis* strains isolated in the Sarydzhoz and Upper-Naryn high-mountain foci in 2019–2020]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (2):114–22. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-114-122.

25. Rasmussen S., Allentoft M.E., Nielsen K., Orlando L., Sikora M., Sjögren K.G., Pedersen A.G., Schubert M., Van Dam A., Kapel C.M., Nielsen H.B., Brunak S., Avetisyan P., Epimakhov A., Khalyapin M.V., Gnuni A., Kriiska A., Lasak I., Metspalu M., Moiseyev V., Gromov A., Pokutta D., Saag L., Varul L., Yepiskoposyan L., Sicheritz-Pontén T., Foley R.A., Lahr M.M., Nielsen R., Kristiansen K., Willerslev E. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. *Cell*. 2015; 163(3):571–82. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.009.

26. Andrades Valtueña A., Mitnik A., Key F.M., Haak W., Allmäe R., Belinskij A., Daubaras M., Feldman M., Jankauskas R., Janković I., Massy K., Novak M., Pfrengle S., Reinhold S., Slaus M., Spyrou M.A., Szécsényi-Nagy A., Törv M., Hansen S., Bos K.I., Stockhammer P.W., Herbig A., Krause J. The Stone Age plague and its persistence in Eurasia. *Curr. Biol*. 2017; 27(23):3683–3691.e8. DOI: 10.1016/j.cub.2017.10.025.

27. Rascovan N., Sjögren K.-G., Kristiansen K., Nielsen R., Willerslev E., Desnues C., Rasmussen S. Emergence and spread of basal lineages of *Yersinia pestis* during the Neolithic decline. *Cell*. 2019; 176(1-2):295–305.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.005.

28. Spyrou M.A., Tukhbatova R.I., Wang C.C., Valtueña A.A., Lankapalli A.K., Kondrashin V.V., Tsybin V.A., Khokhlov A., Kühnert D., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Analysis of 3800-year-old *Yersinia pestis* genomes suggests Bronze Age origin for bubonic plague. *Nat. Commun*. 2018; 9(1):2234. DOI: 10.1038/s41467-018-04550-9.

29. 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.

30. Damgaard P.B., Marchi N., Rasmussen S., Peyrot M., Renaud G., Korneliusen T., Moreno-Mayar J.V., Pedersen M.W., Goldberg A., Usmanova E., Baimukhanov N., Loman V., Hedeager L., Pedersen A.G., Nielsen K., Afanasiev G., Akmatov K., Aldashev A., Alpaslan A., Baimbetov G., Bazaliiskii V.I., Beisenov A., Boldbaatar B., Boldgiv B., Dorzhu C., Ellingvag S., Erdenebaatar D., Dajani R., Dmitriev E., Evdokimov V., Frei K.M., Gromov A., Goryachev A., Hakonarson H., Hegay T., Khachatryan Z., Khaskhanov R., Kitov E., Kolbina A., Kubatbek T., Kukushkin A., Kukushkin I., Lau N., Margaryan A., Merkyte I., Mertz I.V., Mertz V.K., Mijiddorj E., Moiyesev V., Mukhtarova G., Nurmukhanbetov B., Orozbekova Z., Panyushkina I., Pieta K., Smrčka V., Shevina I., Logvin A., Sjögren K.G., Stölcová T., Taravella A.M., Tashbaeva K., Tkachev A., Tulegenov T., Voyakin D., Yepiskoposyan L., Undrakhbold S., Varfolomeev V., Weber A., Wilson Sayres M.A., Kradin N., Allentoft M.E., Orlando L., Nielsen R., Sikora M., Heyer E., Kristiansen K., Willerslev E. 137 ancient human genomes from across the Eurasian steppes. *Nature*. 2018; 557(7705):369–74. DOI: 10.1038/s41586-018-0094-2.

31. Spyrou M.A., Musralina L., Gnecci Ruscone G.A., Kocher A., Borbone P.-G., Khartanovich V.I., Buzhilova A., Djansugurova L., Bos K.I., Kühnert D., Haak W., Slavin P., Krause J. The source of the Black Death in fourteenth-century Central Eurasia. *Nature*. 2022; 606(7915):718–24. DOI: 10.1038/s41586-022-04800-3.

32. Demeure C.E., Dussurget O., Mas Fiol G., 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. *Microbes Infect*. 2019; 21(5-6):202–12. DOI: 10.1016/j.micinf.2019.06.007.

33. Achtman M. How old are bacterial pathogens? *Proc. Biol. Sci*. 2016; 283(1836):20160990. DOI: 10.1098/rspb.2016.0990.

34. Bos K.I., Herbig A., Sahl J., Waglechner N., Fourment M., Forrest S.A., Klunk J., Schuenemann V.J., Poinar D., Kuch M., Golding G.B., Dutour O., Keim P., Wagner D.M., Holmes E.C., Krause J., Poinar H.N. Eighteenth century *Yersinia pestis* genomes reveal the long-term persistence of an historical plague focus. *Elife*. 2016; 5:e12994. DOI: 10.7554/eLife.12994.

#### Authors:

Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Kutuyev 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., Кутуйев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.