

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-13-28

УДК 616.98:579.842.23(470)

Г.А. Ерошенко¹, Е.Ф. Батиева², В.В. Кутырев¹**Палеогеномика возбудителя чумы и перспективы палеогеномных исследований на территории России**¹ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;²ГБУК РО «Азовский историко-археологический и палеонтологический музей-заповедник имени А.А. Горбенко», Азов, Российская Федерация

В обзоре собрана информация по палеогеномным исследованиям возбудителя чумы *Yersinia pestis*, охватывающим доисторическую эпоху, периоды первой и второй пандемий чумы, эпидемий и вспышек чумы конца XIX – XX в. Обобщены данные по реконструкции древних геномов *Y. pestis* периода позднего неолита, бронзового и железного веков, эпидемии «Юстинианова чума» первой пандемии чумы, эпидемии «Черная смерть» и последующих эпидемий второй пандемии чумы XIV–XVIII вв., а также по реконструкции путей распространения волн чумы в Евразии и направлений эволюции возбудителя чумы с формированием трансмиссивного пути передачи инфекции с помощью артропод. Приводятся результаты собственных исследований геномов *Y. pestis* из ключевых мест формирования этиологических агентов первой и второй пандемий чумы в горах Тянь-Шаня, исторических вспышек в Северном и Северо-Западном Прикаспии и других регионах России и сопредельных государств в конце XIX – XX в. Обсуждаются перспективные для проведения отечественных палеогеномных исследований чумы области Кавказа, Крыма, Северного Прикаспия, Сибири, Тянь-Шаня на территории России и сопредельных государств.

Ключевые слова: чума, палеогеномика, геномы, реконструкция.

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

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Батиева Е.Ф., Кутырев В.В. Палеогеномика возбудителя чумы и перспективы палеогеномных исследований на территории России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:13–28. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-13-28

Поступила 22.05.2023. Принята к публ. 16.06.2023.

G.A. Eroshenko¹, E.F. Batiyeva², V.V. Kutyrev¹**Paleogenomics of the Plague Agent and Prospects for Paleogenomic Studies in Russia**¹Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;²Azov Historical-Archaeological and Paleontological Museum-Reserve named after A.A. Gorbenko, Azov, Russian Federation

Abstract. The review contains information on paleogenomic studies of the plague pathogen, *Yersinia pestis*, covering the prehistoric epoch, the periods of the first and second plague pandemics, epidemics and outbreaks of plague of the late XIX–XX centuries. We have summarized the data on the reconstruction of ancient *Y. pestis* genomes of the Late Neolithic, Bronze and Iron Ages, the Justinian Plague epidemic of the first plague pandemic, the Black Death epidemic and the subsequent epidemics of the second plague pandemic of the XIV–XVIII centuries, as well as on tracing the pathways of plague propagation waves in Eurasia and the course of plague agent evolution with the formation of a vector-borne transmission route with the help of arthropods. We present the results of our own research of *Y. pestis* genomes from the key sites of formation of etiological agents of the first and second plague pandemics in the Tien Shan Mountains, historical outbreaks in the Northern and North-Western Caspian sea region and other regions of Russia and adjoining countries in the late XIX–XX centuries. The paper discusses the areas of the Caucasus, Crimea, Northern Caspian, Siberia, and Tien Shan in the territory of Russia and neighboring states that are promising for national paleogenomic studies of plague.

Key words: plague, paleogenomics, genomes, reconstruction.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

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

Citation: Eroshenko G.A., Batiyeva E.F., Kutyrev V.V. Paleogenomics of the Plague Agent and Prospects for Paleogenomic Studies in Russia. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:13–28. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-13-28

Received 22.05.2023. Accepted 16.06.2023.

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

Batiyeva E.F., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5703-117X>

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

С совершенствованием молекулярно-генетических технологий и методов секвенирования большое развитие получила наука палеогенетика. Палеогенетика (палеогеномика) – раздел эволюционной генетики, исследующий древнюю ДНК из археологических, палеонтологических и музейных образцов. Это молодая область науки, возникающая

на границе молекулярной биологии, археологии и биоинформатики. Термин «палеогенетика» ввели в 1963 г. биолог Эмиль Цукеркандль и химик Лайнус Полинг. В рамках этой дисциплины возникло новое направление науки – палеомикробиология, исследующая древнюю ДНК микроорганизмов в целях понимания их эволюции, а также анализа историче-

ских вспышек заболеваний и роли патогенов в истории человечества. Методы исследования древней и современной ДНК микроорганизмов продолжают развиваться быстрыми темпами, что в ближайшем будущем приведет к увеличению геномной базы данных. Это позволит сформулировать более точные модели эволюционных изменений, построенные на основе интегративного включения древних и современных микробиологических данных [1]. Бурный рост палеомикробиологии в последнее десятилетие внес значительный вклад в наше понимание истории и эволюции болезней.

Наиболее часто для получения древней ДНК бактерий используют костные останки, зубы, шерсть, мумифицированные ткани. Сложность выделения древней бактериальной ДНК связана с ее низким содержанием, химической модификацией и деградацией. Кроме того, возможна контаминация исследуемых археологических образцов современной ДНК. Сохранность бактериальной ДНК определяется условиями ее хранения на протяжении многих лет. Оптимальным является сохранение при низкой температуре, низкой влажности и минимальном загрязнении современной ДНК, т.е. в условиях географических регионов с холодным и сухим климатом, в высокогорных регионах. Изучение древних патогенов необходимо для выяснения направлений их прошлой и современной эволюции, оценки опасности появления в будущем новых высокопатогенных вариантов.

Наиболее широко изученным древним патогеном является возбудитель чумы – *Yersinia pestis*, что объясняется тем беспрецедентным следом, который оставила чума в истории человечества, а также высоким содержанием и хорошей сохранностью ДНК возбудителя в археологических образцах. Бактерия *Y. pestis*, как уже показано палеомикробиологами, заражает людей с доисторических времен [2–4]. Она явилась этиологическим агентом трех разрушительных пандемий, поразивших население Европы и других континентов в современную эру. Первая пандемия чумы началась с чумы Юстиниана (541–543 гг. н.э.) и унесла, по данным историков, около 100 млн человеческих жизней, включая половину населения Европы, хотя в настоящее время ее масштабы оспариваются некоторыми исследователями [5]. Первая пандемия продолжалась с перерывами до 750 г. н.э. и оказала существенное влияние на распад Восточной Римской империи, Сасанидской империи и на портовые города по всему Средиземноморью [6].

Вторая пандемия чумы началась с эпидемии, получившей название «черная смерть» (1348–1354 н.э.), и унесла от 30 до 50 % населения Европы. Последующие вспышки продолжались и далее, в XIV–XVIII вв. Первый древний бактериальный геном, опубликованный в 2011 г., был геномом *Y. pestis* из жертв «черной смерти» [7]. Третья пандемия чумы зародилась в 1855 г. в провинции Юньнань. Оттуда через Гонконг чума была разнесена торговыми кораблями по всему миру и спровоцировала се-

рию эпидемий и вспышек, продолжавшихся вплоть до середины XX в. Проведенные исследования показали, что эволюция вида *Y. pestis* была очень сложной и, вероятно, вызвана не только взаимодействиями хозяина и патогена, но и массовыми миграциями и торговыми связями людей.

Доисторическая чума. S. Rasmussen *et al.* впервые сообщили о присутствии ДНК *Y. pestis* в геномах людей из Азии и Европы возрастом от 2800 до 5000 лет [2]. Ее секвенирование показало, что эти штаммы были базальными по отношению ко всем известным штаммам *Y. pestis*. Оказалось, что чума была эндемичной в человеческой популяции Евразии по крайней мере за 3000 лет до первых исторических сведений о ней. Сделан вывод, что предок современных штаммов существовал уже в 4-м тысячелетии до н.э. и был широко распространен по всей Евразии [4]. Древняя ДНК возбудителя чумы обнаружена в доисторических останках людей, живших в Скандинавии, Прибалтике, Западной, Центральной и Восточной Европе, Южной России, Сибири, Якутии и на Урале в эпоху позднего неолита и бронзового века (5000–3700 лет назад). Реконструкция ДНК *Y. pestis* из зубов доисторических индивидуумов обнаружила наличие различных ветвей эволюции возбудителя по всей Евразии в эпоху неолита. В настоящее время известны три разные линии *Y. pestis*, датируемые 5300 гг. до н.в. (нашего времени), включающие самый древний из известных геномов RV2039 из Латвии, геном Gok2 из Швеции и собственно линию LNBA (от англ. Late Neolithic / Bronze Age), наиболее ранние геномы RK1001 и RISE509 которой происходят с Северного Кавказа и Алтайских гор (рис. 1). Отличительными особенностями этих штаммов было отсутствие гена *ymt*, необходимого для трансмиссии с помощью блох, наличие функционального гена *ureD*, продукт которого токсичен для блох, и функциональность *rcaA* – отрицательного регулятора образования биопленки (чумной блох) в блохах. Эти штаммы не были адаптированы к эффективной трансмиссии с помощью блох [8]. Ген *ymt* расположен на плазмиде pFga и необходим, в соответствии с современными представлениями, для трансмиссивного пути передачи с помощью блох и развития бубонной формы болезни. Древние LNBA-штаммы вызывали легочную или септическую чуму, но не были приспособлены к переносу блохами, хотя они все-таки могли переноситься ими с помощью менее эффективного механизма трансмиссии на ранней фазе [9]. Кроме того, недавнее исследование показало, что важность гена *ymt* для выживания в кишечнике блох зависит от происхождения кровяной пищи [10]. Однако LNBA-штаммы, по-видимому, не обеспечивали эффективной трансмиссии чумы, поскольку не могли длительно сохраняться и образовывать чумной блок в блохах.

У этих древних штаммов часть генов, таких как ген *pla* активатора плазминогена (отсутствие I259T мутации) и флагеллярный ген *flhD*, а также гены *ureD*

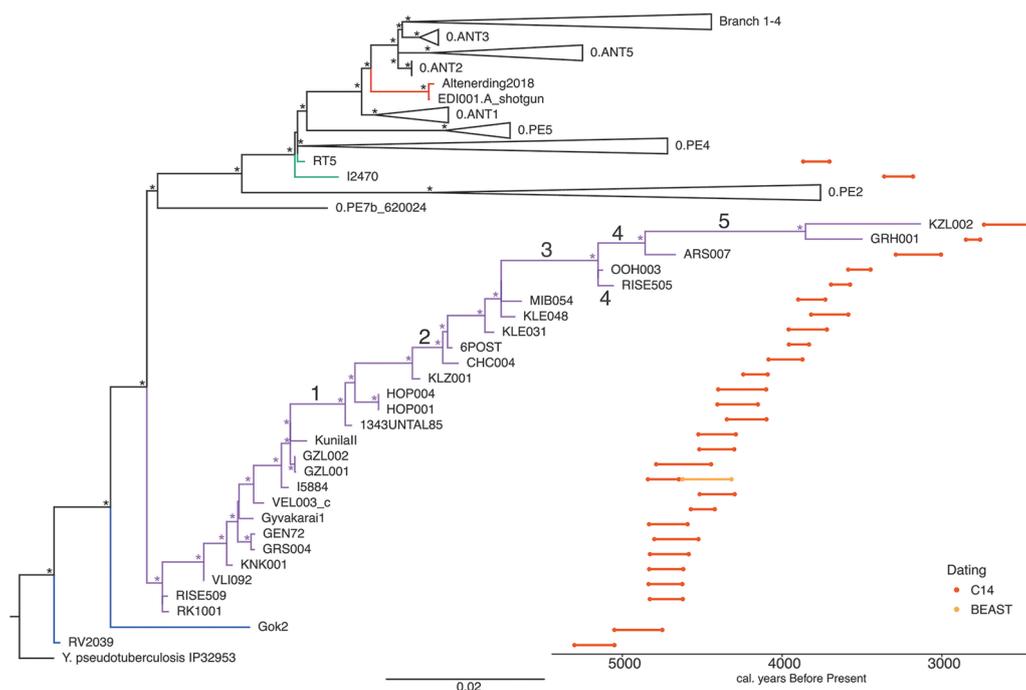


Рис. 1. Филогения и радиоуглеродные диапазоны дат исторических и современных геномов *Y. pestis*. Дерево ML, по данным анализа SNPs *Y. pestis* (n=7506), построено с помощью FigTree v1.4.4. Цветом отмечены исчезающие древние ветви: синим – геномы пре-LNBA, фиолетовым – геномы LNBA, зеленым – геномы LBA, красным – геномы первой пандемии чумы. Нанесенный интервал дат справа соответствует радиоуглеродным 2σ диапазонам дат (C14; темно-оранжевый) или 95 % HPD (highest posterior density) интервалам дат (светло-оранжевый), полученным с помощью BEAST для геномов периода LNBA (Late Neolithic / Bronze Age) [8]

Fig. 1. Phylogeny and radiocarbon date ranges of historical and contemporary *Y. pestis* genomes. ML tree based on SNPs in *Y. pestis* (n=7,506) was designed in FigTree v1.4.4 software. The branches that appear to be extinct today are marked with color: blue indicates the pre-LNBA lineages, violet – the LNBA genomes, green – the LBA lineage, and red the genomes from the first plague pandemic. The plotted date interval on the right corresponds to radiocarbon 2σ date ranges (C14; dark orange) or 95 % HPD (highest posterior density) intervals (light orange) inferred by BEAST for the genomes from the LNBA period (Late Neolithic / Bronze Age) [8]

Места изоляции штаммов древних линий / Sites of isolation of ancient lineage strains: pre-LNBA – RV2039 (Latvia) and GOK2 (Sweden); LNBA – RK1001 (Russia), RISE509 (Russia), VLI (Czech Republic), KNK001 (Russia), GRS004 (Germany), GEN72 (Croatia), Gyvakarai1 (Lithuania), VEL003 c (Czech Republic), I5884 (Ukraine), GLZ001 and GLZ002 (Russia), Kuninall (Estonia), 1343 UNTAL85 (Germany), HOP004 and HOP001 (Czech Republic), KLZ001 (Russia), CHC (Poland), 6POST (Germany), KLE048 and KLE031 (Germany), MIB054 (Czech Republic), RISE505 (Russia), OOH003 (Germany), ARS007 (Mongolia), GRH001 (Russia), KZL002 (Kazakhstan); LBA – I2470 (Spain), RT5 (Russia); first pandemic – EDI001 A shotgun_(Germany), Altenerding2018 (Germany) [8]

и *pde2* и регион DFR4 находились в интактном состоянии, в отличие от современных штаммов, у которых эти гены редуцированы [3]. Предполагается, что доисторические штаммы были менее вирулентными по сравнению с современными, поэтому гибель наступала только при достижении высоких концентраций возбудителя в органах жертвы. Обилие *Y. pestis*, обнаруженной в экстрактах аДНК (а – от англ. ancient), свидетельствует о высокой бактериальной нагрузке в кровотоке больного в момент смерти. Это объясняет возможность обнаружения ДНК возбудителя в костных останках 5000-летней давности методом shotgun даже без предварительного обогащения археологического материала. Представители древней LNBA-ветви были рассеяны по территории всей Евразии, что свидетельствует об интенсивных и регулярных контактах между группами людей в эту доисторическую эпоху. Необходимо отметить, что модель эволюции линии LNBA отличается от таковой более поздних и современных штаммов *Y. pestis*. Филогения LNBA монофилетична, характеризуется низким уровнем генетической диверсификации (“clockwise” evolution – эволюция по часовой стрелке, отсутствие параллельной диверсификации), многочисленными эволюционными тупиками, а так-

же полным исчезновением, о чем можно судить по ее отсутствию в современных природных резервуарах (рис. 1). По-видимому, линия LNBA имела единое происхождение и ограниченный резервуар в природе [8, 11]. Эти данные предполагают наличие существенных различий в экологии и трансмиссии штаммов *Y. pestis* в эпоху LNBA по сравнению с более поздними доисторическими и современными штаммами.

Штаммы LNBA не показывают корреляции между генетическими и географическими расстояниями. Интересно, что два самых ранних генома LNBA из Центральной Сибири (RISE509) и Северного Кавказа (RK1001) совпадают хронологически (примерно от 4836 до 4622 лет до н.в.) и имеют одинаковое филогенетическое положение. С учетом того, что они выделены на расстоянии 4600 км друг от друга, кажется, что линия LNBA демонстрировала быстрое и широкое распространение, предположительно, сначала благодаря появлению запряженных волами повозок, а затем приручению лошадей и верблюдов. Период времени около 5000 лет назад характеризуется возрастанием мобильности людей в Евразии, экспансией скотоводческих групп как на восток, так и на запад от евразийских степей. Евразийская

степь служила коридором, связывающим географически удаленные человеческие популяции, особенно в сочетании с развитием скотоводства в этот период; обеспечивала увеличенный контакт или пересечение мест обитания диких животных (грызуны), людей и их домашнего скота. Домашний скот также может поражаться чумой [12].

Между 5000 и 6000 гг. до н.в. многие неолитические сообщества по всей Западной Евразии пришли в упадок из-за комбинации факторов, которые все еще широко дискутируются. Поскольку проведенные исследования показали, что множественные и независимые линии *Y. pestis* во время неолитического упадка получили распространение по всей Евразии, то эти данные согласуются с существованием доисторической пандемии, которая внесла свой вклад в упадок населения Европы в неолите [4].

Недавно реконструирован древний геном *Y. pestis* RV2039 (5300–5050 гг. до н.в.) из захоронения в Латвии охотников-собирателей, которые населяли обширные пространства от Балтийского моря до Понтийско-Каспийских степей. Эти штаммы эволюционировали вскоре после отделения *Y. pestis* от *Y. pseudotuberculosis* (7000 лет назад). Они были, вероятно, менее трансмиссивны и менее вирулентны, чем более поздние штаммы возбудителя чумы. Этот геном оказался базальным по отношению к геномам LNBA-линии и так же не содержал гена *ymt*. По мнению авторов, полученные данные не поддерживают сценарий о доисторической пандемии чумы, связанной с упадком в неолите. Географическое и временное распределение доисторических случаев выделения *Y. pestis*, описанных до настоящего времени, больше соответствует единичным зоонозным событиям [13]. Недавно реконструированы геномы линии LNBA из археологических образцов, полученных на территории России (Кавказ, озеро Байкал, Алтай), Германии, Польши, Хорватии, Эстонии, Литвы, а также Чехии, Украины, Восточного Казахстана и Монголии [8, 14]. Наиболее молодой геном KZL002 линии LNBA из Казахстана датируется 2736–2457 гг. до н.в., что относит его к железному веку. Это означает, что эта линия сохранялась, по крайней мере, в течение 2500 лет. Несмотря на ее длительное су-

ществование, современные потомки линии LNBA отсутствуют, что предполагает ее полное исчезновение после железного века. Для штаммов LNBA выявлены существенные генетические потери, в том числе несколько делеций размером более 500 п.н., касающихся в основном мембранных и жгутиковых белков.

За линией LNBA на филогенетическом дереве *Y. pestis* расположены две линии сохранившихся к настоящему времени неосновных подвидов 0.PE7 (тибетский подвид) и 0.PE2 (кавказский подвид) (рис. 1). Интересно, что активатор плазминогена Pla, ключевой фактор вирулентности, ответственный за фульминантную легочную инфекцию, специфичную для *Y. pestis*, содержался в линиях Gok2, LNBA, как и в 0.PE2 и 0.PE7 в своем исходном виде (I259), который ассоциируется со сниженной бактериальной диссеминацией в млекопитающих [15]. Это говорит о том, что эти штаммы могли иметь ограничения в передаче с помощью блох и сниженную инвазивность внутри хозяина.

Большой интерес проявляют зарубежные исследователи к изучению древних геномов *Y. pestis*, полученных на территории России и республик бывшего Советского Союза (таблица). На основе биоинформатического анализа двух древних LNBA-геномов *Y. pestis*, секвенированных с хорошим покрытием генома: RISE505 (культура Андроново, 1686 г. до н.э., покрытие генома 8,7X) и RISE509 (культура Афанасьево, 2746 г. до н.э., 29,7X), – возраст последнего общего предка – MRCA (от англ. most recent common ancestor) – всех известных штаммов *Y. pestis* составил 5783 года [2] (рис. 1 и 2).

Самые древние следы чумы в Северо-Восточной Азии были выявлены у индивидуумов возрастом 4400 лет из Прибайкалья, Аносово-1 (9395 специфичных для *Y. pestis* секвенационных прочтений; 3,66 % покрытия генома по штамму CO92), и возрастом 3800 лет из Якутии, Каменка-2 (4176 специфичных секвенационных прочтений; 1,65 % покрытия генома) [16]. Присутствие *Y. pestis* в менее населенном районе Якутии и тесно связанном регионе Прибайкалья свидетельствует о том, что бактерия могла оказать влияние на сокращение численности

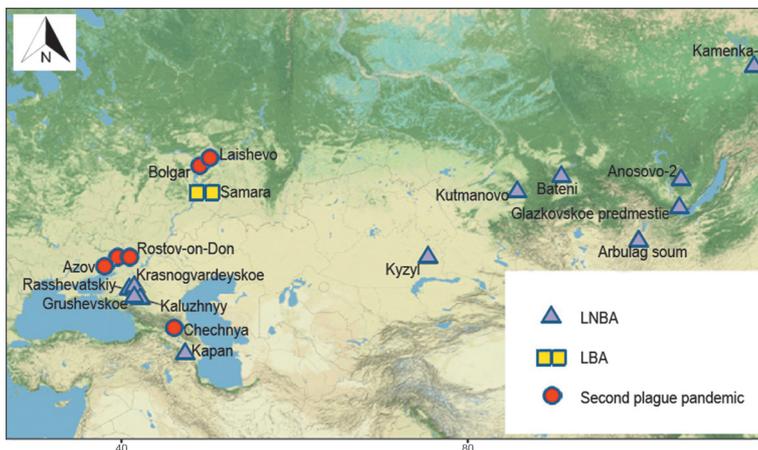


Рис. 2. Места выделения древних геномов *Y. pestis* филогенетических линий LNBA (Late Neolithic / Bronze Age), LBA (Late Bronze Age) и второй пандемии чумы (Second plague pandemic) в России и сопредельных странах

Fig. 2. Sites of isolation of ancient *Y. pestis* genomes of the LNBA (Late Neolithic / Bronze Age), LBA (Late Bronze Age) and Second plague pandemic phylogenetic lineages from Russia and neighboring countries

Древние геномы *Y. pestis* из археобразцов, полученных на территории России и сопредельных государств
Ancient genomes of *Y. pestis* from archaeological samples obtained in Russia and neighboring states

Штаммы Strain	Страна, регион Country, region	Годы Years	Филогения Phylogeny	Ссылка Reference
RISE386	Russia, Bulanovo	2280–2047 BC*	LNBA	Rasmussen et al., 2015
RISE397	Armenia, Kapan	1048–885 BC		
RISE505	Russia, Kytmanovo, Altai	1746–1626 BC		
RISE509	Russia, Afanasievo Gora, Altai	2887–2677 BC		
RISE511	Russia, Afanasievo Gora, Altai	2909–2679 BC		
RK1001	Russia, North Caucasus, Rasshevatskiy	4836–4622 BP**	LNBA	Andrades Valtueña et al., 2017
GLZ002	Russia, Baikal	4518–4300 BP	LNBA	Yu et al., 2020
GLZ001	Russia, Baikal	4788–4445 BP		
Kamenka-2	Russia, Yakutia	3800 BP	LNBA	Kılınc et al., 2021
Anosovo	Russia, Cis-Baikal	4400 BP		
KZL	Kazakhstan, Kyzyl	2736–2457 BP	LNBA	Andrades Valtueña et al., 2022
ARS	Mongolia, Arbulag soum	3500–2700 BP		
RT5	Russia, Samara	3868–3704 BP	LBA	Spyrou et al., 2018
RT6				
DA101	Kyrgyzstan, Tian Shan	180 AD***	Before first plague pandemic	Damgaard et al., 2018
BSK001	Kyrgyzstan, Kara-Jigach, Issyk-Kul	Early XIV century	Before second plague pandemic	Spyrou et al., 2022
BSK003				
2370	Russia, Bolgar City	1382–1400 BP	Second plague pandemic	Spyrou et al., 2016
CHE1 Maist	Russia, Chechnya	1720+ BP	Second plague pandemic	Guellil et al., 2020
LAI009	Russia, Middle Volga, Laishevo	1300–1400 BP	Second plague pandemic	Spyrou et al., 2019
Rostov2039	Russia, Rostov-on-Don	1762–1773 AD	Second plague pandemic	Morozova et al., 2020
Rostov2033				
Azov38				

Note: *BC – Before Christ; **BP – Before Present; ***AD – Anno Domini.

и уровня генетического разнообразия населения в обоих регионах около 4400 лет назад. Присутствие древней ДНК *Y. pestis* было выявлено у двух человек из раннего бронзового века – GLZ001 и GLZ002 (Глазковское предместье, Байкал), датированных в среднем 4556 и 4430 гг. до н.в. Секвенирование GLZ001 и GLZ002 с 7,2х- и 12,8х-покрытием сгруппировало их с ранее описанной LNBA-линией [14].

М.А. Spyrou et al. провели реконструкцию двух древних геномов *Y. pestis* – RT5 и RT6, полученных на территории современной Самарской области России и датированных поздним периодом бронзового века (~3800 лет назад) [17]. Эти штаммы четко отличались от линии LNBA и уже были полностью способны к трансмиссии с помощью блох, что доказывает появление бубонной чумы более чем на 1000 лет ранее, чем предполагалось. Авторы идентифицировали линию LBA (Late Bronze Age – поздний бронзовый век), которая существовала одновременно с LNBA-штаммами, но уже была совместима с трансмиссией с помощью блох. В сравнении с опубликованными LNBA-изолятами, LBA-штаммы RT5 и RT6 образуют отдельную ветвь филогении *Y. pestis* и происходят от политомии, которая дала начало трем различным линиям, две из которых сохранились до сегодняшних дней (рис. 1). Приобретение гена *ymt* и инактивация генов *ureD*, *rcsA*, *flhD*, *pde2*, *pde3*, *flhD*

внесли решающий вклад в трансмиссивность *Y. pestis* блохами [18, 19]. Предок, который дал начало RT5 и RT6, появился около 4000 лет назад и имел все жизненные генетические характеристики, необходимые для трансмиссии с помощью блох животным и человеку и способности вызывать бубонную чуму. Реконструирован геном I2470 из Испании, который является базальным к геному RT5 из Самары [8]. По-видимому, разделение этих древних адаптированных к блохам штаммов произошло между 3957 и 3723 гг. до н.в., что подтверждает их одновременное сосуществование с линией LNBA.

Таким образом, в эпоху бронзы совместно циркулировали две линии *Y. pestis*: LNBA и LBA – с различными свойствами с точки зрения их передачи и потенциала вызывать болезнь. Более того, в эпоху бронзового века, по-видимому, установилось несколько линий *Y. pestis*, некоторые из которых существуют и сейчас. Анализ ранее опубликованного генома железного века штамма RISE397 с территории современной Армении показал, что он близок RT5 и RT6. Филогенетический анализ на основе Bayesian skyline model (Байесовская модель горизонта) показал, что 0.PE2 (кавказский подвид) и 0.PE7 (тибетский подвид) являются предковыми по отношению к RT5, RT6 и RISE397 и произошли в бронзовом веке, примерно между 4474 и 5237 гг. до н.в. [17].

По-видимому, эти линии могли циркулировать одновременно со штаммами LNBA и, значит, признак адаптации к блохам мог возникнуть у *Y. pestis* более чем 5000 лет назад. Центральной степной регион играл значительную роль как миграционный коридор на протяжении всего бронзового века и способствовал распространению связанных с человеком патогенов, таких как *Y. pestis*, по всей Евразии.

Геномы *Y. pestis* первой пандемии чумы. Изучение древней ДНК из скелетных останков с раннесредневекового кладбища в Баварии (Германия) установило присутствие в них *Y. pestis* и ее принадлежность к основной ветви 0 на филогенетическом дереве между узлами NO2 и NO5 [20]. Проведенная реконструкция двух геномов (A-120 и A-76) с кладбища местечка Ашхайм (Бавария, Германия) приблизительно 504 и 533 гг. н.э. периода первой пандемии показала, что они составляют отдельную ветвь античного биовара, обозначенную как 0.ANT4 и расположенную между филогенетическими ветвями 0.ANT1 и 0.ANT2, штаммы которых встречаются в настоящее время в Китае [21]. Из этого сделано предположение, что штаммы, вызвавшие Юстинианову чуму (541–543 гг. н.э.), могли быть занесены из Китая. С 17,9х-покрытием был реконструирован другой геном из скелета VI в., полученного из захоронения в Альтенердинге в Южной Германии, недалеко от Мюнхена. Геном принадлежал к той же ветви 0.ANT4 [22].

В 2017 г. среди современных штаммов из Тянь-Шаньского высокогорного очага (Кыргызстан, Казахстан) была идентифицирована сохранившаяся в настоящее время и ранее неизвестная ветвь античного биовара 0.ANT5, которая оказалась близка штаммам Юстиниановой чумы (рис. 1) [23]. Предположено, что местом происхождения штаммов, вызвавших первую пандемию чумы, являются горы Тянь-Шаня. Эта гипотеза получила подтверждение при реконструкции 137 геномов древних людей из евразийских степей, которая выявила присутствие *Y. pestis* у гунна из Тянь-Шаньских гор, относимого к 180 г. н.э. Этот геном DA101 филогенетически предшествует реконструированным геномам Юстиниановой чумы из Ашхайма и Альтенердинга в Германии. Геном содержит ген *ymt*, который, как сообщалось, еще отсутствует у более ранних штаммов из бронзового века. У него также утрачены функции продуктов генов *pde2*, *pde3*, *rcaA* и *ureD*, что необходимо для реализации пути трансмиссии с помощью заблокированных блох. Это, наряду с наличием функционального гена активатора плазминогена, доказывает способность штамма DA101 вызывать бубонную форму чумы и переноситься с помощью блох [24]. Эти факты свидетельствуют в пользу того, что предки штаммов Юстиниановой чумы ведут свое происхождение из Тянь-Шаньских гор.

Геномы второй пандемии чумы. Наиболее известна вторая пандемия чумы, которая началась с эпидемии «черной смерти» в 1346–1353 гг. и бушева-

ла в Европе и за ее пределами между XIV и XVIII вв. Демографические, экономические и политические последствия пандемии чумы были драматичными и они хорошо задокументированы. Исторически первые вспышки второй пандемии произошли в 1346 г. на Нижней Волге и в Причерноморье. В течение следующих семи лет бактерия рассеялась по всей Европе, унеся миллионы человеческих жизней. Геномы, реконструированные из Южной Франции, Барселоны, Лондона и Осло, оказались идентичны, что подтверждает быстрый разнос одного штамма по всей Европе во время «черной смерти».

Происхождение этой средневековой эпидемии является предметом постоянных исследований. Анализ исторических, генетических и экологических данных показал, что появление четырех современных филогенетических линий античного биовара 1.ANT – 4.ANT высоковирулентных штаммов *Y. pestis*, отходящих от базовой линии 0.ANT в узле NO7 (Big Ban) на дереве эволюции возбудителя произошло более чем за столетие до начала «черной смерти» (рис. 3) [7, 25]. Предполагалось, что эта первоначальная диверсификация была опосредована людьми и связана с территориальными экспансиями Монгольской империи через Евразию в начале XIII в. Однако проведенная недавно реконструкция двух геномов *Y. pestis* BSK001/003 из кладбищ Кара-Джигач и Бурана в окрестностях озера Иссык-Куль в Северном Тянь-Шане в Кыргызской Республике показала, что эти штаммы, датируемые первой половиной XIV в., являются предшественниками штаммов «черной смерти» и что этот регион Центральной Азии может быть источником второй пандемии чумы [26]. Удивительно, но еще в конце XIX в., в отсутствие каких-либо генетических данных, русские археологи пришли к выводу, что будущая «черная смерть», опустошительной волной прокатившаяся практически по всей Евразии, зародилась около 1338–1339 гг. в районе озера Иссык-Куль, где в эти два года в Кара-Джигач прошла эпидемия чумы [27]. Расположение поселения Кара-Джигач вблизи трансасиатских торговых путей указывает на роль торговли в распространении *Y. pestis*. Двигаясь по караванным путям на запад, чума к середине 40-х гг. XIV в. достигла Поволжья и опустошила сердце Золотой Орды, затем перекинулась через Крым на Византию, Южную Грецию и Сицилию, далее в Южную Францию, Италию и Северную Испанию, после чего началось ее смертоносное шествие по Европе. На рубеже 40–50-х гг. XIV в. чума появилась в Скандинавии и Северной Германии, затем повальный мор начался в Ливонии, а оттуда ей осталось сделать один шаг до Русской земли [28].

Реконструкция древнего генома *Y. pestis* жертв чумы периода «черной смерти» в Лондоне, 1348–1350 гг., показала, что он очень близко расположен к ключевому узлу NO7 филогенетического дерева, от которого отошли все современные вирулентные штаммы *Y. pestis*. Этот штамм относится к антично-

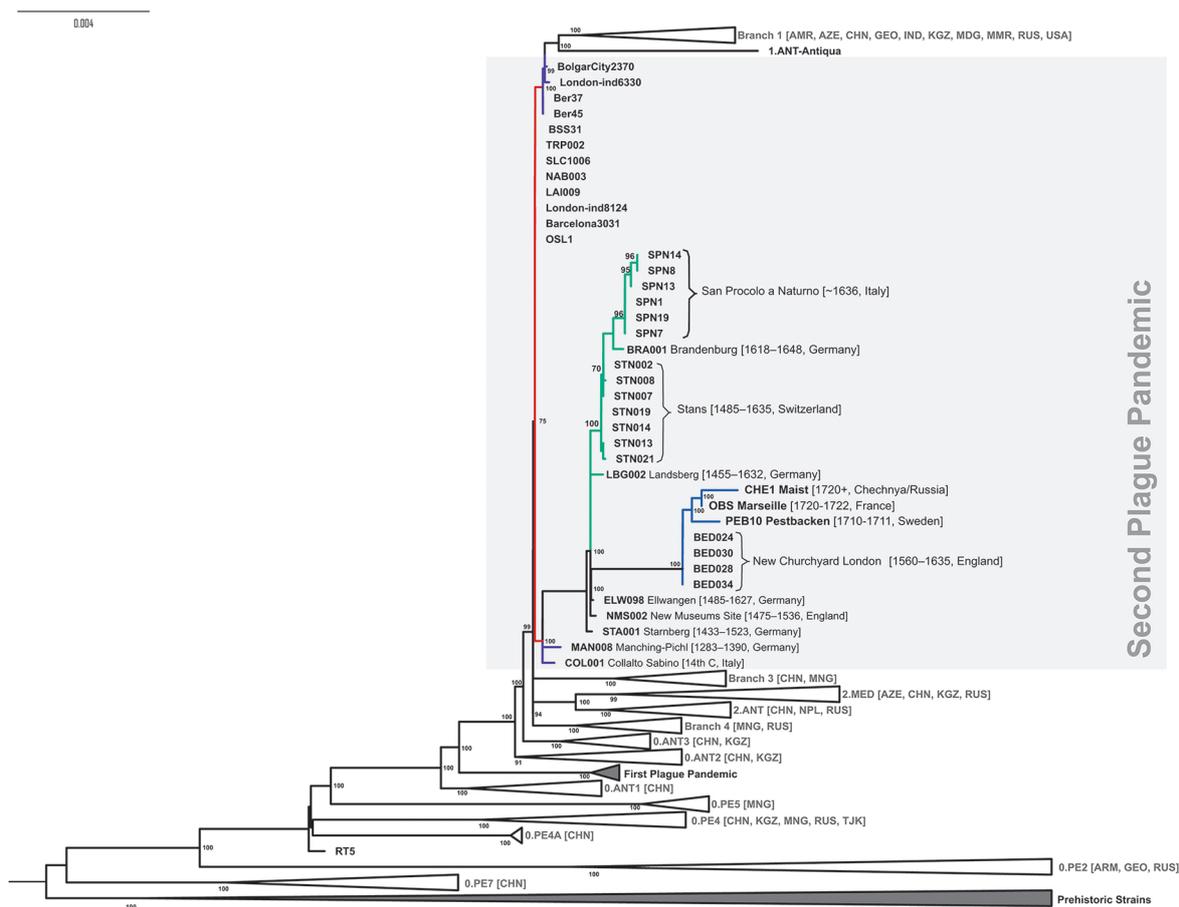


Рис. 3. Филогенетическое дерево Maximum-likelihood *Y. pestis* периода второй пандемии чумы [33]

Fig. 3. Maximum-likelihood phylogenetic tree of *Y. pestis* strains dated back to the Second Plague Pandemic [33]

му, но не к средневековому биовару, и, следовательно, вторая пандемия чумы не была вызвана средневековым биоваром, как считалось ранее. Сравнение с современными геномами не выявило никаких уникальных изменений в реконструированном геноме, что указывает на то, что высокая смертность во время «черной смерти» не была обусловлена бактериальным фенотипом/генотипом, но могла быть связана с такими факторами, как окружающая среда, динамика переносчиков и восприимчивость хозяина [7].

Филогенетический анализ реконструированных геномов из Барселоны (1300–1420 гг.), Лондона (1348–1400 гг.), Эльвангена (Германия, 1485–1627 гг.) и, наконец, из Болгара (столица средневековой Волжской Булгарии) в Поволжье (1362–1400 гг.) свидетельствуют о том, что штаммы второй пандемии чумы предшествовали филогенетической линии I античного биовара *Y. pestis* и что они распространились после «черной смерти» из Европы в Азию, дав начало как линии 1.IN из провинции Юньнань в Китае (1.IN3), так и штаммам 1.ORI, связанным с третьей пандемией чумы [29].

Для объяснения длительного существования чумы в Европе во время второй пандемии было предложено два возможных сценария. По первому чума периодически выплескивалась из одного или более

резервуаров, расположенных в Западной Европе, откуда она позже была завезена в Китай и дала начало третьей пандемии чумы [7, 21, 29]. По второму сценарию чума повторно заносилась в Западную Европу из Восточной Европы / Центральной Азии [30, 31].

Реконструкция пяти геномов из последних вспышек второй пандемии чумы – в Марселе в 1722 г. – показала, что их штаммы ведут свое начало непосредственно от штаммов «черной смерти» XIV в. Эти данные свидетельствуют о существовании исторического очага чумы, в котором возбудитель сохранялся без значимых изменений генома по крайней мере в течение трех столетий [32]. Поскольку Марсель является большим портом на Средиземном море, чума могла быть завезена туда из разных географических регионов. В 2020 г. был реконструирован геном CHE1 Maist 1720 г. (Чечня, Россия), который вошел в тот же филогенетический кластер, что и штаммы из вспышки в Марселе. Это дало повод авторам предположить возможность существования не европейского резервуара чумы, подпитывавшего Западную Европу несколькими волнами. С учетом социально-экономических, экологических и климатических факторов авторы указали на необходимость применения не евроцентрического подхода к дискуссии по второй пандемии чумы в Европе [33].

Анализ генетического разнообразия *Y. pestis* у жертв чумы в разные моменты второй пандемии с XIV по XVIII в. показал генетическую преемственность между штаммами в течение почти пяти столетий в Западной и Центральной Европе [29, 32]. Используя метод ПЦР SNP-типирования материала из Южной и Северо-Восточной Германии L. Seifert *et al.* определили идентичные профили SNP в штаммах чумы, циркулировавших в Европе между «черной смертью» и XVII в., что подразумевает единый источник происхождения популяции для европейских эпидемий того периода времени [25]. Исследователи предположили, что штамм *Y. pestis*, ответственный за «черную смерть», однажды появился в каком-то резервуаре в Европе, на Кавказе или в Западной Азии, а затем эволюционировал локально в течение нескольких столетий. Однако до сих пор не было выявлено ни одного исторического источника для европейской чумы. В продолжение этого M.A. Spyrou *et al.*, используя новые данные полногеномного секвенирования из 20 археологических памятников, определили, что все геномы, связанные с последовавшими после «черной смерти» вспышками в Европе, произошли от одного предкового штамма, который присутствовал в южной, центральной, западной и северной частях Европы во время этой эпидемии [34]. По мнению авторов, это подтвердило однократный вход *Y. pestis* во время «черной смерти». После этого произошло формирование двух родственных линий. Первая линия отвечает за возможное распространение бактерии на восток после «черной смерти». Эта линия содержит штаммы с конца XIV в. (Берген-оп-Зом, Лондон и Болгар), а также сохранившиеся штаммы из Африки (1.ANT) и, что наиболее важно, мировой набор изолятов, связанных с третьей пандемией (1.ORI, XIX–XX вв.). Вторая линия после «черной смерти» характеризуется глубоким геномным разнообразием, выявленным в Европе, которое, по-видимому, было ограничено второй пандемией, поскольку на сегодняшний день для этой линии не выявлено современных потомков. Она представлена историческими геномами, выделенными с XIV по XVIII в. в Германии (MAN, STA, ELW, LBG и BRA), Швейцарии (STN), Англии (NMS, BED) и Франции (OBS) (рис. 3), что свидетельствует о том, что она сохранялась в Европе или ее окрестностях и вызывала чуму в широком географическом диапазоне. Это предполагает наличие исторического Европейского очага чумы, вовлеченного во вспышки чумы после «черной смерти», который в настоящее время исчез.

В противоположность этому некоторые исследователи оспаривают однократный завоз чумы в период «черной смерти». Ими обнаружено, что образцы после «черной смерти» (с XV по XVIII в.) образуют довольно компактный кластер, в то время как образцы «черной смерти» (с XIII по XIV в.) не группируются вместе, что указывает на более высокое генетическое разнообразие. В совокупности это может свидетельствовать либо о нескольких независимых

интродукциях чумы, либо о существовании различных резервуаров чумы в Восточной Европе в эпоху Средневековья и раннего Нового времени. Такие сценарии могут быть дополнительно подкреплены наблюдениями за климатическими колебаниями в Европе, создающими возможности для повторной интродукции *Y. pestis* в Европу из различных животных резервуаров [30, 31].

После «черной смерти» чума продолжала поражать Европу еще в течение четырех столетий вплоть до начала XIX в. Причины внезапного исчезновения чумы в Европе неизвестны. Природные очаги чумы сегодня присутствуют почти во всем мире, но отсутствуют в Европе [35].

Чума в Восточной Европе и России. Восточная Европа – один из ключевых регионов для изучения распространения чумы. Находясь на стыке Европы и Азии, Восточная Европа является вероятными воротами для проникновения чумы в Европу, и реконструкция древних геномов может дать чрезвычайно важную информацию о циркуляции и возможных экологических нишах *Y. pestis* в этом регионе. В настоящее время источник происхождения и путь, по которому бактерия следовала во время своего проникновения в Европу во время второй пандемии, остаются гипотетическими, поскольку геномные данные о ранних вспышках в Западной России до сих пор малочисленны.

Анализ исторического генома из г. Болгар в Поволжье в России (1362–1400 гг.) позволил подтвердить связь между второй и третьей пандемиями чумы, которую предполагали ранее. В соответствии с этой моделью *Y. pestis* распространилась из Европы в Азию после «черной смерти», дав начало линии 1.ORI – этиологическому агенту третьей пандемии чумы. Тот факт, что штамм из г. Болгар расположен на дендрограмме на одну позицию выше штамма, циркулировавшего в Лондоне во время второй половины XIV в., является твердым доказательством движения чумы в восточном направлении после «черной смерти» [29].

Первые сведения по чуме на Руси относятся к периоду между двумя первыми пандемиями. Летописец Нестор сообщил, что в 1090 г. в Киеве от «черного мора» за две недели погибло 7 тыс. человек [36]. В 1229–1230 гг. в Смоленске от чумы погибло до 32 тыс. человек. В XIV в. в России было несколько волн появления чумы. Чума проникла в Россию с северо-запада между 1351 и 1353 гг. через Балтийское море. В 1352 г. болезнь объявилась в Пскове, затем в Новгороде. Весной 1353 г. чума поразила Москву, затем до 1355 г. опустошала Нижний Новгород, Ростов, Суздаль, Рязань, Смоленск [28]. Филогенетическая реконструкция раннего изолята LAI009 из Лаишево из Среднего Поволжья (1300–1400 гг.) установила, что он является предковым по отношению к изолятам «черной смерти» из Центральной, Западной и Северной Европы [34]. Геном LAI009 имеет только 1 SNP, отличающий его от NO7 политомии, давшей

начало линиям 1–4. Из этого следует, что LA1009 является наиболее древней предковой формой штамма, который вошел в Европу во время исходной волны второй пандемии.

В 1364–1365 гг. чума вновь пришла в Россию, охватив Нижний Новгород, Поволжье, Переяславль-Залесский, а в следующем году начала опустошать Москву, Кострому, Ярославль, Рязань, Владимир, Суздаль, Дмитров, Можайск, Волок Ламский, Ростов, Тверь, Торжок, Псков. В 1374 г. болезнь поразила Золотую Орду и Русь. Последняя эпидемия XIV в. (1387–1391 гг.) в основном затронула запад и северо-запад Руси. В 1424 г. бубонная и легочная чума вновь проявилась в Новгороде, Пскове, Карелии, а также в «Литве и Немцах». В 1601–1603 гг. большая вспышка произошла в Москве. От чумы вновь пострадали Псков, Новгород, Ржев и Смоленск. Эпидемии следовали одна за другой [36]. В 1620 г. чума затронула Псков, Новгород, Смоленск. В 1654–1655 гг. большая эпидемия в Москве унесла жизни около 300 тыс. человек. Чумой были охвачены Кострома, Тверь, Коломна, Торжок, Звенигород, Кашин, Переяславль-Рязанский, Переяславль-Залесский, Суздаль, Тула, Калуга, Углич. По мнению М.В. Супотницкого, в этот период проявлял активность реликтовый Северо-Западный природный очаг чумы, который представляет собой восточную оконечность цепочки очагов чумы, тянувшихся от побережья Северной Франции (пролив Ла-Манш), через территории Голландии, Дании, германских государств, балтийское побережье Швеции и Польши, Прибалтику и по Карелии до южного побережья Белого моря [37]. Активизация очага зафиксирована в русских летописях XIII в. и приходится на начало малого ледникового периода. Последняя эпидемия чумы в Пскове пришлась на 1711 г., в Новгородской области – на 1606 г.

В XV–XVII вв. чума проявляла себя и на южных рубежах России. В 1769 г. она занесена в Россию из Турции во время Русско-турецкой войны. Зародившись в Молдавии, чума проникла в центр России, послужив причиной эпидемии в Москве в 1770–1772 гг. [38]. Чума вызвала в империи настоящий политический кризис; апогеем его стал знаменитый чумной бунт в Москве в сентябре 1771 г. По задокументированным данным, от болезни скончались 56907 жителей Москвы. По указу Екатерины II в 1771 г. в пригородах Москвы выделены места для устройства специальных погостов, где хоронили умерших от чумы. Это Мазилковское, Дегуниновское, Кожуховское, Холерное, Дорогомиловское, Филевское, Армянское, Миусское, Пятницкое, Даниловское, Калитниковское, Преображенское, Рогожское и Ваганьковское кладбища. На месте некоторых из них впоследствии были возведены жилые районы, но Армянское, Миусское, Пятницкое, Даниловское, Калитниковское, Преображенское, Рогожское и Ваганьковское кладбища функционируют до сих пор (<https://argumenti.ru/history/2020/09/689159>).

Причины чумы XV–XVII вв. на юге России не очень хорошо известны, поскольку выдвигаются гипотезы как внешних (т.е. европейских, через Украину или Крым, или азиатских, вероятно, персидских), так и внутренних (некоторые остаточные природные) резервуаров [39]. Сборка трех геномов *Y. pestis* с юга России: Rostov2033, Rostov2039 (1762–1773 гг.) и Azov38 (XV–XVII вв.) – показала, что они филогенетически близки к ранее найденным штаммам из Западной и Юго-Восточной Европы. Анализ полиморфизмов в этих геномах и их филогенетических отношений с другими древними и современными штаммами *Y. pestis* указывает на несколько независимых заносов чумы в Восточную Европу или их существование в разных резервуарах. Наиболее вероятным источником эпидемии чумы XVIII в. в Южной России было возвращение русских солдат после Русско-турецкой войны 1768–1774 гг. В то же время филогенетическое положение двух южнорусских геномов *Y. pestis* – Rostov2033 и Rostov2039 – подтверждает связь южнорусской чумы XVIII в. с западноевропейскими эпидемиями [39].

В целом полученные данные демонстрируют важность добавления информации по историческим восточноевропейским штаммам для построения более полной картины разнообразия *Y. pestis* в Европе. Дальнейшая выборка из различных регионов Восточной Европы и Западной Азии углубит знания об источниках чумы и путях ее передачи в Европе. Для выяснения направлений движения чумы в период второй пандемии, а также доисторических путей переноса инфекции по торговым путям важным регионом для исследования является полуостров Крым. Известно, что через Крым в Европу пришла эпидемия «черной смерти» в 1346 г. Во время осады крепости Кафа (Феодосия) татарский хан Джанибек впервые применил бактериологическое оружие. Тела умерших от чумы с помощью катапульт забрасывались в осажденный город. В Крыму в этот период, по признанию путешественника, «вымерли бесчисленные племена татар и сарацинов от неожиданной и необъяснимой болезни... огромные пространства земли опустели, наиболее населенные города почти обезлюдели. В Кафе из тысячи умерших в живых оставалось не более 10 человек» (цит. по [40]). Оставшиеся в живых вынуждены были обратиться в бегство. Однако спасшиеся продолжали сеять чуму среди жителей тех мест, где останавливались торговые суда. Так чума попала в Константинополь, Египет и Сицилию [40, 41]. Исходя из приведенных источников, можно сделать определенные выводы о происхождении крымской чумы. Согласно им, последняя пришла на полуостров через Волго-Донские степи около 1346 г., то есть через 15 лет после первых вспышек данной болезни, произошедших в районе среднеазиатского озера Иссык-Куль. Реконструкция древних геномов из чумных захоронений в Крыму периода 1346 г. и сравнение с геномами этого периода из чумных захоронений Кара-Джигач на Иссык-Куле

необходимы для аргументированного подтверждения заноса средневековой чумы с Тянь-Шаньских гор в Европу и для выяснения причин такой высокой скорости развития пандемии чумы.

Чума неоднократно заносилась на юг России солдатами, воевавшими на полях русско-турецких войн. Однако геномы второй пандемии чумы и других исторических периодов из Крыма отсутствуют. Недавно в Крыму около г. Армянска нашли большое армейское кладбище XVIII в., где захоронено около 860 погибших. В Центральном музее Тавриды, куда передали найденные предметы, пришли к выводу, что там похоронены солдаты армии князя Долгорукова периода Крымского похода 1771 г., скончавшиеся от болезней, а не павшие в сражении. В это время север Турции был поражен чумой, и она добралась и до Крыма.

В дальнейшей истории России на первую половину XIX в. пришелся ряд эпидемий, включая чуму 1812 г. в Одессе и Феодосии, чуму во время Русско-турецкой войны 1828–1830 гг., одесскую чуму 1837 г., чуму на российско-турецкой границе в 1838–1843 гг., несколько раз затронувших Грузию и Армению. К середине XIX в. эпидемии чумы в России, как и по всему миру, прекратились. О чуме забыли на несколько десятилетий, до событий на станции Ветлянка в 1878–1879 гг. в Астраханской губернии.

Чума на Кавказе. Согласно историческим хроникам, вспышки и эпидемии чумы происходили на Кавказе на протяжении всего нового времени и в доисторические времена. Реконструирован геном RK1001 с Северного Кавказа периода позднего неолита / бронзового века, возраст которого составляет около 5000 лет. Он принадлежит к древней ветви LNBA, которая является базовой для всех современных штаммов *Y. pestis* [3]. Реконструирован геном RISE397, относящийся к линии LBA, с территории современной Армении периода бронзового века [2]. Также был реконструирован геном штамма DA147, датированного VI–IX вв. из Северной Осетии [24]. Определен последний геном второй пандемии чумы и первый не европейский образец в линии после «черной смерти», датированный 1720+, из Северной Осетии [33].

Одно из наиболее ранних упоминаний о чуме в исторических армянских хрониках относится к 363 г., в котором от чумы вымер недавно основанный город Аршакаван. В 374 г. чума опустошила селения на юго-западном склоне г. Арарат. В период первой пандемии чума Юстиниана проникла в Армению и на протяжении полувека опустошала страну. В 791 г. чума появляется на тридцать лет в Эрзуруме с тысячами заболевших. Первое упоминание о чуме в Азербайджане относится к 901 г., а следующая вспышка, о которой дошли сведения, произошла в 1013 г. «Черная смерть» не затронула Закавказья, но в XV в., в 1431 и 1469 гг., две эпидемии прошли в Армении. Начиная со второй половины XVI в. чум-

ные вспышки регулярно отмечаются как в Армении, так и в Азербайджане. Крупная эпидемия произошла в Азербайджане (г. Шемаха) в XVIII в. В 1717–1716 гг. погибло 70 тыс. человек. С 1770 г. чума часто регистрируется в Грузии. В 1771 и 1781 гг. вспышки произошли в Тифлисе. В конце XVIII в. болезнь широко распространилась по Закавказью, появилась в Гандже, затем прошла в Тифлис [36]. Последние чумные эпидемии произошли на Кавказе в первой половине XIX в. В 1828 г. чума охватила Карс, Эрзурум и появилась в русских владениях в Закавказье. Среди заболевших чумой преобладали военнослужащие, вернувшиеся с театра военных действий в Северной Персии (Карс, Ардаган, Эрзурум), поэтому эти случаи заболевания считают заносными [37]. В 1835–1836 гг. отдельные случаи чумы регистрировались в станице Баталпашинская (ныне город Черкесск – Прикаспийский Северо-Западный очаг чумы) и в Дагестане, в области Гимры (Восточно-Кавказский природный очаг чумы). Последние три большие эпидемии чумы на Кавказе произошли в 1838–1843 гг. Последняя из них унесла жизни 36 тыс. человек. В дальнейшем до конца XIX столетия чума на Кавказе стала редким явлением.

Имеются ограниченные сведения об истории чумы **на Северном Кавказе**. По данным арабских надписей на камнях, в начале XV в. чума была в ауле Кабачи и широко распространена в Дагестане в 1684–1689 гг. Имеются свидетельства о чуме в 1096–1097, 1098 гг. Сохранились также сведения о чуме в XVII столетии в пределах Терской области. Из карачаевского фольклора ясно, что именно от чумы погибли селения Джамагат, Джазлык, Джалай-Кол, Джурт, Индиш и др. Вымерли целые роды. Вниз на несколько километров от Джамагата в ущелье р. Амагат находится пещера с огромным количеством скелетов. Заболевшие люди во время мора приходили сюда умирать. Сохранилось предание о существовании здесь аула «Эмина Кыбырылгъан» – «уничтоженный чумой». Строились скальные катакомбы для умирающих, как правило, на солнечных склонах гор в труднодоступных местах [36].

Одним из наиболее перспективных регионов сбора образцов для реконструкции древних геномов возбудителя чумы на Кавказе является территория Кисловодской котловины, расположенной в центральной части Северного Кавказа, а также центральной части Главного Кавказского хребта (горные районы Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской республик). В различных районах Центрального и Северного Кавказа проводятся интенсивные археологические исследования. На территории Кисловодской котловины наблюдается самая высокая в мире плотность археологических памятников – в основном укрепленных и неукрепленных поселений эпохи раннего Средневековья и кобанской культуры позднего бронзового – раннего железного века, а также многочисленных курганных групп.

Считается, что населявшие эти территории ала-ны покинули их в связи с массовыми эпидемиями (предположительно чумы). Сохранившиеся здесь многочисленные могильники, в том числе и на современной территории Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы, косвенно подтверждают факт массовой гибели людей («города мертвых»). Предпринятые в 1972 г. первые попытки выяснить причины гибели населения, выполненные сотрудниками Ставропольского противочумного института [36], подтвердили наличие антигена Ф-1 в трубчатых костях, взятых из могильников возраста 165 лет и 1200–1400 лет. Все это представляет несомненный интерес для изучения геномов штаммов чумного микроба, циркулировавших на Центральном Кавказе в последние 1,5–2,0 тыс. лет (и ранее). Предполагается также, что чума была занесена в Кисловодскую котловину в период первой пандемии в Европе в 541–543 гг. (чума Юстиниана). В последующем здесь могли иметь место вспышки, совпадающие по времени со второй пандемией чумы. При исследовании проб материала из могильников Центрального Кавказа можно получить качественно новую информацию о древних геномах чумного микроба, открывающих новый взгляд на закономерности пространственно-временного распространения и эволюции возбудителя чумы начиная с эпохи позднего неолита / бронзового века и заканчивая последними вспышками чумы на Кавказе в XIX в.

Чума в России, странах Прикаспия и Кавказа в конце XIX – начале XX в. В середине и до конца XIX в. чума в Европе, России, на Кавказе и в Прикаспии не регистрировалась. Неудивительно, что Ветлянская чума, которая произошла в 1878–1879 гг. в Астраханской губернии после длительного отсутствия чумы в России, грянула неожиданно (444 заболевших, 363 умерших) [42]. В последующие двадцать лет чума в России отсутствовала. Однако в июне 1899 г. совершенно неожиданно вспыхнула эпидемия чумы в селении Колобовка, в следующем году – вблизи от нее во Владимировке. Два этих события стали началом почти непрерывных и ежегодных вспышек чумы в Астраханской губернии и соседней с ней Уральской области. За период 1899–1916 гг. среди населения на территории сел Правобережья Волги в Астраханской губернии зарегистрировано 1758 случаев заболевания чумой, 1582 из них закончились смертью [37].

Вспышка в 1878–1879 гг. на станции Ветлянка Астраханской губернии могла быть вызвана заносом чумы через порты Южного Прикаспия из Персии (Иран) морским путем, поскольку именно там в 1871–1877 гг. после длительного отсутствия произошли вспышки чумы. В других регионах Прикаспия и соседних странах чума отсутствовала. Известно, что именно через порт Астрахань на территорию Российской империи из мусульманских стран часто заносилась «зараза», от которой страдало население железнодорожной станции Ветлянка.

Другой вспышке чумы, 1899 г., в Астраханской губернии так же предшествовала вспышка в Персии, которая произошла там так же после 20-летнего перерыва. Вспышки чумы в Персии имели место в 1871–1877, 1899 гг., затем в 1906–1924 гг. [43]. Откуда чума пришла в Персию, неизвестно, поскольку с середины XIX в. чума в этой стране отсутствовала. Стоит лишь упомянуть, что в начале XIX в. вновь резко активизировалась чума в Индии. Бубонная и легочная чума появились в 1815 г. в горной провинции Куче и на юго-востоке провинции Гужерат (штат Гуджарат). В 1850 г. легочная чума вновь вспыхнула на южных склонах Гималаев (в Гурвале и Камауне). Сначала власти посчитали ее заносной, но потом все же пришли к выводу, что она была эндемичной для этого региона [37]. С учетом того, что Иран и Индию связывают торговые пути, нельзя исключить, что чума пришла в Иран в конце XIX в. из Индии.

В 1910 г., после того как разразилась очередная эпидемия чумы в Одессе, правительство обратило внимание и на чуму в астраханских степях. По мнению русского эпидемиолога Д.К. Заболотного, множественные вспышки в Астраханской области могли быть вызваны как заносом из Персии, так и местными факторами.

Остается неясным, какой филогенетической линией *Y. pestis* была вызвана эта волна чумы в России в конце XIX – начале XX в. Считается, что вторая пандемия чумы закончилась к концу XVIII в. Данными палеогеномики доказано, что она была вызвана штаммами античного биовара, лежащими в основании линии 1.ANT античного биовара. Нами на основе изучения большого числа штаммов периода с 1912 по 1950 г. было показано, что вспышки в Прикаспийской низменности в первой половине XX в. были вызваны средневековым биоваром, его филогенетическими ветвями 2.MED1 и 2.MED4 [44, 45]. Штаммы 2.MED4 филогенетически предшествуют более поздним штаммам 2.MED1 средневекового биовара, и во второй половине XX в. они уже не выделялись. В то же время штаммы 2.MED1 получили в XX в. беспрецедентное распространение в очагах Прикаспия, Кавказа и Центральной Азии. Из региона Северного Прикаспия последняя ветвь средневекового биовара – 2.MED1 начала распространяться вокруг Каспийского моря на юг до Кавказа, на восток до Восточного Прикаспия и на северо-восток до Северного Приаралья на фоне благоприятных климатических условий начала XX в. В это время погода была холодная, влажная, уровень Каспия был высоким, что оказывало благоприятное влияние на очаги Прикаспия и Кавказа. Штаммы средневекового биовара вызвали многочисленные вспышки чумы в Северо-Западном и Северном Прикаспии, а также вспышки и случаи чумы в Центральной и Восточной Азии в XX – начале XXI в.

Где и когда возник средневековый биовар основного подвида, остается неизвестным. Вспышки чумы, которые происходили в России, сопредельных

странах, Иране в начале XIX в., могли быть вызваны остатками античных штаммов второй пандемии или вновь возникшими штаммами средневекового биовара. На филогенетическом дереве средневековый биовар принадлежит к одной из наиболее молодых ветвей эволюции *Y. pestis* 2.MED, которая произошла от линии 2.ANT античного биовара. В Центрально-Кавказском высокогорном очаге чумы в России сохранилась наиболее ранняя ветвь средневекового биовара 2.MED0, геном которой еще содержит признаки античного биовара. По-видимому, вспышки в Ветлянке и Колобовке были вызваны одной из филогенетических ветвей (2.MED4 или 2.MED1) средневекового биовара. Для установления происхождения волн распространения средневекового биовара, поразившего Прикаспий, Кавказ и Центральную Азию в XX в., необходимо исследование костных образцов из чумных захоронений в селениях Ветлянка, Колобовка, Владимировка и других мест Астраханской области. Перспективным местом исследования являются чумные кладбища в этом регионе последних лет XIX в. и первых лет XX в. в тех селениях, где происходили большие вспышки чумы, например: в станице Сарайчик (ныне в Волгоградской области), 1903–1905 гг. (216 заболевших и умерших); Бекетай, Астраханская область, 1905–1906 гг. (659 заболевших, 621 умерший) и др.

Исследование закономерностей распространения средневекового биовара и его эволюции важно, поскольку штаммы средневекового биовара в XX в. образовали многочисленные очаги чумы в Восточной Европе и Центральной Азии в различных ландшафтах степей, пустынь, предгорий и высокогорий, в том числе в условиях с высокоаридным климатом, где до сих пор не встречались другие популяции возбудителя чумы. Часть этих природных очагов проявляют эпизоотическую активность и сохраняют свой эпидемический потенциал и в настоящее время. Это очаги Северного Приаралья и Прибалхашья. Средневековый биовар распространен в 33 из 45 природных очагов чумы России и стран СНГ на разных видах носителей и переносчиков: песчанках, сусликах, сурках, полевках и других видах грызунов. Сравнение современных и исторических геномов средневекового биовара необходимо для выяснения молекулярных механизмов образования этих высокопатогенных штаммов с широкими адаптационными способностями. Формирование средневекового биовара и его распространение на обширных пространствах Восточной Европы и Центральной Азии произошло быстро, а скорость распространения даже превышала таковую восточного биовара, вызвавшего третью пандемию чумы. Исследование чумных кладбищ конца XIX – начала XX в. в Астраханской области перспективно с точки зрения реконструкции геномов, поскольку возраст захоронений с исторической точки зрения небольшой и ДНК возбудителя чумы может содержаться там в детектируемой концентрации.

Перспективными местами палеомикробиологических исследований являются также чумные кладбища в районах Центральной Азии, где произошли известные вспышки чумы. В 1898 г. в глухом кишлаке на южном склоне близ Анзобского перевала произошла вспышка чумы (249 заболевших, 238 умерших). Этиологический агент этой вспышки неизвестен. Позже было установлено, что кишлак расположен на территории Гиссарского высокогорного очага чумы. Эпизоотическая активность в этом очаге выявлена с 1970 г. Все выделенные из природы в этом очаге штаммы относились к гиссарскому подвиду, который авирулентен для людей и не мог вызвать такую вспышку чумы. Возможно, чумные заболевания были и до анзобской вспышки в соседней Бухаре, куда с товарами болезнь могла быть занесена через Афганистан из Бомбея [37]. Не исключено, что чума распространялась и в других кишлаках Самаркандского уезда. Возможен также иной вариант происхождения вспышки чумы: на территории Гиссарского очага есть эндемичный участок с циркуляцией *Y. pestis* основного подвида, периодическое расширение территории которого под действием климатических изменений может приводить к контакту возбудителя с людьми. Реконструкция исторических геномов *Y. pestis* может дать ответ на эту давнюю загадку анзобской вспышки в Гиссаре.

Перспективными для палеомикробиологических исследований являются также очаговые территории Кыргызской Республики. В 1928 г. в урочище Баш-Каинда в Нарынском кантоне произошла вспышка чумы (56 заболевших, 55 умерших). Проведенное полногеномное секвенирование имевшегося в нашем распоряжении штамма из этой вспышки позволило установить его принадлежность к филогенетической линии 0.ANT3 античного биовара. Линия 0.ANT3 дивергировала от ствола эволюции позже линии 0.ANT4 чумы Юстиниана, но раньше филогенетического узла NO7, от которого дивергировала линия 1.ANT, давшая начало штамму второй пандемии чумы. Актуальным является исследование археологических памятников Чуйской долины, поскольку реконструированные геномы периода 1300–1400 гг. указали на то, что естественный резервуар возбудителя второй пандемии чумы находился или в Чуйской долине, или в более широком регионе, включающем окрестности Тянь-Шаня. Недавно проведенная реконструкция двух геномов *Y. pestis* BSK001/003 из кладбищ Кара-Джигач и Бурана в окрестностях озера Иссык-Куль в Северном Тянь-Шане в Кыргызской Республике показала, что эти штаммы, датируемые первой половиной XIV в., являются предшественниками штаммов «черной смерти» и что этот регион Центральной Азии может быть источником второй пандемии чумы [26]. Кыргызстан, благодаря своему расположению в самом сердце Центральной Азии, всегда имел чрезвычайно важное значение на Великом шелковом пути. Северная ветвь Шелкового пути проходила по берегам озера Иссык-Куль, да-

лее через Боомское ущелье и Чуйскую долину вела на территорию Казахстана и уходила в Узбекистан. Южная ветвь пролегла сквозь перевал Иркештам, вдоль реки Кызыл-Суу вела к Алау и городу Ош, затем через территорию современного Душанбе следовала к узбекским городам Самарканд и Термез. Эти маршруты оставались неизменными в течение многих веков и проходили через крупные города и крепости (<https://triptokyrgyzstan.com/silk-road>). Исследование археологических образцов из этих регионов Кыргызской Республики чрезвычайно важно для выявления пространственных и временных закономерностей и направлений распространения первой и второй пандемий чумы на пространствах Евразии, основ эволюционных преобразований древних и современных штаммов *Y. pestis*. Также новую информацию о доисторических представителях чумного микроба эпохи позднего неолита / бронзового века можно получить при реконструкции геномов из могильников Сибири. Низкие температуры долговременного сохранения образцов способствуют хорошей сохранности ДНК возбудителя. Нами выполнено полногеномное секвенирование и филогенетический анализ штамма *Y. pestis*, выделенного в Забайкальском крае в 1912 г. на границе с Китаем, где в 1910–1911 гг. в Маньчжурии прошла последняя эпидемия чумы XX в. Предположительно этот штамм относится к этиологическим агентам этой эпидемии чумы или очень близок к ним. Это один из наиболее старых сохранившихся штаммов линии 2.ANT3 античного биовара. Необходима реконструкция геномов *Y. pestis* из жертв Маньчжурской эпидемии для выяснения причин эпидемиологических особенностей этой большой эпидемии легочной чумы, унесшей около 60 тыс. человеческих жизней.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что появление новых патогенов, приобретение новых свойств уже известными патогенами заставляет возвращаться к истокам образования высокопатогенных бактерий, которые оказались на самом деле не такими древними, как считалось ранее. Развитие высокоразрешающих генетических технологий позволило установить, что возбудитель чумы – молодой патоген, возраст которого не превышает нескольких тысяч лет, в то время как раньше считалось, что чумной микроб появился в глубокой древности (несколько десятков миллионов лет назад) и эволюционировал одновременно с грызунами и блохами-переносчиками. Возбудитель чумы прошел непростой, но быстрый путь преобразования в высокопатогенную бактерию, оставившую беспрецедентный след в истории человечества. Реконструкция этих преобразований позволит нам понять, чего ожидать в будущем от этой бактерии, все еще не закончившей свой процесс эволюции. Дальнейшее развитие методов получения древней ДНК и ее биоинформатического анализа будет сопровождаться увеличением геномной базы данных патогенных бактерий, а также углублением нашего понимания истории болезней и эволюции патогенов.

Важно, чтобы российские исследователи не остались в стороне от быстрого развития палеогеномики, этой захватывающей, многообещающей и мультидисциплинарной области науки, успехи которой вносят неоценимый вклад в понимание коэволюции возбудителей инфекционных болезней и человека и, в конечном итоге, послужат главной задачей – укреплению охраны здоровья населения и эффективной санитарной охране территории России.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Bos K.I., Kühnert D., Herbig A., Esquivel-Gomez L.R., Andrades Valtueña A., Barquera R., Giffin K., Kumar Lankapalli A., Nelson E.A., Sabin S., Spyrou M.A., Krause J. Paleomicrbiology: diagnosis and evolution of ancient pathogens. *Annu. Rev. Microbiol.* 2019; 73:639–66. DOI: 10.1146/annurev-micro-090817-062436.
2. Rasmussen S., Allentoft M.E., Nielsen K., Orlando L., Sikora M., Sjögren K.-G., Pedersen A.G., Schubert S., 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.
3. Andrades Valtueña A., Mittnik A., Key F.M., Haak W., Allmæe 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.
4. 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.2018.11.0054.
5. Mordechai L., Eisenberg M., Newfield T.P., Izdebski A., Kay J.E., Poinar H. The Justinianic Plague: An inconsequential pandemic? *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2019; 116(51):25546–54. DOI: 10.1073/pnas.1903797116.
6. Stenseth N.C., Atshabar B.B., Begon M., Belmain S.R., Bertherat E., Carniel E., Gage K.L., Leirs H., Rahalison L. Plague: past, present, and future. *PLoS Med.* 2008; 5(1):e3. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050003.
7. 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(7370):506–10. DOI: 10.1038/nature10549.
8. Andrades Valtueña A., Neumann G.U., Spyrou M.A., Musralina L., Aron F., Beisenov A., Belinskiy A.B., Bos K.I., Buzhilova A., Conrad M., Djansugurova L.B., Dobeš M., Ernée M., Fernández-Eraso J., Frohlich B., Furmanek M., Hałuszko A., Hansen S., Harney E., Hiss A.N., Hübner A., Key F.M., Khussainova E., Kitov E., Kitova A.O., Knipper C., Kühnert D., Lalueza-Fox C., Littleton J., Massy K., Mittnik A., Mujika-Alustiza J.A., Olalde I., Papac L., Penske S., Peška J., Pinhasi R., Reich D., Reinhold S., Stahl R., Stäuble H., Tukhbatova R.I., Vasilyev S., Veselovskaya E., Warinner C., Stockhammer P.W., Haak W., Krause J., Herbig A. Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2022; 119(17):e2116722119. DOI: 10.1073/pnas.2116722119.
9. Eisen R.J., Bearden S.W., Wilder A.P., Monteneri J.A., Antolin M.F., Gage K.L. Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by unblocked fleas as a mechanism explaining rapidly spreading plague epizootics. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006; 103(42):15380–5. DOI: 10.1073/pnas.0606831103.
10. Bland D.M., Miarinjara A., Bosio C.F., Calarco J., Hinnebusch B.J. Acquisition of *Yersinia munitrix* toxin enabled *Yersinia pestis* to expand the range of mammalian hosts that sustain flea-borne plague. *PLoS Pathog.* 2021; 17(10):e1009995. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009995.

11. Slavin P., Sebbane F. Emergence and spread of ancestral *Yersinia pestis* in Late-Neolithic and Bronze-Age Eurasia, ca. 5,000 to 2,500 y B.P. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2022; 119(21):e2204044119.
12. Dai R., Wei B., Xiong H., Yang X., Peng Y., He J., Jin J., Wang Y., Zha X., Zhang Q., Liang Y., Zhang Q., Xu J., Wang Z., Li W. Human plague associated with Tibetan sheep originates in marmots. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(8):e0006635. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006635.
13. Susat J., Lübke H., Immel A., Brinker U., Macăne A., Meadows J., Steer B., Tholey A., Zagorska I., Gerhards G., Schmölcke U., Kalniņš M., Franke A., Pētersone-Gordina E., Tefman B., Törv M., Schreiber S., Andree C., Bērziņš V., Nebel A., Krause-Kyora B. A 5,000-year-old hunter-gatherer already plagued by *Yersinia pestis*. *Cell Rep.* 2021; 35(13):109278. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109278.
14. Yu H., Spyrou M.A., Karapetian M., Shnaider S., Radzevičiūtė R., Nägele K., Neumann G.U., Penske S., Zech J., Lucas M., LeRoux P., Roberts P., Pavlenok G., Buzhilova A., Posth C., Jeong C., Krause J. Paleolithic to Bronze Age Siberians reveal connections with first Americans and across Eurasia. *Cell*. 2020; 181(6):1232–1245.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.037.
15. Zimble D.L., Schroeder J.A., Eddy J.L., Latham W.W. Early emergence of *Yersinia pestis* as a severe respiratory pathogen. *Nat. Commun.* 2015; 6:7487. DOI: 10.1038/ncomms8487.
16. Kılınc G.M., Kashuba N., Koptekin D., Bergfeldt N., Dönertaş H.M., Rodríguez-Varela R., Shergin D., Ivanov G., Kichigin D., Pestereva K., Volkov D., Mandryka P., Kharinskii A., Tishkin A., Ineshin E., Kovychev E., Stepanov A., Dalén L., Günther T., Kirdök E., Jakobsson M., Somel M., Krzewińska M., Storå J., Götherström A. Human population dynamics and *Yersinia pestis* in ancient northeast Asia. *Sci. Adv.* 2021; 7(2):eabc4587. DOI: 10.1126/sciadv.abc4587.
17. 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.J., 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.
18. Chouikha I., Hinnebusch B.J. Silencing urease: a key evolutionary step that facilitated the adaptation of *Yersinia pestis* to the flea-borne transmission route. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014; 111(52):18709–14. DOI: 10.1073/pnas.1413209111.
19. Sun Y.-C., Jarrett C.O., Bosio C.F., Hinnebusch B.J. Retracing the evolutionary path that led to flea-borne transmission of *Yersinia pestis*. *Cell Host Microbe*. 2014; 15(5):578–86. DOI: 10.1016/j.chom.2014.04.003.20.
20. Harbeck M., Seifert L., Hänsch S., Wagner D.M., Birdsell D., Parise K.L., Wiechmann I., Grube G., Thomas A., Keim P., Zöllner L., Bramanti B., Riehm J.M., Scholz H.C. *Yersinia pestis* DNA from skeletal remains from the 6th century AD reveals insights into Justinianic Plague. *PLoS Pathog.* 2013; 9(5):e1003349. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003349.
21. 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., Grube 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.
22. Feldman M., Harbeck M., Keller M., Spyrou M.A., Rott A., Trautmann B., Scholz H.C., Paffgen B., Peters J., McCormick M., Bos K., Herbig A., Krause J. A high-coverage *Yersinia pestis* genome from a sixth-century Justinianic Plague victim. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(11):2911–23. DOI: 10.1093/molbev/msw170.
23. Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov Y.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov S.T., Dzhaparova A.K., Kuttyrev V.V. *Yersinia pestis* strains of ancient phylogenetic branch O. ANT are widely spread in the high-mountain plague foci of Kyrgyzstan. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.
24. 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., Bazaliskii 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., Shevнина 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., Krادين 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.
25. Seifert L., Wiechmann I., Harbeck M., Thomas A., Grube G., Projahn M., Scholz H.C., Riehm J.M. Genotyping *Yersinia pestis* in historical plague: evidence for long-term persistence of *Y. pestis* in Europe from the 14th to the 17th century. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0145194. DOI: 10.1371/journal.pone.0145194.
26. 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.
27. Хвольсон Д. Несторианские надписи из Семиречья. В кн.: Записки Восточного отделения Императорского Русского Археологического общества. Т. I. 1886. СПб.: Тип. Имп. Академии Наук; 1887. С. 217–21.
28. Пенской В.В., Липич В.В., Реутов Н.Н., Артюк А.В. «Бысть мор зол...»: «Черная смерть» XIV века на Руси. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021; 29(4):1017–24. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-29-4-1017-1024.
29. Spyrou M.A., Tukhbatova R.I., Feldman M., Drath J., Kacki S., Beltrán de Heredia J., Arnold S., Sitdikov 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.
30. Schmid B.V., Büntgen U., Easterday W.R., Ginzler C., Walløe L., Bramanti B., Stenseth N.C. Climate-driven introduction of the Black Death and successive plague reintroductions into Europe. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015; 112(10):3020–5. DOI: 10.1073/pnas.1412887112.35.
31. Namouchi A., Guellil M., Kersten O., Hänsch S., Ottoni C., Schmid B.V., Pacciani E., Quaglia L., Vermunt M., Egil L., Bauer E.L., Derrick M., Jensend A.Ø., Kacki S., Cohn S.K. Jr., Stenseth N.C., Bramanti B. Integrative approach using *Yersinia pestis* genomes to revisit the historical landscape of plague during the Medieval Period. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2018; 115(50):E11790-E11797. DOI: 10.1073/pnas.1812865115.
32. 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.
33. Guellil M., Kersten O., Namouchi A., Luciani S., Marota I., Arcini C.A., Iregren E., Lindemann R.A., Warfvinge G., Bakanidze L., Bitadze L., Rubini M., Zaio P., Zaio M., Neri D., Stenseth N.C., Bramanti B. A genomic and historical synthesis of plague in 18th century Eurasia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020; 117(45):28328–35. DOI: 10.1073/pnas.2009677117.
34. Spyrou M.A., Keller M., Tukhbatova R.I., Scheib C.L., Nelson E.A., Andrades 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., Ki-visild 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.
35. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Атлас природных очагов чумы России и зарубежных государств. Калининград: ПА Полиграфчум; 2022. 348 с.
36. Ефременко В.И., Таран И.Ф., Антоненко А.Д. Черная смерть и ее укротители: (Очерки истории чумы на Кавказе). Ставрополь; 2000.
37. Супотницкий М.В., Супотницкая Н.С. Очерки истории чумы: в 2 кн. М.: Вузовская книга; 2006. 1119 с.
38. Палеев Ф.Н., Оноприенко Г.А., Молочков А.В. Эпидемия чумы XVIII века и развитие здравоохранения в Москве. *Альманах клинической медицины*. 2015; 37:6–9.
39. Morozova I., Kasianov A., Bruskin S., Neukamm J., Molak M., Batieva E., Pudlo A., Rühli F.J., Schuenemann V.J. New ancient Eastern European *Yersinia pestis* genomes illuminate the dispersal of plague in Europe. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2020; 375(1812):20190569. DOI: 10.1098/rstb.2019.0569.
40. Хайдаров Т.Ф. Латинские и арабские источники об эпидемии чумы в Крыму в 1346–1347 гг. *Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Исторические науки»*. 2016; 2(4):128–32.
41. Wheelis M. Biological warfare at the 1346 siege of Caffa. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8(9):971–5. DOI: 10.3201/eid0809.010536.
42. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Кадастр эпидемиологических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 год). Саратов: ООО «Амирит»; 2016. 248 с.

43. Hashemi Shahraki A., Carniel E., Mostafavi E. Plague in Iran: its history and current status. *Epidemiol. Health.* 2016; 38:e2016033. DOI: 10.4178/epih.e2016033.

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

45. Balykova A.N., Kukleva L.M., Naryshkina E.A., Eroshenko G.A., Kutuyev V.V. Five draft genome sequences of historical *Yersinia pestis* strains of phylogroups 2.MED4 and 2.MED1 of the medieval biovar. *Microbiol. Resour. Announc.* 2022; 1(5):e0004422. DOI: 10.1128/mra.00044-22.

References

1. Bos K.I., Kühnert D., Herbig A., Esquivel-Gomez L.R., Andrades Valtueña A., Barquera R., Giffin K., Kumar Lankapalli A., Nelson E.A., Sabin S., Spyrou M.A., Krause J. Paleomicrobiology: diagnosis and evolution of ancient pathogens. *Annu. Rev. Microbiol.* 2019; 73:639–66. DOI: 10.1146/annurev-micro-090817-062436.

2. Rasmussen S., Allentoft M.E., Nielsen K., Orlando L., Sikora M., Sjögren K.-G., Pedersen A.G., Schubert S., Van Dam A., Kapel C.M., Nielsen H.B., Brunak S., Avetisyan P., Epimakhov A., Khalyapin M.V., Gnumi 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.

3. Andrades Valtueña A., Mittnik A., Key F.M., Haak W., Allmæe 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.

4. 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.2018.11.0054.

5. Mordechai L., Eisenberg M., Newfield T.P., Izdebski A., Kay J.E., Poinar H. The Justinianic Plague: An inconsequential pandemic? *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2019; 116(51):25546–54. DOI: 10.1073/pnas.1903797116.

6. Stenseth N.C., Atshabar B.B., Begon M., Belmain S.R., Bertherat E., Carniel E., Gage K.L., Leirs H., Rahalison L. Plague: past, present, and future. *PLoS Med.* 2008; 5(1):e3. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050003.

7. 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(7370):506–10. DOI: 10.1038/nature10549.

8. Andrades Valtueña A., Neumann G.U., Spyrou M.A., Musralina L., Aron F., Beisenov A., Belinskij A.B., Bos K.I., Buzhilova A., Conrad M., Djansugurova L.B., Dobeš M., Ernée M., Fernández-Ejraso J., Frohlich B., Furmanek M., Hafuszko A., Hansen S., Harney E., Hiss A.N., Hübner A., Key F.M., Khussainova E., Kitov E., Kitova A.O., Knipper C., Kühnert D., Lalueza-Fox C., Littleton J., Massy K., Mittnik A., Mujika-Alustiza J.A., Olalde I., Papac L., Pense S., Peška J., Pinhasi R., Reich D., Reinhold S., Stahl R., Ståuble H., Tikhbatova R.I., Vasilyev S., Veselovskaya E., Warinner C., Stockhammer P.W., Haak W., Krause J., Herbig A. Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2022; 119(17):e2116722119. DOI: 10.1073/pnas.2116722119.

9. Eisen R.J., Bearden S.W., Wilder A.P., Monteneri J.A., Antolin M.F., Gage K.L. Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by unblocked fleas as a mechanism explaining rapidly spreading plague epizootics. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006; 103(42):15380–5. DOI: 10.1073/pnas.0606831103.

10. Bland D.M., Miranjara A., Bosio C.F., Calarco J., Hinnebusch B.J. Acquisition of yersinia murine toxin enabled *Yersinia pestis* to expand the range of mammalian hosts that sustain flea-borne plague. *PLoS Pathog.* 2021; 17(10):e1009995. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009995.

11. Slavin P., Sebbane F. Emergence and spread of ancestral *Yersinia pestis* in Late-Neolithic and Bronze-Age Eurasia, ca. 5,000 to 2,500 y B.P. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2022; 119(21):e2204044119.

12. Dai R., Wei B., Xiong H., Yang X., Peng Y., He J., Jin J., Wang Y., Zha X., Zhang Q., Liang Y., Zhang Q., Xu J., Wang Z., Li W. Human plague associated with Tibetan sheep originates in marmots. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(8):e0006635. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006635.

13. Susat J., Lübke H., Immel A., Brinker U., Macãne A., Meadows J., Steer B., Tholey A., Zagorska I., Gerhards G., Schmölcke U., Kalniņš M., Franke A., PETERSONE-GORDINA E., Teßman B., Törv M., Schreiber S., Andree C., Bērziņš V., Nebel A., Krause-Kyora B. A 5,000-year-old hunter-gatherer already plagued by *Yersinia pestis*. *Cell Rep.* 2021; 35(13):109278. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109278.

14. Yu H., Spyrou M.A., Karapetian M., Shnaider S., Radzevičiūtė R., Nägele K., Neumann G.U., Pense S., Zech J., Lucas M., LeRoux P., Roberts P., Pavlenok G., Buzhilova A., Posth C., Jeong C., Krause J. Paleolithic to Bronze Age Siberians reveal connections with first Americans and across Eurasia. *Cell.* 2020; 181(6):1232–1245.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.037.

15. Zimble D.L., Schroeder J.A., Eddy J.L., Latham W.W. Early emergence of *Yersinia pestis* as a severe respiratory pathogen. *Nat. Commun.* 2015; 6:7487. DOI: 10.1038/ncomms8487.

16. Kılınc G.M., Kashuba N., Koptekin D., Bergfeldt N., Dönertaş H.M., Rodriguez-Varela R., Shergin D., Ivanov G., Kichigin D., Pestereva K., Volkov D., Mandryka P., Kharinskii A., Tishkin A., Ineshin E., Kovychev E., Stepanov A., Dalén L., Günther T., Kirdök E., Jakobsson M., Somel M., Krzewińska M., Storå J., Götherström A. Human population dynamics and *Yersinia pestis* in ancient northeast Asia. *Sci. Adv.* 2021; 7(2):eabc4587. DOI: 10.1126/sciadv.abc4587.

17. Spyrou M.A., Tikhbatova 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.

18. Chouikha I., Hinnebusch B.J. Silencing urease: a key evolutionary step that facilitated the adaptation of *Yersinia pestis* to the flea-borne transmission route. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014; 111(52):18709–14. DOI: 10.1073/pnas.1413209111.

19. Sun Y.-C., Jarrett C.O., Bosio C.F., Hinnebusch B.J. Retracing the evolutionary path that led to flea-borne transmission of *Yersinia pestis*. *Cell Host Microbe.* 2014; 15(5):578–86. DOI: 10.1016/j.chom.2014.04.003.20.

20. Harbeck M., Seifert L., Hänsch S., Wagner D.M., Birdsell D., Parise K.L., Wiechmann I., Grupe G., Thomas A., Keim P., Zöllner L., Bramanti B., Riehm J.M., Scholz H.C. *Yersinia pestis* DNA from skeletal remains from the 6(th) century AD reveals insights into Justinianic Plague. *PLoS Pathog.* 2013; 9(5):e1003349. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003349.

21. 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.

22. Feldman M., Harbeck M., Keller M., Spyrou M.A., Rott A., Trautmann B., Scholz H.C., Paffgen B., Peters J., McCormick M., Bos K., Herbig A., Krause J. A high-coverage *Yersinia pestis* genome from a sixth-century Justinianic Plague victim. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(11):2911–23. DOI: 10.1093/molbev/msw170.

23. Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov Y.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov S.T., Dzhaparova 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.

24. Damgaard P.B., Marchi N., Rasmussen S., Peyrot M., Renaud G., Korneliusson 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., Štolcová T., Taravella A.M., Tashbaeva K., Tkachev A., Tulegenov T., Voyakin D., Yepiskoposyan L., Undrakhbold S., Varfolomeev V., Weber A., Wilson Sayres M.A., Krادين 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.

25. Seifert L., Wiechmann I., Harbeck M., Thomas A., Grupe G., Projahn M., Scholz H.C., Riehm J.M. Genotyping *Yersinia pestis* in historical plague: evidence for long-term persistence of *Y. pestis* in Europe from the 14th to the 17th century. *PLoS One.* 2016; 11(1):e0145194. DOI: 10.1371/journal.pone.0145194.

26. 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.
27. Khvol'son D. Nestorian inscriptions from Semirechye. In: [Notes of the Eastern Branch of the Imperial Russian Archaeological Society]. Vol. I. 1886. St. Petersburg: Publishing House of the Imperial Academy of Sciences; 1887. P. 217–21.
28. Penskoj V.V., Lipich V.V., Reutov N.N., Artyukh A.V. "Be the pestilence...": "Black Death" of the XIV century in Rus. *Problemy Sotsial'noy Gigiyeny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny [Problems of Social Hygiene, Public Health and the History of Medicine]*. 2021; 29(4):1017–24. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-29-4-1017-1024.
29. Spyrou M.A., Tukhbatova R.I., Feldman M., Drath J., Kacki S., Beltrán de Heredia J., Arnold S., Sitdikov 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.
30. Schmid B.V., Büntgen U., Easterday W.R., Ginzler C., Walløe L., Bramanti B., Stenseth N.C. Climate-driven introduction of the Black Death and successive plague reintroductions into Europe. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015; 112(10):3020–5. DOI: 10.1073/pnas.1412887112.35.
31. Namouchi A., Guellil M., Kersten O., Hänsch S., Ottoni C., Schmid B.V., Pacciani E., Quaglia L., Vermunt M., Egil L., Bauer E.L., Derrick M., Jensend A.Ø., Kacki S., Cohn S.K. Jr, Stenseth N.C., Bramanti B. Integrative approach using *Yersinia pestis* genomes to revisit the historical landscape of plague during the Medieval Period. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2018; 115(50):E11790–E11797. DOI: 10.1073/pnas.1812865115.
32. 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.
33. Guellil M., Kersten O., Namouchi A., Luciani S., Marota I., Arcini C.A., Iregren E., Lindemann R.A., Warfvinge G., Bakanidze L., Bitadze L., Rubini M., Zaió P., Zaió M., Neri D., Stenseth N.C., Bramanti B. A genomic and historical synthesis of plague in 18th century Eurasia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020; 117(45):28328–35. DOI: 10.1073/pnas.2009677117.
34. Spyrou M.A., Keller M., Tukhbatova R.I., Scheib C.L., Nelson E.A., Andrades 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., Ki-visild T., Castex D., Löscher 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.
35. Popova A.Yu., Kutuyev V.V., editors. [Atlas of Natural Foci of Plague in Russia and Foreign Countries]. Kaliningrad: "Poligrafych"; 2022. 348 p.
36. Efremenko V.I., Taran I.F., Antonenko A.D. [Black Death and Its Tamers: (Essays on the history of plague in the Caucasus)]. Stavropol; 2000.
37. Supotnitsky M.V., Supotnitskaya N.S. [Essays on the History of Plague: in 2 books]. M.: "University book"; 2006. 1119 p.
38. Paleev F.N., Onoprienko G.A., Molochkov A.V. [Plague epidemic of the 18th century and the development of health care in Moscow]. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*. 2015; (37):6–9.
39. Morozova I., Kasianov A., Bruskin S., Neukamm J., Molak M., Batiyeva E., Pudlo A., Rühli F.J., Schuenemann V.J. New ancient Eastern European *Yersinia pestis* genomes illuminate the dispersal of plague in Europe. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2020; 375(1812):20190569. DOI: 10.1098/rstb.2019.0569.
40. Khaidarov T.F. [Latin and Arabic sources on the plague epidemic in the Crimea in 1346–1347]. *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. Historical Sciences Series*. 2016; 2(4):128–32.
41. Wheelis M. Biological warfare at the 1346 siege of Caffa. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8(9):971–5. DOI: 10.3201/eid0809.010536.
42. Popova A.Yu., Kutuyev V.V., editors. [Cadastre of Epidemiological and Epizootic Manifestations of Plague in the Territory of the Russian Federation and Former Soviet Union (1876–2016)]. Saratov: "Amirit" LLC; 2016. 248 p.
43. Hashemi Shahraki A., Carniel E., Mostafavi E. Plague in Iran: its history and current status. *Epidemiol. Health*. 2016; 38:e2016033. DOI: 10.4178/epih.e2016033.
44. Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'khova Z.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Chervyakova N.S., Naryshkina E.A., Kutuyev V.V. Evolution and circulation of *Yersinia pestis* in the Northern Caspian and Northern Aral Sea regions in the 20th–21st centuries. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0244615. DOI: 10.1371/journal.pone.0244615.
45. Balykova A.N., Kukleva L.M., Naryshkina E.A., Eroshenko G.A., Kutuyev V.V. Five draft genome sequences of historical *Yersinia pestis* strains of phylogroups 2.MED4 and 2.MED1 of the medieval biovar. *Microbiol. Resour. Announc.* 2022; 1(5):e0004422. DOI: 10.1128/mra.00044-22.

Authors:

Eroshenko G.A., Kutuyev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Batiyeva E.F. Azov Historical-Archaeological and Paleontological Museum-Reserve named after A.A. Gorbenko. 38/40, Moskovskaya St., Azov, Rostov region, 346780, Russian Federation. E-mail: azovmuzey-reserve@mail.ru.

Об авторах:

Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Батиёва Е.Ф. Азовский историко-археологический и палеонтологический музей-заповедник имени А.А. Горбенко. Российская Федерация, 346780, Азов, Ростовская область, ул. Московская, 38/40. E-mail: azovmuzey-reserve@mail.ru.