

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-95-100

УДК 616.932(54)

В.П. Сергиев¹, В.В. Кутырев²**Холера и гибель древнейшей Индской цивилизации**¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;²ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

Представлена гипотеза о том, что наиболее вероятной причиной гибели древнейшей мировой Индской (Хараппской) цивилизации стали эпидемии азиатской холеры. Дана краткая характеристика Индской цивилизации, существовавшей на протяжении двух тысячелетий (3300–1300 гг. до н.э.). Показано, что ранее описанные причины упадка успешной Индской цивилизации (изменение климата, обмеление Инда и сокращение паводков, катастрофические паводки, засуха, экономический кризис и т.д.) не дают непротиворечивого и исчерпывающего объяснения причин ее гибели. Между тем природные условия и особенности земледелия Индской цивилизации (ежегодные наводнения, затрагивающие не только поля, но и системы канализации) создавали идеальные условия для распространения холеры с водным путем передачи возбудителя. Обсуждается вопрос эволюции возбудителя азиатской холеры. Кратко рассмотрены результаты исследования палеогеномики этого патогена и их значение для реконструкции эволюционных событий. Описаны этапы эволюции *Vibrio cholerae* классического биовара и рассмотрены возможные механизмы сохранения возбудителя в межэпидемический период. Показано, что помимо холеры в истории человечества известны и другие катастрофические, разрушительные эпидемии.

Ключевые слова: Индская цивилизация, *Vibrio cholerae* классического биовара, эпидемии азиатской холеры.

Корреспондирующий автор: Кутырев Владимир Викторович, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Сергиев В.П., Кутырев В.В. Холера и гибель древнейшей Индской цивилизации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:95–100.
DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-95-100
Поступила 16.05.2023. Принята к публ. 13.06.2023.

V.P. Sergiev¹, V.V. Kutyrev²**Cholera and the Death of the Ancient Indus Civilization**¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;²Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

Abstract. The paper presents a hypothesis that the most probable cause of death of the ancient world Indus (Harappa) civilization was the epidemic of Asiatic cholera. A brief description of the Indus civilization that existed for two millennia (3300–1300 BC) is given. It is shown that the previously described factors for the decline of the thriving Indus civilization (climate change, shallowing of the Indus river and reduction in floods, catastrophic floods, drought, economic crisis, etc.) do not provide a consistent and comprehensive explanation of the causes of its death. Meanwhile, the natural environment and peculiarities of agriculture of the Indus civilization (annual floods affecting not only fields, but also sewage systems) created ideal conditions for the spread of water-borne cholera. The evolution of the Asiatic cholera agent is discussed. The results of paleogenomics study of this pathogen and their significance for the reconstruction of evolutionary events are briefly reviewed. The stages of evolution of *Vibrio cholerae* of the classical biovar are described, and possible mechanisms for the preservation of the pathogen during inter-epidemic period are considered. It is demonstrated that aside from cholera, other catastrophic, destructive epidemics are recorded in the history of mankind.

Key words: Indus civilization, *Vibrio cholerae* of the classical biovar, Asiatic cholera epidemics.

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

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

Acknowledgements: The authors are grateful to the staff of the Microbiology Department of the FSSI Russian Research Institute “Microbe” of the Rospotrebnadzor: N.I. Smirnova, Doctor of Biological Sciences, Professor, for discussion of the work and Yu.V. Lozovsky, Candidate of Medical Sciences, for technical assistance.

Corresponding author: Vladimir V. Kutyrev, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Sergiev V.P., Kutyrev V.V. Cholera and the Death of the Ancient Indus Civilization. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2023; 2:95–100. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-95-100
Received 16.05.2023. Accepted 13.06.2023.

Sergiev V.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1163-8419>

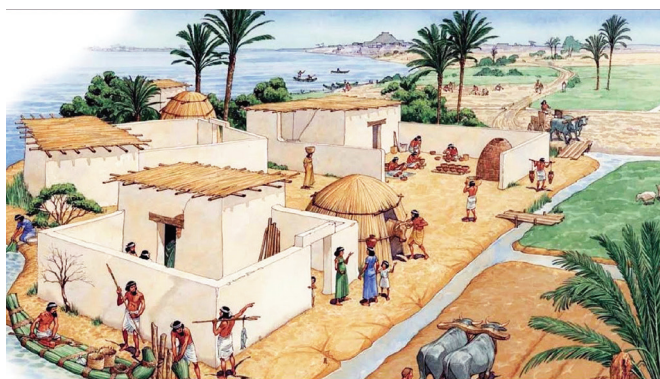
Kutyrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Индская (Хараппская) цивилизация развивалась в долине реки Инд во временном отрезке 3300–1300 гг. до н.э. Некоторые новые археологические данные, изотопное и оптически стимулированное лю-

минесцентное датирование отодвигают начало формирования Индской цивилизации на восьмое тысячелетие до н.э., что делает ее древнейшей на земле. Эта цивилизация опережала по своему развитию

Древний Египет и Месопотамию [1]. Иногда эту цивилизацию называют Хараппской, по названию ее крупнейшего города.

Индская цивилизация характеризуется использованием таких растительных культур, как пшеница, ячмень, рис, просо, хлопок, а также известна одомашниванием быков. Постепенно из общин строятся города со стенами, которые защищали скорее от паводков, а не от врагов. Люди строили очень крупные по древним меркам города из-за обильных дождей. В городах они переживали период наводнений, по окончании которого расходились и жили за пределами стен, занимаясь земледелием. Вследствие большого количества осадков сельскохозяйственные угодья были высокоурожайными, что стимулировало рост городов (рис. 1, а) [2].



а



b

Рис. 1. Индская цивилизация:

а – занятия жителей Индской цивилизации

(<https://www.ancienthistorylists.com/mesopotamia-history/fascinating-facts-ancient-mesopotamia/>);

б – города Индской цивилизации

(<https://www.harappa.com/slideshows/walk-through-lothal>)

Fig. 1. Indus civilization:

а – occupations of the people of the Indus civilization

(<https://www.ancienthistorylists.com/mesopotamia-history/fascinating-facts-ancient-mesopotamia/>);

б – the cities of the Indus civilization

(<https://www.harappa.com/slideshows/walk-through-lothal>)

В период своего расцвета (2200–1900 гг. до н.э.) эта цивилизация занимала территории современных Афганистана, Пакистана (включая Белуджистан) и северо-запада Индии. Таким образом, ее границы простирались от Белуджистана и берегов Аравийского моря на западе до штата Гуджарат и Гималаев на востоке. Зрелая Хараппская цивилизация (2600–1900 гг. до н.э.) занимала самую большую территорию в мире, даже если объединить площади остальных существующих цивилизаций на тот момент. Численность жителей в крупных городах Индской цивилизации (Хараппа, Мохенджо-Даро, Ганверивала, Дхолавира, Калибанган) превышала 200 тыс. человек, что очень много для бронзового века [1].

Общее число людей в этом государстве превышало 5 млн человек, что тогда составляло примерно 10 % мирового населения. Торговые связи цивилизации Инда были достаточно обширны: торговля велась с Месопотамией, Западной Индией, Аравийским полуостровом, даже на Крите и в Древнем Египте найдены артефакты хараппцев [3].

Планировка городов достигла высокого уровня: выверенные пропорции домов, выстроенных из обожженного кирпича одинакового размера, продуманные здания общественного назначения (амбары, верфи). Все города строились по единому принципу. О наличии централизованной власти говорит единый стандарт изготовления различных вещей: от практически одинаковой посуды до выверенных кирпичей и печатей (рис. 1, б).

Одно из самых удивительных изобретений Хараппской цивилизации – сложная система водоснабжения и канализации, благодаря которой в каждом доме имелись купальни и туалеты с системой смыва. Была создана система управления водными ресурсами посредством водохранилищ. Водоснабжение городов осуществлялось с помощью открытых каналов (арыков) и колодцев, а сточные воды уходили через подземные стоки, выстроенные из кирпича. Канализационной системе настолько высокого инженерного уровня не было равных еще долгое время. Более того, в некоторых районах современных Индии и Пакистана канализационное обустройство намного хуже, чем у Хараппской цивилизации [1].

Около 1900 г. до н.э. начали появляться признаки постепенного упадка, и примерно к 1700 г. до н.э. люди покинули большинство городов Индской культуры. Между 1700–1000 гг. до н.э. основная часть поселений поздней Индской (Хараппской) культуры, даже сельских, были полностью заброшены [4]. Традиционная археология и историческая наука выдвигают несколько версий, призванных объяснить упадок успешной цивилизации, существовавшей на протяжении нескольких тысячелетий. Среди причин указывались изменение климата, обмеление Инда и сокращение паводков, катастрофические паводки, приводившие к покрытию речным илом сельскохозяйственных земель.

зайственных угодий, засуха из-за отклонения муссонных дождей, засоленность почвы и даже подъем равнинных территорий из-за разрушительных землетрясений, завоевание варварами, экономический кризис вследствие сокращения торговли. Как признают все исследователи, ни одно из этих объяснений или гипотез не дает непротиворечивого и исчерпывающего объяснения причин гибели Индской цивилизации [1–3].

Удивительно, что никто из исследователей даже не рассматривает эпидемическое распространение инфекций среди вероятных причин падения Хараппской цивилизации. Хотя даже беглый взгляд эпидемиолога на большое число крупных издавна заброшенных и поглощенных джунглями городов Индии невольно наводит на мысль о «буйстве инфекций» в этой тропической стране. На основании изучения скелетов на раскопанных кладбищах хараппцев доказано наличие костных изменений, типичных для туберкулеза и лепры [2]. О присутствии в древней Индской цивилизации других инфекций достоверно неизвестно.

Земледелие Индской цивилизации зависело от паводков, увлажнявших поля. Во время ежегодных наводнений заливались не только поля, но и системы канализации. В результате создавались условия, когда содержимое канализации могло смешиваться с водой поверхностных снабжающих население водой каналов (арыков) и попадать в колодцы, края которых в древних хараппских городах лишь незначительно возвышались над поверхностью земли [5]. В дополнение к этому дренажные (канализационные) каналы, выложенные кирпичом, располагались неглубоко под землей, что делало возможным их частое переполнение и разлив нечистот по поверхности земли [6]. Все это создавало идеальные условия для распространения инфекций с водным путем передачи возбудителя.

Холера относится к древним болезням. В литературных источниках примерно 802 г. н.э. найдено такое описание холеры: «Все сосуды выделяют жидкость так интенсивно, что тело становится пустым...» (цит. по [7]). До сих пор считалось, что «родинкой» классической, или азиатской, холеры является Индия [8, 9]. Из шести холерных пандемий XIX в. только пятая началась в Египте. Все остальные начались в Индии [10]. Природные условия в древнейшем очаге холеры в Индии (в пределах дельт двух крупных рек – Ганга и Брахмапутры), характеризующиеся тропическим климатом, высокой плотностью населения и интенсивным фекальным загрязнением водоемов, служили основными факторами, обеспечивающими эндемичность холеры в течение столетий. И только с развитием транспортных сообщений холера начала распространяться по обитаемым континентам земного шара [11].

Возбудителем азиатской холеры является *Vibrio cholerae* серогруппы O1 классического биотипа. К настоящему времени геном возбудителя холеры

полностью секвенирован. Стало известно, что развитие основных этапов инфекционного процесса при холере (размножение вибрионов на поверхности эпителия тонкого кишечника и секреция холерного энтеротоксина, вызывающего развитие диареи) обусловлено ключевыми факторами патогенности, которые кодируют гены, расположенные на двух мобильных элементах – острове патогенности VPI-1 (*tcp*) и нитчатом фаге CTXφ (*ctxAB*) [12].

Где и как возник классический холерный вибрион, неизвестно. Наиболее достоверные сведения об этом могло бы дать непосредственное изучение ДНК древних популяций возбудителя, поскольку изучение микробной ДНК из палеонтологических или археологических образцов позволяет реконструировать эволюционные события, приводящие к формированию у них эпидемического потенциала. Одним из объектов успешных исследований палеогеномики и палеоэпидемиологии патогенных бактерий является возбудитель чумы, ДНК которого способна длительное время сохраняться в зубной эмали или костных останках. Так, на основе анализа древней ДНК, было построено филогенетическое дерево, отражающее эволюцию *Yersinia pestis* в древности и Средневековье, а также вскрыт процесс формирования у патогена механизма передачи [13]. Однако палеогеномика возбудителя холеры имеет сравнительно короткую историю, связанную с трудностями сохранения древних образцов с ДНК этого кишечного патогена [14, 15]. Наиболее интересные сведения были получены при анализе секвенированного генома *V. cholerae* из сохранившегося кишечника человека, умершего во время вспышки холеры в период второй пандемии в Филадельфии (США) в 1849 г. Сравнение с геномом референсного штамма холерного вибриона классического биовара O395 показало, что этот древний штамм имеет значительное сходство (95–97 %) с современным штаммом и содержит участки ДНК, являющиеся важнейшими для реализации патогенного потенциала, – нитчатые профаги CTXφ и острова патогенности VPI-1 и VPI-2 [14]. Тем не менее, несмотря на отсутствие данных о геномах более древних штаммов, результаты генотипирования и мультилокусного секвенирования позволяют считать, что эволюционным предшественником возбудителя стали свободноживущие нетоксигенные холерные вибрионы, обитающие в водной среде. Первый этап формирования связан с приобретением ими острова патогенности VPI-1 с генами токсин-корегулируемых пилей (*tcp*) от неизвестного донора в результате горизонтального переноса генов. Это событие обеспечило переход вибрионов от обитания в водной среде к способности существовать в организме человека, заселяя тонкий кишечник с помощью токсин-корегулируемых пилей. Следующий основной этап эволюции – получение вибрионами с VPI-1 при горизонтальном переносе второго мобильного элемента – нитчатого фага CTXφ, несущего гены холерного токсина [16–18].

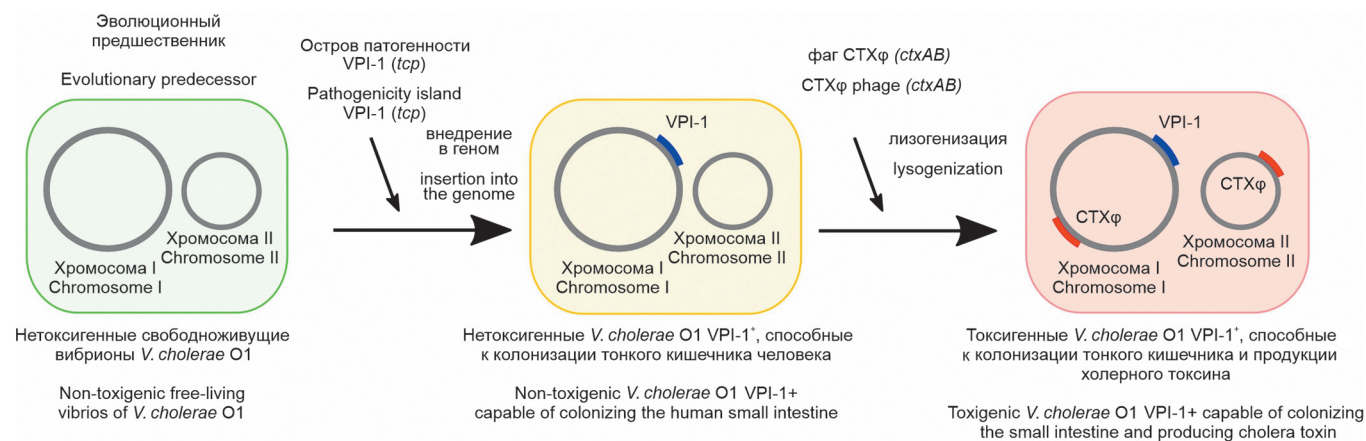


Рис. 2. Схема эволюции возбудителя азиатской холеры

Fig. 2. Scheme of the Asiatic cholera agent evolution

Это событие привело к появлению и реализации вирулентных свойств холерных вибрионов, поскольку гены *ctxAB*, входящие в его состав, кодируют биосинтез холерного токсина, который, проникнув внутрь эпителиальной клетки, вызывает развитие выраженной диареи – основного клинического симптома этой инфекции (рис. 2). Такие события обеспечили в конечном итоге выработку фекально-орального механизма передачи возбудителя. Высокий уровень вирулентности возбудителя азиатской холеры и отсутствие лечения привели к гибели миллионов людей не менее чем за тысячелетний период существования этой болезни. В ряде стран «смертность превышала возможности хоронить мертвых» [7].

Рассматривая природные условия Индской цивилизации, можно с большой вероятностью предположить, что именно там сложились условия для формирования возбудителя классической азиатской холеры в процессе эволюции.

Вне связи с закатом Хараппской цивилизации W.B. Greenough сообщает, что заболевания, неотличимые от холеры, были описаны в Индии еще во II–III тысячелетиях до н.э. Об этом свидетельствуют ведические источники на санскрите [19].

Таким образом, наиболее вероятно, что именно эпидемии холеры привели к закату процветающей Индской цивилизации во II тысячелетии до н.э. Археологически доказано, что закат древней цивилизации в долине Инда продолжался достаточно долго, но гибель каждого конкретного города происходила очень быстро. Это полностью укладывается в характер развития холерной эпидемии.

Водные эпидемии холеры имеют взрывной характер и оставляют после себя большую долю умерших среди пораженного населения спустя несколько дней после появления первых заболевших [10]. Обращает на себя внимание тот факт, что вначале приходили в упадок кладбища, что можно связать с повышенной смертностью могильщиков во время эпидемии холеры [2].

Холерные эпидемии в прошлом всегда сопровождались большим числом умерших. За 13 лет

(1880–1892 гг.) в Индии от холеры погибло около 4,5 млн человек. За XIX в. в России, которая тогда страдала от холеры больше европейских стран, умерло не менее 2 млн. В 1831 г. в России холерой была поражена 51 область, там заболел 466451 человек и умерло 197069. Такие огромные цифры делают холеру болезнью, появление которой необходимо считать величайшим бедствием [10].

Поразив азиатский город, холера в нем становилась эндемичной за счет длительного сохранения возбудителя в системах водоснабжения и канализации древнего города. Вместе с тем в эндемичных по холере странах сезонные эпидемические подъемы заболеваний прерываются межэпидемическим периодом, связанным с изменением климатических условий, после окончания которого на данной территории вновь появляется эта инфекция. В рамках современных представлений о жизненном цикле *V. cholerae* можно говорить о существовании нескольких механизмов сохранения возбудителя в воде поверхностных водоемов, которые считаются его природным резервуаром. Одно из них – переход в некультивируемое состояние с сохранением патогенного потенциала, из которого при определенных благоприятных условиях внешней среды покоящиеся формы вибрионов способны к реверсии в вегетативную вирулентную форму [20]. Другая основная стратегия выживания в окружающей среде – это образование биопленок, которые состоят из живых и покоящихся клеток, заключенных в экзополисахаридный матрикс, обеспечивающий устойчивость бактерий к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды [21]. Однако в настоящее время подвергается сомнению возможность сохранения эпидемически опасных клонов в водной среде как в некультивируемом состоянии, так и в составе биопленок на других неэндемичных по холере территориях (включая и Россию) из-за отсутствия благоприятных условий в связи с более холодным климатом.

Тем не менее пораженный холерой древний город становился в представлении людей «смертельно опасным местом». Среди жителей неизбежно возни-

кали паника и желание убежать из города, чтобы избежать смерти «от божьей кары» [19]. Даже в XX в. возникновение холеры Эль-Тор на первых этапах седьмой пандемии часто вызывало паническую экономическую блокаду пораженных стран.

Эпидемии холеры не могли одновременно поражать все города Индской цивилизации (обнаружено более 1000 городов), располагавшиеся на огромной территории севера Индостана. Поэтому определяемый неоднократно последовательными холерными эпидемиями закат Хараппской цивилизации продолжался несколько веков – с 1900 до 1000 г. до н.э.

Встает закономерный вопрос, почему другие древние городские цивилизации не постигла подобная участь? Данные археологии свидетельствуют, что другие древние цивилизации не имели столь благоприятных условий для развития масштабных водных эпидемий. Сточная канализация отсутствовала в Древнем Египте и имела крайне ограниченное развитие в Месопотамии [5]. Водопровод Древнего Рима был относительно безопасным, т.к. питался из горных источников по акведукам [19].

Помимо холеры в истории известны и другие катастрофические последствия разрушительных эпидемий прошлого. Например, появление в I в. н.э. тропической малярии в Северном Средиземноморье привело к запустению поселений южной части Апеннинского полуострова, которые до этого успешно развивались на протяжении тысячи лет. Из-за малярии эти районы Италии оставались покинутыми и заброшенными до начала XX в. Именно тропическая малярия с момента проникновения на Европейский континент в начале новой эры явилась причиной быстрого упадка древнегреческой цивилизации [22].

Известный эпидемиолог Н. Zinsser так образно характеризовал роль эпидемий в истории человечества: «Мечи, копья, стрелы, автоматы и даже взрывчатка оказали заметно меньшее влияние на судьбы наций, чем тифозная вошь, чумная блоха и комар – переносчик желтой лихорадки. Цивилизации отступали перед возбудителем малярии и армии рассыпались под натиском холерного вибриона или дизентерийных и брюшнотифозных микробов. Огромные пространства стали безжизненными из-за трипаносом, которые путешествовали на крыльях мухи це-це, и поколения лишал жизненных сил обольстительный сифилис. Войны, завоевания и множество других обстоятельств, сопровождавших то, что зовется цивилизацией, только служили подмостками для более сильных исполнителей человеческой трагедии» [23].

Поэтому был совершенно прав академик РАМН М.И. Перельман, когда утверждал, что «мы находимся в состоянии биологической войны, но не между группами людей, а между людьми и микробами». Поэтому, как говорил незаслуженно замалчиваемый великий отечественный эпидемиолог В.А. Башенин, «вопрос о том, где гнездится инфекция, на каких путях подстерегает нас инфекционный агент, является

основным вопросом происхождения инфекций и вытекающих отсюда мероприятий по борьбе и профилактике инфекционных болезней» [7].

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

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

Авторы признательны сотрудникам отдела микробиологии ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора доктору биологических наук, профессору Н.И. Смирновой за обсуждение работы и кандидату медицинских наук Ю.В. Лозовскому за техническую помощь.

Список литературы

1. Sarkar A., Mukherjee A.D., Bera M.K., Das B., Juyal N., Morthekai P., Deshpande R.D., Shinde V.S., Rao L.S. Oxygen isotope in archeological bioapatites from India: Implication to climate change and decline of bronze age Harappan civilization. *Sci. Rep.* 2016; 6:26555. DOI: 10.1038/srep26555.
2. Schug G.R., Blevins K.E., Cox B., Gray K., Mushrif-Tripathy V. Infection, disease, and biosocial processes at the end of the Indus Civilization. *PLoS One.* 2013; 8(12):e84814. DOI: 10.1371/journal.pone.0084814
3. Raikes R.L. The end of the ancient cities of the Indus. *Am. Anthropol.* 1964; 66(2):284–99. DOI: 10.1525/aa.1964.66.2.02a00040.
4. Ghosh A. Deurbanization of the Harappan civilization. In: Possehl G.L., editor. *Harappan Civilization*. Warmister, UK: Aris and Philips; 1982. P. 321–3.
5. Mackey E. Architecture and masonry. In: Marshall J., editor. *Mohenjo-Daro and the Indus Civilization*. London: Probsthain; 1931. P. 262–86.
6. Wheeler M. *The Indus Civilization*. Cambridge: Cambridge University Press; 1968.
7. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Waldor M.K. Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1997; 18(4):241–8. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1997.tb01052.x.
8. Башенин В.А. Курс общей эпидемиологии. М.-Л.; 1938. 428 с.
9. Pollitzer R. Cholera. Geneva: WHO; 1959. P. 168.
10. Златогоров С.И. Холера (*Cholera asiatica*). В кн.: Kraus Fr., Brusht Th. Инфекционные болезни. Т. 1. Вып. 2. Петроград: Практическая медицина (В.С. Эттингер); 1916. С. 142–73.
11. Марамович А.С., Урбанович Л.Я., Миронова Л.В., Куликалова Е.С. Эволюция эпидемиологии холеры. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2006; 6:63–71.
12. Faruque S.M., Mekalanos J.J. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Virulence*. 2012; 3(7):556–65. DOI: 10.4161/viru.22351.
13. 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-Erao J., Fröhlich 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., Mitnik 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.
14. Devault A.M., Golding G.B., Wagelchner N., Enk J.M., Kuch M., Tien J.H., Shi M., Fisman D.N., Dhody A.N., Forrest S., Bos K.I., Earn D.J.D., Holmes E.C., Poinar H.N. Second-pandemic strain of *Vibrio cholerae* from the Philadelphia cholera outbreak of 1849. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(4):334–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1308663.
15. Ramirez D.A., Saka H.A., Nore R. Detection of *Vibrio cholerae* aDNA in human burials from the fifth cholera pandemic in Argentina (1886–1887 AD). *Int. J. Paleopathol.* 2021; 32:74–9. DOI: 10.1016/j.ijpp.2020.12.004.
16. Kim E.J., Lee C.H., Nair G.B., Kim D.W. Whole-genome sequence comparisons reveal the evolution of *Vibrio*

cholerae O1. *Trends Microbiol.* 2015; 3(8):479–89. DOI: 10.1016/j.tim.2015.03.010.

17. Смирнова Н.И., Кутырев В.В. Эволюция генома возбудителя холеры. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2004; 4:3–13.

18. Романова Ю.М., Ильина Е.С., Гинцбург А.Л. Мобильные генетические элементы и их роль в эволюции патогенных бактерий. *Вестник РАМН.* 2001; 11:15–20.

19. Eward P.W. *Evolution of Infectious Disease.* New York: Oxford University Press; 1994. P. 298.

20. Pradhan S., Mallick S.K., Chowdhury R. *Vibrio cholerae* classical biotype is converted to the viable non-culturable state when cultured with the El Tor biotype. *PLoS One.* 2013; 8(1):e53504. DOI: 10.1371/journal.pone.0053504.

21. Silva A.J., Benitez J.A. *Vibrio cholerae* biofilms and cholera pathogenesis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(2):e0004330. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004330.

22. Coluzzi M. The clay feet of the malaria giant and its African roots: hypothesis and interferences about origin, spread and control of *Plasmodium falciparum*. *Parassitologia.* 1999; 41:277–83.

23. Zinsser H. *Rats, Lice and History.* Boston: Little, Brown and Co; 1963. 301 p.

References

1. Sarkar A., Mukherjee A.D., Bera M.K., Das B., Juyal N., Morthekai P., Deshpande R.D., Shinde V.S., Rao L.S. Oxygen isotope in archeological bioapatites from India: Implication to climate change and decline of bronze age Harappan civilization. *Sci. Rep.* 2016; 6:26555. DOI: 10.1038/srep26555.

2. Schug G.R., Blevins K.E., Cox B., Gray K., Mushrif-Tripathy V. Infection, disease, and biosocial processes at the end of the Indus Civilization. *PLoS One.* 2013; 8(12):e84814. DOI: 10.1371/journal.pone.0084814.

3. Raikes R.L. The end of the ancient cities of the Indus. *Am. Anthropol.* 1964; 66(2):284–99. DOI: 10.1525/aa.1964.66.2.02a00040.

4. Ghosh A. Deurbanization of the Harappan civilization. In: Possehl G.L., editor. *Harappan Civilization.* Warmister, UK: Aris and Philips; 1982. P. 321–3.

5. Mackey E. Architecture and masonry. In: Marshall J., editor. *Mohenjo-Daro and the Indus Civilization.* London: Probsthain; 1931. P. 262–86.

6. Wheeler M. *The Indus Civilization.* Cambridge: Cambridge University Press; 1968.

7. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Waldor M.K. Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1997; 18(4):241–8. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1997.tb01052.x.

8. Bashenin V.A. [The Course in the General Epidemiology]. Moscow-Leningrad; 1938. 428 p.

9. Pollitzer R. *Cholera.* Geneva: WHO; 1959. P. 168.

10. Zlatogorov S.I. [Cholera (*Cholera asiatica*)]. In: [Kraus Fr., Brusch Th., editors. *Infectious Diseases.* Vol. 1, Issue 2. Petrograd: "Practical Medicine"; 1916. P. 142–73].

11. Maramovich A.S., Urbanovich L.Ya., Mironova L.V., Kulikalova E.S. [Evolution of the epidemiology of cholera]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology].* 2006; (6):63–71.

12. Faruque S.M., Mekalanos J.J. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Virulence.* 2012; 3(7):556–65. DOI: 10.4161/viru.22351.

13. 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-Eraño 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.

14. Devault A.M., Golding G.B., Waglechner N., Enk J.M., Kuch M., Tien J.H., Shi M., Fisman D.N., Dhody A.N., Forrest S., Bos K.I., Earn D.J.D., Holmes E.C., Poinar H.N. Second-pandemic strain of *Vibrio cholerae* from the Philadelphia cholera outbreak of 1849. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(4):334–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1308663.

15. Ramirez D.A., Saka H.A., Nores R. Detection of *Vibrio cholerae* aDNA in human burials from the fifth cholera pandemic in Argentina (1886–1887 AD). *Int. J. Paleopathol.* 2021; 32:74–9. DOI: 10.1016/j.ijpp.2020.12.004.

16. Kim E.J., Lee C.H., Nair G.B., Kim D.W. Whole-genome sequence comparisons reveal the evolution of *Vibrio cholerae* O1. *Trends Microbiol.* 2015; 3(8):479–89. DOI: 10.1016/j.tim.2015.03.010.

17. Smirnova N.I., Kutyrev V.V. [Evolution of the cholera agent genome]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology].* 2004; (4):3–13.

18. Romanova Yu.M., Il'ina E.S., Gintsburg A.L. [Mobile genetic elements and their role in the evolution of pathogenic bacteria]. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskih Nauk [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences].* 2001; (11):15–20.

19. Eward P.W. *Evolution of Infectious Disease.* New York: Oxford University Press; 1994. P. 298.

20. Pradhan S., Mallick S.K., Chowdhury R. *Vibrio cholerae* classical biotype is converted to the viable non-culturable state when cultured with the El Tor biotype. *PLoS One.* 2013; 8(1):e53504. DOI: 10.1371/journal.pone.0053504.

21. Silva A.J., Benitez J.A. *Vibrio cholerae* biofilms and cholera pathogenesis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(2):e0004330. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004330.

22. Coluzzi M. The clay feet of the malaria giant and its African roots: hypothesis and interferences about origin, spread and control of *Plasmodium falciparum*. *Parassitologia.* 1999; 41:277–83.

23. Zinsser H. *Rats, Lice and History.* Boston: Little, Brown and Co; 1963. 301 p.

Authors:

Sergiev V.P. First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University). 20, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, Russian Federation. E-mail: v.sergiev@yandex.ru.

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

Об авторах:

Сергиев В.П. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Российская Федерация, Москва, ул. Малая Пироговская, 20. E-mail: v.sergiev@yandex.ru.

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