

Раневое инфицирование популяций монгольского сурка (*Marmota sibirica*) псевдотуберкулезом как триггер видообразования микроба чумы *Yersinia pestis*

В. В. СУНЦОВ

Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН
119071, Москва, Ленинский пр., 33
E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Статья поступила 06.04.2025

После доработки 17.07.2025

Принята к печати 29.07.2025

АННОТАЦИЯ

Микроб чумы (*Yersinia pestis*) является уникальным в семействе возбудителей кишечных инфекций семейства Yersiniaceae (Enterobacteriaceae) и роде *Yersinia*. Это единственный вид семейства и рода, который в природных условиях передается в популяциях грызунов не алиментарным путем, как типичные кишечные патогены, а трансмиссивным способом – через укусы блох, что свидетельствует о каких-то необычных обстоятельствах его видообразования. Высказывается мнение, что таким особенным обстоятельством было раневое заражение популяций монгольского сурка (*Marmota sibirica*) возбудителем псевдотуберкулеза 1-го серотипа (*Y. pseudotuberculosis* O:1b) или, иначе, дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой (ДСЛ). Абиотическим триггером видообразования послужило максимальное сартанское похолодание, захватившее обширные территории Центральной Азии на рубеже плейстоцена и голоцена 22–15 тыс. лет назад. Глубокое промерзание грунта в поселениях монгольского сурка (*Marmota sibirica*) вызвало изменение поведения личинок сурковой блохи *Oropsylla silantiewi* – переход в силу положительного термотаксиса от сапрофагии в выстилке промерзающих гнезд к гематофагии на телах животных во время зимней спячки. Личиночная гематофагия, в свою очередь, привела к проникновению возбудителя ДСЛ из ротовой полости напрямую в кровь сурков через раны, созданные личинками блох на слизистой ротовой полости. Аберрантное устойчивое раневое заражение сурков ДСЛ вызвало изменение генного потока и стало причиной видообразования *Y. pestis*. При этом формирование нового вида, согласно оптимистичному варианту экологического сценария, проходило в трех географических популяциях монгольского сурка автономно, (почти) одновременно возникли три исходных микробных подвида 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1, ставшие в дальнейшем основой всего мирового внутривидового разнообразия этого патогена.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Marmota sibirica*, *Oropsylla silantiewi*, раневая инфекция, видообразование.

ВВЕДЕНИЕ

Исторические реконструкции возбудителей инфекций, т. е. реконструкции их филогенезов, являются важным направлением медико-биологической науки. Знание биологи-

ческого и таксономического разнообразия микробных патогенов и закономерностей формирования этого разнообразия позволяет более глубоко понять их свойства и разработать более совершенные способы и методы диагно-

стики, лечения и профилактики инфекций и прогнозирования эпидемических осложнений.

В соответствии с положениями теории природной очаговости чумы (ТПОЧ в ее классической версии) возбудитель этой инфекции – микроб *Yersinia pestis* – является очень древним патогеном, сформировавшимся как самостоятельный вид в олигоцене – плиоцене в процессе коэволюции в определенной паразитарной системе “грызун – блоха”. Новый взгляд на эволюционное происхождение этого микроба возник на рубеже 20–21 веков с началом исследования геномов псевдотуберкулезного и чумного микробов. Возможность сравнивать последовательности нуклеотидов ДНК этих микробных видов из различных очагов мира и ранжировать их по степени сходства/родства, т. е. реконструировать филогенетические связи видов и внутривидовых форм (геновариантов, подвидов), привела к коррекции и смене некоторых центральных положений ТПОЧ. Современными молекулярно-генетическими (МГ) методами показано, что прямым предком возбудителя чумы является возбудитель псевдотуберкулеза 1-го серотипа, точнее, дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ) *Y. pseudotuberculosis* O:1b, и что видообразование случилось в недавнем, в эволюционном масштабе времени, прошлом, в позднем плейстоцене или голоцене, не ранее 30 тыс. лет назад [Achtman et al., 1999, 2004; Skurnik et al., 2000; Fukushima et al., 2001]. При этом известно, что *Y. pestis* – это единственный представитель патогенных кишечных обитателей рода *Yersinia* и семейства *Yersiniaceae* (*Enterobacteriaceae*), передающийся не традиционным пищевым путем, а уникальным для кишечных бактерий – трансмиссивным. Чума является природно-очаговой инфекцией преимущественно диких норových грызунов и передается через укусы блох. Это свидетельствует о каких-то особенных обстоятельствах видообразования возбудителя чумы в недавнем прошлом, когда аридные ландшафты, к которым приурочены природные очаги, имели уже (почти) современный облик и паразитарные системы “грызун – блоха” были представлены современными видами и подвидами хозяев-грызунов и блох-переносчиков.

Любые популяционно-генетические процессы, приводящие к формированию ново-

го вида, протекают только при необратимых изменениях биогеоценозов – среды обитания (популяций) предковых видов. Отсюда в отношении возбудителя чумы неизбежен естественный вопрос: в каком районе мира, когда именно и какие изменения произошли в каком-то определенном (почти) современном биогеоценозе в недавнем эволюционном и историческом прошлом, не более 30 тыс. лет назад, которые привели к формированию популяции “кровавого” чумного потомка из популяции (клона) кишечного псевдотуберкулезного предка? Средой обитания микроба чумы в многочисленных природных очагах мира являются конкретные паразитарные системы “грызун – блоха”. В таком случае следует выявить исходную паразитарную систему (т. е. определить исходного хозяина и исходного переносчика(ов) возбудителя чумы) и охарактеризовать необратимые изменения в искомой паразитарной системе, которые создали условия для формирования в ней (или проникновения в нее) возбудителя чумы. В отношении самого возбудителя неизбежны вопросы: какие экологические, популяционно-генетические и молекулярные процессы позволили преодолеть межвидовой барьер, отделяющий его от предкового возбудителя ДСЛ, и в эволюционно кратчайшее время освоить принципиально иную экологическую нишу?

Предлагаемая работа акцентирует внимание на стартовом этапе формирования микроба чумы, на котором экологические факторы сыграли иницирующую роль в видообразовании чумного микроба. Описан конкретный центральноазиатский биогеоценоз, в котором предполагается возникновение чумного микроба в результате совпадения нескольких природных событий. Центральным, иницирующим в этой констелляции, видится aberrантное раннее заражение популяций монгольского сурка псевдотуберкулезной инфекцией.

Экологические ниши

Y. pseudotuberculosis* O:1b и *Y. pestis

Возбудитель ДСЛ – сапрозоонозный микроб, имеет сапрофитическую и зоонозную стадии жизненного цикла. Это обычный обитатель кишечного тракта широкого круга беспозвоночных и позвоночных животных холодных районов Северной и Центральной

Азии и Дальнего Востока [Fukushima et al., 1998; Сомов и др., 2001]; во внешней среде обитает в неживой органике, чаще встречается в экскрементах животных, проявляет психрофильные свойства. Заражение животных происходит алиментарным путем [Сомов, Варвашевич, 1984]. Напрямую от одного теплокровного животного к другому не передается. Инфицирование теплокровных животных при потреблении пищи проходит через М-клетки тонкого кишечника. При этом заражение иногда (больных, стрессированных и ослабленных животных) может приводить к сепсису организма, и в таком случае возможно заражение блох грызунов возбудителем ДСЛ при кровососании [Ващенко, 1988; Lemon et al., 2020].

Возбудитель чумы – облигатный паразит теплокровных млекопитающих, вызывает системную инфекцию, передается блохами. Местом его локализации в организме теплокровного хозяина служит лимфомиелоидный комплекс. В организме блохи он обитает только в содержимом пищеварительного тракта, т. е. в среде, производной от теплокровного хозяина, и не проникает в ткани насекомого. Это свидетельствует о непродолжительной и слабой эволюционной связи блохи и микроба: блоха в какой-то мере уподобляется “живому шприцу”. По основным характеристикам взаимоотношений со средой чумной микроб занимает фундаментальную экологическую нишу внутриклеточного возбудителя трансмиссивного зооноза, высокопатогенного облигатного “паразита крови” норовых млекопитающих [Perry, Fetherston, 1997]. Его принципиальная среда обитания – паразитарная система “грызун (пищуха) – блоха”. Имеющиеся немногочисленные упоминания о наличии сапрофитической стадии в жизненном цикле возбудителя чумы (эволюционно обусловленное пребывание в почвенных амебах и нематодах, наличие трансвариальной и трансфазовой передачи в популяциях блох, персистенция во внешней неживой органике и т. п.) не находят надежного фактологического подтверждения и не поддерживаются подавляющим числом исследователей: чума – безусловно, облигатно-зоонозная инфекция.

Судя по экологической нише, микроб чумы, будучи прямым предком кишечного возбудителя ДСЛ, нарушил общую тенденцию развития группы сапрозоонозных кишечных бак-

терий рода *Yersinia* и семейства *Yersiniaceae* и в эволюционно короткий промежуток времени при уникальных обстоятельствах “перескочил” в принципиально иную экологическую нишу (и адаптивную зону: по экологическим признакам “кровяной” микроб чумы не может быть включен в таксоны кишечных обитателей). Для прояснения такого таинственного “адаптивного скачка” кишечного микроба в новую среду обитания следует понять способ возникновения повторяющейся септицемии и ее проявления в популяциях исходного теплокровного хозяина, что является необходимым условием стабильной трансмиссивной передачи блохами. При этом надо учитывать, во-первых, что формирование чумного микроба как самостоятельного вида прошло в не столь отдаленном историческом прошлом, не ранее 30 тыс. лет назад, в то время как возраст псевдотуберкулезного предка, согласно “молекулярным часам”, оценивают не менее 0,4–1,9 млн лет [Achtman et al., 1999]. Отсюда резонный вопрос: почему микроб чумы не появился много раньше, допустим 300 тыс. или 1 млн лет назад? Во-вторых, существенное безвозвратное изменение среды обитания псевдотуберкулезного микроба в пищеварительном тракте теплокровных хозяев в последние 30 тыс. лет представляется глубоко сомнительным, так как внутренняя среда теплокровных животных регулируется механизмами гомеостаза. Признаки-функции внутренних органов млекопитающих подвержены жесткому стабилизирующему отбору, направленному на сохранение статуса-кво, и остаются принципиально неизменными в течение сотен тысяч и миллионов лет [Северцов, 2008]. Механизм циркуляции псевдотуберкулезной инфекции в неизменной интестинальной среде также должен оставаться неизменным. В таком случае нет убедительных оснований увязывать появление чумного микроба с безвозвратным изменением условий пребывания псевдотуберкулезного предка в пищеварительном тракте теплокровных животных, т. е. морфологических, физиологических, биохимических и иных параметров интестинальной среды. Отсюда неизбежен другой резонный вопрос: если без участия пищеварительного тракта, то как возникла возможность псевдотуберкулезного сепсиса в популяциях исходного теплокровного хозяина? Этот вопрос

требует обратить внимание на роль внешней среды и сапрофитической фазы псевдотуберкулезного микроба в возникновении возбудителя чумы: какие изменения в среде существования сапрофитической фазы псевдотуберкулезного микроба – внешней органике – могли сыграть пусковую роль в его преобразовании в микробе чумы и как произошел переход возбудителя ДСЛ от сапрофитической к зоонозной фазе жизненного цикла. В связи с поставленными выше вопросами возникает ключевой экологический вопрос: какой вид норového грызуна стал исходным хозяином чумного микроба.

МОНГОЛЬСКИЙ СУРОК

Вопрос об исходном хозяине возбудителя чумы – краеугольный в проблеме реконструкции истории патогена. Выявление первичного хозяина позволяет точно определить начальную форму (подвид, геновариант) чумного микроба, обозначить корень филогенетического древа, что, в свою очередь, позволяет вывести из корня реальные филогенетические ветви, безошибочно формировать монофилетические группы на основе биогеографического распространения и популяционных параметров грызунов – основных хозяев возбудителя. Зоны симпатрии популяций норových грызунов различных фоновых видов в природных очагах чумы позволяют составить представление о направлениях экспансии чумного микроба из района видообразования.

Современная МГ в отрыве от других научных направлений не способна выявить исходного хозяина чумного микроба и исходную форму (подвид, геновариант) самого микроба, а описанный МГ-методами наиболее современный общий предок чумного микроба MRCA, most recent common ancestor, является безликой “статистической” формой, не демонстрирующей адаптивные черты и не имеющей таксономического статуса. В то же время накопленные в ТПОЧ факты и современные геномные исследования возбудителей псевдотуберкулеза и чумы, взятые в совокупности, позволяют с высокой вероятностью указать исходного хозяина возбудителя чумы – монгольского сурка (*Marmota sibirica*), обитающего в аридной зоне Центральной Азии, где расположены многочисленные природные очаги

чумы в популяциях норových грызунов многих видов [Сунцов, Сунцова, 2000, 2006; Сунцов, 2017, 2018а, б, 2022; Suntsov, 2024]. Другого, более обоснованного, вида из известных норových млекопитающих – основных хозяев микроба чумы в природных очагах мира – на эту роль пока не предложено.

Монгольский сурок обладает всеми необходимыми и достаточными экологическими требованиями, предъявляемыми к основным хозяевам чумного микроба, обитает в холодном регионе Азии, где возбудитель ДСЛ широко распространен в природе и, самое главное, демонстрирует защитное поведение, которое, по нашим представлениям, предопределило уникальный способ заражения популяций монгольского сурка ДСЛ с последующим эволюционным освоением лимфомиелоидного комплекса. Это поведение проявляется в использовании в условиях дефицита почвенной влаги собственных экскрементов как цементирующего материала при устройстве в норе защитной зимовочной пробки из сыпучего мелкозема, камней, щебня и сухой травяной ветоши и является адаптацией к жизни в аридных условиях. В процессе устройства норовой пробки монгольский сурок использует зубы. В остатках прилипших к зубам фекалий, логично полагать, возбудитель ДСЛ, накапливается в ротовой полости находящихся в спячке сурков. Но в течение зимней спячки сурки не инфицируются, так как нефункционирующий пищеварительный тракт заполнен слизью, через которую возбудитель, вероятно, не способен проникнуть в тонкий кишечник и М-клетки животных (процесс персистенции возбудителя ДСЛ в ротовой полости монгольских сурков во время зимней спячки не описан и требует целевого изучения).

Накопление возбудителя ДСЛ в ротовой полости спящих животных стало отдаленной предпосылкой видообразования возбудителя чумы, сложившейся под влиянием длительной аридизации Центральной Азии, продолжающейся с олигоцена. Реальным же триггером видообразования *Y. pestis* стал другой, более поздний абиотический фактор – сартанское максимальное похолодание в Северной и Центральной Азии, случившееся 22–15 тыс. лет назад. Среднегодовые температуры в Центральной Азии (Алтай, Монголия) опустились до –6 °С [Owen et al., 1998]. Макси-

мальное похолодание и глубокое промерзание грунта вызвали адаптивный поведенческий ответ личинок сурковой блохи *Oropsylla silantiewi* – гематофагию на телах монгольских сурков во время зимней спячки [Сунцов, Сунцова, 2000, 2006; Сунцов, 2017, 2018a]. Совмещение возникших в разные геологические времена двух экологических событий – аккумуляции возбудителя ДСЛ в ротовой полости сурков и гематофагии личинок сурочьей блохи *O. silantiewi* в ротовой полости сурков во время зимней спячки – создало условия для прямого устойчивого “заражения крови” хозяев, которое обернулось эволюционным переходом клона возбудителя ДСЛ в новую среду обитания – в лимфомиелоидную систему монгольского сурка.

ГЕМАТОФАГИЯ ЛИЧИНОК СУРКОВОЙ БЛОХИ *OROPSYLLA SILANTIEWI*

Для преобразования популяции (клона) возбудителя ДСЛ в популяцию возбудителя чумы его типичный сапрозоонозный жизненный цикл должен быть нарушен факторами среды обитания. Это нарушение было связано с абберантным заражением монгольского сурка ДСЛ через раны в ротовой полости.

У многих беспозвоночных проявляется широкое варьирование, непостоянство пищевых режимов [Стриганова, Чернов, 1980]. Так, фитофаги и детритофаги могут переходить к факультативному хищничеству. Особенно часто это можно наблюдать у растительоядных личинок насекомых старших возрастов перед окукливанием. Тем самым они восполняют недостаток белка в растительной пище, необходимого для завершения личиночной фазы. Личинки блох – детритофаги (сапрофаги) – питаются органическими остатками, скапливающимися в норах и гнездах, реже – в открытых местах, как, например, на лежках хищных. И. Г. Иоффе [1941] отметил питание личинок *X. cheopis* в домах в мусоре. Обычно эти органические остатки включают экскременты взрослых блох, состоящие из частично переваренной крови их хозяев.

Личиночный паразитизм блох не относится к широко распространенному явлению. Такие переходы на теплокровных хозяев, генетически закрепленные в цикле развития, известны у личинок блох кочующих животных, не име-

ющих постоянных или длительно используемых убежищ типа норы или гнезда, и у некоторых млекопитающих и птиц, обитающих в суровых условиях [Freeman, Madsen, 1949; Beaucournu, 1973; Rothschild, 1975; Guiguen et al., 1993]. В Сибири в зимние месяцы, когда грунт промерзает на большую глубину, из гнездовой выстилки на спящих длиннохвостых и даурских сусликов переходят личинки блох *Ceratophyllus tesquorum* и *O. asiatica* [Васильев, Жовтый, 1974; Пауллер, 1980; Guiguen et al., 1993]. Что касается блохи сурков *O. silantiewi*, то у нее также выявлен личиночный паразитизм, но только как локальное явление – в популяциях, паразитирующих на монгольском сурке в Забайкалье, Монголии и Тыве и только в зимнее-весенние месяцы [Вовчинская, Оловина, 1946; Рябов, 1946; Жовтый, Пешков, 1958; Романовский, 1961; Сунцов, Сунцова, 2000, 2006; Сунцов, 2018a]. В. С. Ващенко [1988] характеризует такой паразитизм как “зачаточный”, находящийся на начальных стадиях эволюционного формирования. В зимне-весенние месяцы, когда грунт промерзает на большую глубину, личинки *O. silantiewi* в силу положительного термотаксиса перемещаются из гнездовой выстилки на более теплые тела спящих сурков. Сурки зимуют семьями до 24 разновозрастных зверьков в одной норе; в течение спячки, продолжающейся 7–8 месяцев, многократно (до 20 раз) не синхронно просыпаются; во время глубокого сна (торпора) температура тела опускается до 4–5 °С, в эутермном состоянии она нормализуется и составляет 35–37 °С. В процессе перемещений в шерсти спящих животных немалая часть личинок со стохастической закономерностью проникает в ротовую полость, где создают скарификации на слизистой. По нашим наблюдениям, в Тувинском природном очаге чумы в зимнее-весенние месяцы личинки, извлеченные из ротовой полости спящих сурков, питались кровью, их размеры были увеличены за счет развития жирового тела [Сунцов, Сунцова, 2000, 2006; Сунцов, 2018a]. Слизистая ротовой полости и язык у спящих и проснувшихся зверьков были повреждены скарификациями и обильно кровоточили. У некоторых зверьков, находившихся в состоянии торпора, кровавая пена заметно выступала изо рта. Незарубцевавшиеся раны в ротовой полости (на небе, губах, языке) можно наблюдать почти у всех сурков в первые дни

после выхода из зимовочных нор весной, что прямо свидетельствует о массовом травмировании животных личинками блох во время спячки (с последующим массовым раневым заражением ДСЛ).

Переход личинок *O. silantiewi* к паразитированию вызван положительным термотаксисом, и его следует рассматривать как лабильную поведенческую реакцию при выборе адекватных температурных условий в зимние месяцы, пока еще без четко выраженного эволюционного перехода локальной популяции сурковой блохи в новую экологическую нишу со сменой цикла развития (“зачаточный” паразитизм). Произошла лишь приспособительная модификация поведения, которую вызвало максимальное похолодание климата в ареале монгольского сурка. Время возникновения факультативной личиночной гематофагии и раневой инфекции монгольского сурка ДСЛ вполне логично увязывается с максимальным сартанским похолоданием в Центральной Азии (22–15 тыс. лет назад) [Owen et al., 1998] и с датировкой происхождения микроба чумы (28–1,5 тыс. лет назад) на основании “молекулярных часов” [Achtman et al., 1999; Morelli et al., 2010].

РАНЕВАЯ ИНФЕКЦИЯ ДСЛ

Раневые инфекции широко распространены среди животных. Их возбудителями, как правило, являются сапрозоонозные микробы; наиболее распространены стафилококки (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*), стрептококки (*Streptococcus pyogenes*), а также представители семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Providencia* spp., *Proteus* spp.). Среди возбудителей раневых инфекций имеются высокопатогенные, такие как возбудители столбняка (*Clostridium tetani*) и газовой гангрены (*C. perfringens*). Заражение проходит неспецифической контаминацией слизистых и кожи. Локальное воспаление при этих инфекциях может переходить в сепсис. Возбудитель ДСЛ как агент раневой инфекции ранее отмечен не был.

Формально к раневым в широком понимании (изораневым) инфекциям можно отнести все трансмиссивные инфекции, передающиеся в популяциях животных через укусы членистоногих-переносчиков – укусы членистоногих

представляют собой, по сути, своеобразные раневые повреждения кожи. Поэтому понимание инокуляции возбудителей трансмиссивных инфекций как особый вариант раневых заражений не вызывает радикальных возражений. Видообразование микроба чумы можно представить как эволюционное преобразование возбудителя раневой псевдотуберкулезной инфекции с контаминационным способом передачи/заражения в возбудителя раневой чумной инфекции с инокуляционным способом передачи. То есть в отношении способа передачи/заражения процесс видообразования возбудителя чумы в популяциях монгольского сурка прошел по принципу “бритвы Оккама”, “экономно”, без изменения раневого (в широком понимании) способа передачи/заражения и с минимальным числом участников: блоха сурков *O. silantiewi* предстала в двух функциональных ипостасях – личинки обеспечили контаминацию, а имаго – инокуляцию.

Сепсис – важный результат раневого заражения монгольского сурка ДСЛ в зимний период: возбудитель контаминированных ран в ротовой полости проникает напрямую в кровяное русло и может вызывать первичную септицемию. Это принципиально важное событие, эволюционно перешедшее к микробу чумы: в случае инфекции чумы наступление септицемии в организме теплокровного хозяина является обязательным для успешной передачи через укусы блох, которые получают возбудителя из капилляров периферической кровеносной системы. Но трансмиссивная передача блохами придала важную особенность процессу заражения хозяев и протекания чумной инфекции. Инокуляция взрослой блохой, в отличие от вызванной личинками контаминации, приводит к двум последствиям, к двум формам протекания болезни: первичному сепсису и бубонной чуме. При этом первичную септицемию считают более примитивным, первичным последствием инокуляции возбудителя прямо в кровяной капилляр, после которой наступает гематогенное, неспециализированное распространение возбудителя в организме зараженного хозяина, подобно типичным раневым инфекциям [Sebbanne et al., 2006]. Сепсис монгольских сурков при чуме – это наследие сепсиса при раневой ДСЛ. Формирование бубона – более поздняя, специализированная, более “продвинутая”

форма чумной инфекции, характеризующаяся лимфогенным распространением возбудителя, значительно расширяющим проявления инфекционного процесса. Эта форма является вторичной, аддитивной к первичной септицемической. Она убедительно демонстрирует формирование важнейших адаптивных признаков чумного микроба, позволивших ему нарушить эволюционную тенденцию кишечных микробов и завоевать принципиально новую экологическую нишу.

Процессу эволюционного преобразования популяции (клона) возбудителя ДСЛ в популяцию микроба чумы способствовал ряд организменных факторов спящих монгольских сурков. 1. Возбудитель ДСЛ интенсивно размножается в холодной, богатой органикой среде [Мартиневский, 1969; Ващенко, 1988; Серов, 1999; Сомов и др., 2001]. Таким требованиям вполне удовлетворяет ротовая полость сурков, пребывающих в состоянии зимней спячки. 2. Зимоспящие животные (сурки, суслики) в течение спячки многократно (до 20 раз) не вполне синхронно просыпаются. Во время просыпания в течение 1–5 часов температура их тела изменяется в диапазоне 2–37 °С. В соответствии с динамикой температуры тела изменяется интенсивность метаболических процессов и иммунный статус животных. В состоянии торпора иммунитет резко снижается, что значительно повышает инфекционный риск, в эутермном состоянии иммунитет нормализуется [Prendergast et al., 2002; Vouma et al., 2010; Bohr et al., 2014]. Логично ожидать, что монгольские сурки, находящиеся в период спячки в состоянии торпора, также бо-

лее подвержены заражению ДСЛ и развитию сепсиса. 3. Свертываемость крови сурков зависит от их физиологического состояния. Во время спячки у животных, находящихся в состоянии торпора, при температуре тела 6–8 °С кровь не свертывается, кровотечение из ран не останавливается в течение 2–3 дней и более, тогда как у активных зверьков оно прекращается через 5–8 минут [Машкин, 2004]. Нарушение тромбообразования способствует диссеминации патогенных микробов в организме животных и наступлению сепсиса.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ЭВОЛЮЦИИ *Y. PESTIS*

Презумпция раневого заражения популяций монгольского сурка ДСЛ-инфекцией позволила создать экологический (ЭКО) сценарий видообразования и мировой экспансии возбудителя чумы и образования многочисленных природных очагов этой инфекции в Азии и в мире (рис. 1).

Краткие тезисы этого сценария. Микроб чумы *Y. pestis* дивергировал от возбудителя ДСЛ (псевдотуберкулезного микроба 1-го серотипа *Y. pseudotuberculosis* O:1b) в гетеротермной и гетероиммунной среде – паразитарной системе “сурок *Marmota sibirica* – блоха *Oropsylla silantiewi*”. Отдаленной биотической предпосылкой видообразовательного процесса, сложившейся в процессе кайнозойской аридизации центральноазиатских ландшафтов, было специфическое защитное поведение монгольского сурка при подготовке к зимней спячке – использование для изготовления зи-

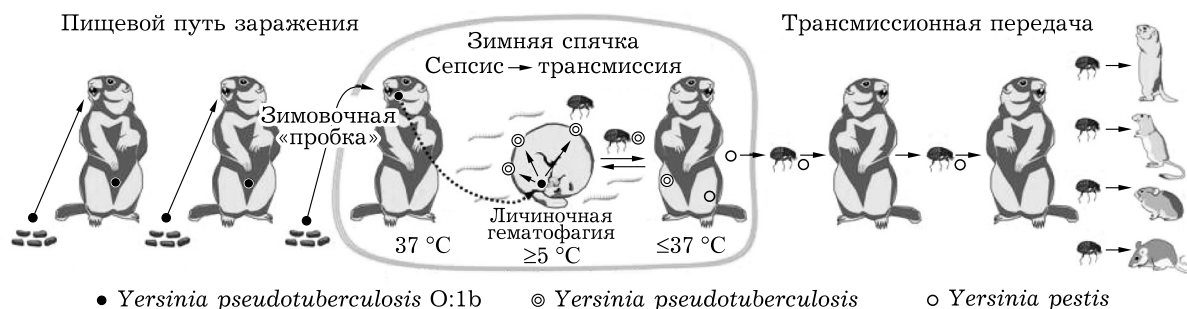


Рис. 1. Сценарий эволюционного преобразования возбудителя ДСЛ *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b в возбудителя чумы *Y. pestis* в популяциях монгольского сурка *Marmota sibirica* (разъяснения в тексте). Началом видообразовательного процесса стало накопление возбудителя ДСЛ в ротовой полости сурков во время спячки и его проникновение в кровь через раны в ротовой полости спящих животных, образованные личинками блохи *Oropsylla silantiewi*

мовочной пробки собственных экскрементов. При этом возбудитель ДСЛ мог накапливаться в ротовой полости сурков во время спячки без последующей инфекции: сурки в период спячки не питаются, и возбудитель не попадает в тонкий кишечник. Реальной биотической причиной видообразования стало aberrantное раневое заражение популяций монгольского сурка ДСЛ-инфекцией в условиях максимального (сартанского) похолодания климата Центральной Азии 22–15 тыс. лет назад. Раневое заражение является следствием изменения поведения личинок специфической блохи сурков *O. silantiewi* – перехода в силу положительного термотаксиса от сапрофагии в выстилке промерзающего гнезда к гематофагии на теле животных в период зимней спячки.

В настоящее время ареал монгольского сурка образуют три географические популяции, вероятно, сохранившиеся с конца плейстоцена: на востоке ареала (Хэнтэйское нагорье, отроги Хингана и Баргойской степи), в центральной Монголии (Хангай), в западной части (хребты Хар-Хира и Турген и Монгун-Тайгинский горный комплекс в Туве). Максимальное сартанское похолодание охватило все три географические области, и фор-

мирование единого вида *Y. pestis* могло пройти в соответствующих популяциях монгольского сурка автономно. Эволюционные траектории популяций ДСЛ, породивших популяции чумного микроба в этих трех популяциях монгольского сурка, оказались сходными, оптимистичный вариант сценария допускает (почти) одновременное возникновение трех исходных микробных подвидов/геновариантов – 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1. То есть вид *Y. pestis* в этом случае является полифилетическим таксоном (это обстоятельство следует учитывать при выборе эволюционной модели для МГ реконструкции филогенеза возбудителя чумы) (рис. 2). Параллельное возникновение трех в большой мере сходных подвидов позволило бы характеризовать видообразование чумного микроба как канализованный, направленный и квазидетерминированный процесс.

При таком развитии событий три исходных подвида в дальнейшем стали основой всего мирового внутривидового разнообразия этого патогена. Естественная адаптивная радиация исходных популяций осуществлялась в Евразии по мере распространения на симпатрические популяции норových грызунов других видов и пищух (р. *Ochotona*) [Сунцов, 2020, 2021].

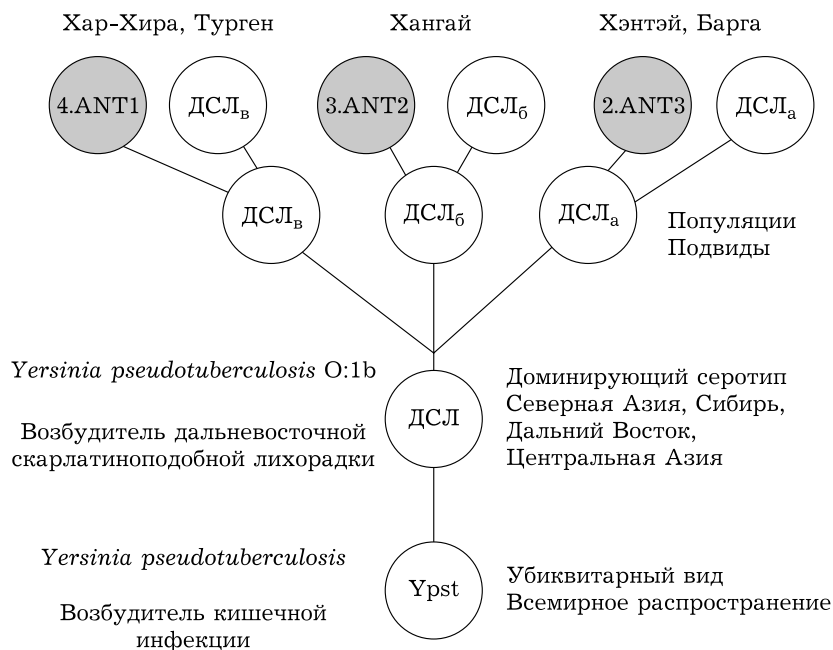


Рис. 2. Родственные связи возбудителей псевдотуберкулеза и чумы. Родство подвидов микроба чумы 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1 из различных географических популяций монгольского сурка опосредовано разными псевдотуберкулезными предками, распространенными на Хэнтэе (ДСЛ_а), Хангае (ДСЛ_б) и Хар-Хира-Тургенском горном массиве (ДСЛ_в)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение происхождения и мировой экспансии возбудителя чумы или, иными словами, его филогении, в настоящее время является прерогативой МГ-подхода. Неоспоримы имеющиеся достижения этого подхода. Молекулярными и генетическими методами показано широкое разнообразие внутривидовых форм (геновариантов, подвидов, биоваров, эковаров и других) возбудителей псевдотуберкулеза и чумы, диагностика этих инфекций доведена до высокой степени совершенства, надежно указан прямой предок чумного микроба. Но раскрыть историю возникновения и последующего территориального распространения возбудителя чумы МГ-методология пока не способна. Констатация молекулярных и генетических внутривидовых различий *Y. pestis* позволяет судить о структуре видового разнообразия, но мало говорит о путях и причинах формирования этого разнообразия. Филогенетические схемы *Y. pestis*, построенные исключительно на основе МГ-методологии, крайне противоречивы, не согласуются с известными надежными фактами, представляемыми другими научными направлениями: экологией, биогеографией, систематикой. Это свидетельствует о несовершенстве МГ-методологии филогенетических реконструкций. Очевидно, что сходство нуклеотидных признаков генотипов, анализируемых по количественным показателям, не является надежным свидетельством их родства. В то же время МГ-подход внес революционный вклад в развитие науки о чуме. Новые факты, полученные МГ-подходом, позволили переосмыслить огромный объем ранее накопленных знаний о чуме и ее возбудителе, переформатировать некоторые положения ТПОЧ и создать менее противоречивый презумптивный ЭКО-сценарий происхождения и эволюции чумного микроба. Ключевой конструктивной чертой этого сценария является представление о раневой псевдотуберкулезной инфекции популяций монгольского сурка во время спячки как триггера видообразования микроба чумы *Yersinia pestis*. Именно aberrантный раневой способ заражения популяции монгольского сурка кишечной инфекцией – псевдотуберкулезом (дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой) – вызвал изменение потока генов в популяции псевдотуберкулезного предка чумного

микроба, привел к “отмежеванию” и полной изоляции “раневой” популяции в “крови” хозяина. Полная изоляция послужила быстрому отбору адаптивных признаков и завоеванию новой популяцией принципиально новой среды обитания с освоением новой экологической ниши – лимфомиелоидного комплекса теплокровных животных.

Нет сомнений, что предложенный ЭКО-сценарий лучше других совпадает с наблюдениями в природе, обладает прогностическими возможностями, достаточно прост, экономен по структуре, включает меньше произвольных допущений и вполне доступен для понимания специалистами различных профилей. Этот сценарий следует рассматривать как презумптивный, как нуль-гипотезу до тех пор, пока не появится новая – более точная, более экономная и более изящная версия, которая в новое время станет лидирующей в проблеме познания явления чумы.

Эволюционные события, происходящие на нуклеотидном микроуровне, взаимосвязаны с макрособытиями на популяционном и видовом уровнях. Но общие закономерности популяционно-генетической эволюции микроба чумы и множества других живых организмов пока изучены лучше, чем закономерности молекулярной эволюции. Поэтому выводы популяционно-генетических исследований представляют собой своеобразный “розеттский камень” в познании закономерностей и механизмов молекулярной эволюции. Но в конечном счете МГ- и ЭКО-сценарии должны стать взаимодополняющими, так как описывают единое инвариантное эволюционно-историческое событие – происхождение и эволюцию возбудителя чумы *Yersinia pestis*.

Вклад автора

Сбор данных, проведение анализов и написание рукописи выполнены автором.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Института проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, код научной темы FFER-2024-0018.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие каких-либо конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Васильев Г. И., Жовтый И. Ф. Наблюдения за условиями перезимовки длиннохвостого суслика и его эктопаразитов // Докл. Иркутск. противочумн. ин-та. Чита. 1974. № 10. С. 218–221.
- Вашенок В. С. Блохи (Siphonaptera) – переносчики возбудителей болезней человека и животных / ЗИН АН СССР. Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1988. 161 с.
- Вовчинская З. М., Оловина М. Д. Материалы по сезонному изменению видового и количественного состава блох на тарбагане и в его гнезде // Изв. Иркутск. противочум. ин-та Сибири и Дальнего Востока. 1946. № 6. С. 171–177.
- Жовтый И. Ф., Пешков Б. И. Наблюдения над перезимовкой блох тарбагана в Забайкалье // Изв. Иркутск. противочум. ин-та Сибири и Дальнего Востока. Улан-Удэ. 1958. № 17. С. 27–32.
- Иоффе И. Г. Вопросы экологии блох в связи с их эпидемиологическим значением. Пятигорск, 1941. 116 с.
- Мартиневский И. Л. Биология и генетические особенности чумного и близкородственных ему микробов. М.: Медицина, 1969. 295 с.
- Машкин В. И. Адаптации сурков к зимней спячке. Млекопитающие как компонент аридных экосистем (ресурсы, фауна, экология, медицинское значение и охрана) // Сб. тез. Междунар. совещ. 25–27 мая 2004. Саратов, 2004. С. 78–79.
- Пауллер О. Ф. Особенности строения зимовочных нор даурского суслика и состояние блох в них в зимний период в Забайкальском очаге чумы. Проблемы природной очаговости чумы // Тез. докл. 4-й Совм.-монгол. конф. спец-тов противочумн. учреж. Иркутск, 1980. Ч. 1. С. 80–82.
- Романовский И. Д. Материалы по зимним раскопкам нор тарбаганов в Западной Монголии // Тр. Среднеазиатского науч.-исслед. противочумного ин-та. Алмата. 1961. № 7. С. 305–308.
- Рябов Н. И. Материалы к биологии тарбагана в зимний период // Изв. Иркутского противочум. ин-та Сибири и Дальнего Востока. 1946. № 16. С. 184–195.
- Северцов А. С. Эволюционный стазис и микроэволюция. Авторская академия. М.: КМК, 2008. 176 с.
- Серов Г. Д. Как их теперь называть: скарлатиноподобная лихорадка или псевдотуберкулез, ложный туберкулез или ложная чума? Занимательные очерки о деятельности и деятелях противочумной системы России и Советского Союза. М.: Информика. 1999. № 9. С. 43–76.
- Сомов Г. П., Варвашевич Т. Н. Ферментативные механизмы психрофильности псевдотуберкулезного микроба // ЖМЭИ. 1984. № 2. С. 42–46.
- Сомов Г. П., Покровский В. И., Беседнова Н. Н., Антоненко Ф. Ф. Псевдотуберкулез. 2-е изд. М.: Медицина, 2001. 254 с.
- Стриганова Б. Р., Чернов Ю. И. Трофические отношения почвенных животных и их зонально-ландшафтные особенности // Структурно-функциональная организация биоценозов (к 100-летию со дня рождения акад. В. Н. Сукачева). М.: Наука, 1980. С. 269–288.
- Сунцов В. В. Монгольский сурок-тарбаган (*Marmota sibirica*) как исходный хозяин микроба чумы *Yersinia pestis* // Байкал. Зоол. журн. 2017. № 2 (21). С. 129–137.
- Сунцов В. В. Исключительная роль специфической (Ceratophyllidae: Siphonaptera) блохи сурков *Oropsyl- la silantiewi* в видообразовании возбудителя чумы – микроба *Yersinia pestis* // Паразитология. 2018a. Т. 52, № 1. С. 3–18.
- Сунцов В. В. Квантовое видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетероиммунной среде – популяциях гибернирующих сурков-тарбаганов (*Marmota sibirica*) // Сиб. экол. журн. 2018b. Т. 25, № 4. С. 381–396 [Suntsov V. V. Quantum speciation of *Yersinia pestis* plague microbe in a heteroimmune environment: in the populations of hibernating tarbagan marmots (*Marmota sibirica*) // Contemporary Problems Ecology. 2018. Vol. 11, N 4. P. 343–354].
- Сунцов В. В. Гостальный аспект территориальной экспансии микроба чумы *Yersinia pestis* из популяций монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) // Зоол. журн. 2020. Т. 99, № 11. С. 1307–1320. [Suntsov V. V. Host Aspect of Territorial Expansion of the Plague Microbe *Yersinia pestis* from the Populations of the Tarbagan Marmot (*Marmota sibirica*) // Biol. Bull. Russ. Acad. Sci. 2021. Vol. 48. P. 1367–1379].
- Сунцов В. В. Политопное видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* как причина филогенетической трихотомии в географических популяциях монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) // Журн. общ. биологии. 2021. Т. 82, № 6. С. 431–444. [Suntsov V. V. Polytopic Speciation of the Plague Microbe *Yersinia pestis* as the Cause of the Trichotomy in the Geographic Populations of the Mongolian Tarbagan Marmot (*Marmota sibirica*) // Biol. Bull. Rev. 2022. Vol. 12, N 5. P. 504–515].
- Сунцов В. В. Климатические изменения в Центральной Азии как предпосылки и триггер видообразования микроба чумы *Yersinia pestis* // Сиб. экол. журн. 2022. № 4. С. 451–463 [Suntsov V. V. Climate Changes in Central Asia as a Prerequisite and Trigger of Plague Microbe (*Yersinia pestis*) Speciation // Contemporary Problems of Ecology. 2022. Vol. 15, N 4. P. 373–382].
- Сунцов В. В., Сунцова Н. И. Экологические аспекты эволюции микроба чумы *Yersinia pestis* и генезис природных очагов // Изв. РАН. Сер. биол. 2000. Т. 27, № 6. С. 645–657. [Suntsov V. V., Suntsova N. I. Ecological Aspects of Evolution of the Plague Microbe *Yersinia pestis* and the Genesis of Natural Foci // Biol. Bull. 2000. Vol. 27, N 6. P. 541–552].
- Сунцов В. В., Сунцова Н. И. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты). М.: КМК, 2006. 247 с.
- Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B. et al. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis* // PNAS. 2004. Vol. 101, N 51. P. 17837–17842.
- Achtman M., Zurth K., Morelli G. et al. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis* // PNAS. 1999. Vol. 96, N 24. P. 14043–14048.
- Beaucournu J. C. Notes sur les Siphonapteres parasites de Carnivores en France // Ann. Parasitol. 1973. Vol. 48, N 3. P. 497–516.
- Bohr M., Brooks A. R., Kurtz C. C. Hibernation induces immune changes in the lung of 13-lined ground squirrels (*Ictidomys tridecemlineatus*) // Dev. Comp. Immunol. 2014. Vol. 47, N 2. P. 178–184.
- Bouma H. R., Carey H. V., Kroese F. G. M. Hibernation: the immune system at rest? // J. Leukoc. Biol. 2010. Vol. 88. P. 619–624.

- Freeman R. B., Madsen H. A Parasitic Flea Larva // Nature. 1949. Vol. 164. P. 187–188.
- Fukushima H., Gomyoda M., Hashimoto N., Takashima I., Shubin F. N., Isachikova L. M. et al. Putative origin of *Yersinia pseudotuberculosis* in western and eastern countries. A comparison of restriction endonuclease analysis of virulence plasmids // Int. J. Med. Microbiol. 1998. Vol. 288. P. 93–102.
- Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., Tsubokura M., Take-da N., Shubin F. N., et al. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains // J. Clin. Microbiol. 2001. Vol. 10. P. 3541–3547.
- Guiguen C., Yesou P., Beaucournu J. C. Notes sur *Ceratophyllus vagabundus vagabundus* (Bohemian), 1865, au Lac Baikal (Siphonaptera, Ceratophyllidae) // Bull. Soc. Entomol. France. 1993. Vol. 98, N 1. P. 28.
- Lemon A., Cherzan N., Vadyvaloo V. Influence of Temperature on Development of *Yersinia pestis* Foregut Blockage in *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae) and *Oropsylla montana* (Siphonaptera: Ceratophyllidae) // J. Med. Entomol. 2020. Vol. XX, N X. P. 1–5.
- Morelli G., Song Y., Mazzoni C. J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D. M. et al. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity // Nat. Genet. 2010. Vol. 42, N 12. P. 1140–1143.
- Owen A., Richards B., Rhodes E. J., Cunningham W. D., Windley B. F., Badamgarav J., D. Dorjnamjaa. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: age and significance // J. Quaternary Sci. 1998. Vol. 13, N 6. P. 539–547.
- Perry R. D., Fetherston J. D. *Yersinia pestis* – Etiologic Agent of Plague // Clin. Microbiol. Rev. 1997. Vol. 10, N 1. P. 35–66.
- Prendergast B. J., Freeman D. A., Zucker I., Nelson R. J. Periodic arousal from hibernation is necessary for initiation of immune responses in ground squirrels // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002. Vol. 282, N 4. P. 1054–1062.
- Rothschild M. Recent advances in our knowledge of the order Siphonaptera // Ann. Rev. Entomol. 1975. N 20. P. 241–244.
- Sebbanne F., Jarrett C. O., Long D., Hinnebusch B. J. Role of the *Yersinia pestis* plasminogen activator in the incidence of distinct septicemic and bubonic forms of flea-borne plague // PNAS. 2006. Vol. 103, N 14. P. 5526–5530.
- Skurnik M., Peippo A., Ervela E. Characterization of the O-antigen gene cluster of *Yersinia pseudotuberculosis* and the cryptic O-antigen gene cluster of *Yersinia pestis* shows that the plague bacillus is most closely related to and has evolved from *Y. pseudotuberculosis* serotype O:1b // Mol. Microbiol. 2000. Vol. 37, N 2. P. 316–330.
- Suntsov V. V. Uniqueness and Phylogenesis of the Plague Microbe *Yersinia pestis* // Biol. Bull. 2024. Vol. 51, N 6. P. 1505–1514.

Wound infection of Mongolian marmot (*Marmota sibirica*) populations with pseudotuberculosis as a trigger for speciation of the plague microbe *Yersinia pestis*

V. V. SUNTSOV

*N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution RAS
33, Leninskii ave., Moscow, 119071, Russia
E-mail: vvsuntsov@rambler.ru*

Annotation. The plague microbe (*Yersinia pestis*) is unique in the family of pathogens of intestinal infections of the family *Yersiniaceae* (*Enterobacteriaceae*) and the genus *Yersinia*. This is the only species of the family and genus that, in natural conditions, is transmitted in rodent populations not by an alimentary route, as typical intestinal pathogens, but by a transmissible way through flea bites, which indicates some unique circumstances of its speciation. Such a special circumstance was the wound infection in populations of the Mongolian marmot (*Marmota sibirica*) with the causative agent of pseudotuberculosis of the 1st serotype (*Y. pseudotuberculosis* O:1b) or, in other words, Far Eastern scarlet-like fever (FESLF). The abiotic trigger for speciation was the maximum Sartan cooling, which covered vast areas of Central Asia at the turn of the Pleistocene and Holocene, 22–15 thousand years ago. Deep freezing of the ground in the settlements of the Mongolian marmot led to a change in the behavior of the larvae of the marmot flea *Oropsylla silantiewi* – a transition to hematophagy on marmots during hibernation, which caused a massive penetration of the FESLF pathogen into the blood of marmots through wounds on the mucous membrane in the oral cavity, created by flea larvae. Aberrant resistant wound infection of marmots with FESLF caused change in gene flow and speciation of *Y. pestis*. According to the optimistic version of the environmental scenario, the speciation process took place autonomously in three geographical populations of marmots; almost simultaneously, three initial microbial subspecies 2.ANT3, 3.ANT2 and 4.ANT1 appeared, which later became the basis of the entire world intraspecific diversity of this pathogen.

Key words: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Marmota sibirica*, *Oropsylla silantiewi*, wound infection, speciation.