

В.В.Сунцов

ГЕНЕЗИС ТРАНСМИССИВНОЙ ПЕРЕДАЧИ МИКРОБА ЧУМЫ *YERSINIA PESTIS*: ДВА ПОДХОДА – МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ

ФБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова», Москва, Российская Федерация

В обзоре рассматриваются два подхода к изучению происхождения возбудителя чумы *Yersinia pestis* и генезиса трансмиссивной передачи через укусы блох – молекулярно-генетический и экологический. Современные молекулярно-генетические сценарии следуют сальтационистской эволюционной идеологии и прокламируют горизонтальный перенос генов *pla* и *ymt* как центральное эволюционное событие формирования трансмиссивной передачи. Последующие делеции нескольких структурных и регуляторных генов привели к оптимизации «блокового» механизма передачи. Экологический сценарий опирается на положения современной синтетической теории эволюции и провозглашает градуалистическое популяционно-генетическое преобразование в переходной гетерогенной (гетеротермной, гетероиммунной) среде «сурок *Marmota sibirica* – блоха *Oropsylla silantiewi*» на рубеже позднего плейстоцена и голоцена. Перспективы раскрытия механизмов эволюционного формирования трансмиссивной передачи чумного микроба состоят в синтезе молекулярно-генетического и экологического подходов.

Ключевые слова: горизонтальный перенос генов, адаптациогенез, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Marmota sibirica*, *Oropsylla silantiewi*, механическая передача, биологическая трансмиссия, сартанское похолодание.

Корреспондирующий автор: Сунцов Виктор Васильевич, e-mail: vvsuntsov@rambler.ru.

Для цитирования: Сунцов В.В. Генезис трансмиссивной передачи микроба чумы *Yersinia pestis*: два подхода – молекулярно-генетический и экологический. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:37–44. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-37-44

V.V.Suntsov

Genesis of Flea-Born Transmission of Plague Microbe, *Yersinia pestis*: Two Approaches – Molecular-Genetic and Ecological Ones

A.N.Severtsev Institute of Ecology and Evolution Problems, Moscow, Russian Federation

Two approaches to studying the origin and transmission mechanism of the flea-borne plague pathogen, *Yersinia pestis*: molecular-genetic and ecological ones – are considered in this review. The molecular genetic approach is based on saltation evolutionary ideology and relies upon the phenomenon of horizontal gene transfer of *pla* and *ymt* as critical evolutionary events. Further deletion of some structural and regulatory genes optimized “blockage” mechanism of transmission. The Ecological approach is based on the modern synthetic theory of evolution. It posits a gradual population-genetic transformation in the Marmot – Flea (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*) transitional (heterothermal, heteroimmune) host-parasite system in Late Pleistocene – Holocene epochs. The best prospects for disclosing the mechanisms of evolutionary formation of flea-borne *Y. pestis* transmission consist in the synthesis of molecular-genetic and ecological approaches.

Key words: horizontal gene transfer, adaptation-genesis, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. pestis*, *Marmota sibirica*, *Oropsylla silantiewi*, mechanical transmission, biological transmission, Sartan cooling.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Viktor V. Suntsov, e-mail: vvsuntsov@rambler.ru.

Citation: Suntsov V.V. Genesis of Flea-Born Transmission of Plague Microbe, *Yersinia pestis*: Two Approaches – Molecular-Genetic and Ecological Ones. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:37–44. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-37-44

Формирование трансмиссивной передачи чумного микроба – один из центральных аспектов проблемы его происхождения и эволюции. В настоящее время этот вопрос стал прерогативой молекулярной генетики. Молекулярно-генетическими методами показано, что прямой предок чумного микроба – возбудитель псевдотуберкулеза первого серотипа *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b [36], который, в свою очередь, проявляет повышенную вирулентность к грызунам и доминирует в природе в холодных районах

Северной и Центральной Азии, а также Дальнего Востока [8, 22]. Методом молекулярных часов установлено, что отделение *Y. pestis* от *Y. pseudotuberculosis* произошло не ранее 30 тыс. лет назад, в конце позднего плейстоцена – голоцене [30]. Эти неоспоримые молекулярно-генетические заключения можно принять в качестве центральных постулатов проблемы происхождения микроба чумы.

Быстрые переходы популяций живых организмов в другие экологические ниши, сопровождаю-

щиеся формированием новых видов, проходят под действием радикальных изменений среды обитания или являются следствием интродукции. Предковый псевдотуберкулезный и производный чумной микробы обитают в бинарных средах – гостальной/внегостальной (англ. host – хозяин). Гостальная среда обоих микробных видов (организмы теплокровных животных) высоко устойчива, поддерживается механизмами гомеостаза и стабилизирующим отбором. К тому же псевдотуберкулез относят к незаразным инфекциям – напрямую одно животное от другого заразиться не может, то есть пребывание во внегостальной среде является атрибутом возбудителя псевдотуберкулеза. Следовательно, индуктором рецентного видообразования микроба чумы могла быть только интродукция в гостальную среду, инициированная какими-либо внегостальными событиями. Таким образом, вопросы о происхождении микроба чумы и генезисе трансмиссивной передачи может быть поставлен в следующем виде: какие природные изменения в холодных районах Азии в последние 30 тыс. лет привели к переходу популяции (клона) *Y. pseudotuberculosis* O:1b в популяцию *Y. pestis*, где и каким образом этот процесс проходил?

Среды обитания псевдотуберкулезного и чумного микробов и их экологические ниши достаточно хорошо изучены. Фундаментальная экологическая ниша *Y. pseudotuberculosis* O:1b характеризуется жизненной формой психрофильного возбудителя кишечного сапрозооноза [8]. Сочетание сапрофитических и паразитических свойств обеспечивают изоферментные системы, переключающиеся в зависимости от места пребывания микроба в конкретный момент.

Возбудитель чумы – облигатный паразит теплокровных млекопитающих, передается блохами. Местом его локализации в организме хозяина служит лимфомиелоидный комплекс. В организме блохи чумной микроб обитает только в содержимом пищеварительного тракта, то есть в среде, производной от теплокровного хозяина, и не проникает в ткани насекомого. Это свидетельствует о слабой эволюционной связи блохи и микроба, незавершенности процесса формирования трансмиссивной передачи [26, 29]. Тем не менее, пребывание чумного микроба во внегостальной среде – крови теплокровного хозяина на различных стадиях переваривания пищеварительными ферментами блохи, требовало определенных адаптаций к персистенции вне теплокровного хозяина [24, 25]. По основным характеристикам взаимоотношений со средой чумной микроб занимает фундаментальную экологическую нишу факультативного внутриклеточного возбудителя трансмиссивной системной («кровяной») инфекции норových млекопитающих [1].

Переход предкового псевдотуберкулезного микроба в новую экологическую нишу проходил путем адаптации по трем направлениям формирования меж- и внутривидовых связей, обеспечивающих процессы самоорганизации, саморегуляции и само-

воспроизведения популяций нового вида (факторы коммуникации) [19, 26]: адаптация к лимфомиелоидному комплексу теплокровных хозяев (факторы вирулентности), к переносчику-блохе (факторы трансмиссии) и взаимоадаптация. Наибольший интерес вызывает вопрос о формировании факторов трансмиссии, т.е. о преобразовании пищевого (фекально-орального) пути заражения в трансмиссивный. Микроб чумы является уникальным в обширном семействе *Enterobacteriaceae* и роде *Yersinia* по способу передачи через укусы блох. Следовательно, этот способ трансмиссии сложился на рубеже плейстоцена и голоцена, или в голоцене при каких-то уникальных природных обстоятельствах. Изучение этих обстоятельств проводят по двум основным научным направлениям: молекулярно-генетическому и экологическому. Наиболее интенсивно разрабатывается первый.

Молекулярно-генетические модели формирования фактора трансмиссии. Все предложенные молекулярно-генетические сценарии происхождения микроба чумы и формирования механизма трансмиссивной передачи основаны на сравнении геномов предкового и производного видов в рамках сальтационистской эволюционной идеологии. Переход псевдотуберкулезного микроба в новую экологическую нишу рассматривают как последовательность дискретных разномасштабных генетических актов: аквизиций, инсерций, делеций, инактиваций, рекомбинаций [17], которые контролируются и поддерживаются эндогенными регуляторами – «глобальными анцестральными промискуитетными регуляторными системами» (global ancestral promiscuous regulatory system) [16, 31]. Ведущую роль отводят горизонтальному переносу генов (ГПГ) и генных блоков (плазмид, транспозонов, фагов, островов патогенности) из внешней среды или от микробов других видов. При этом главным событием видообразовательного процесса считают внедрение извне двух «чужих» плазмид, на которых кодированы специфические для чумного микроба перспективные функции, востребованные в бинарной среде обитания грызун – блоха: гены *cafI* (фактор вирулентности) и *ymt* (фактор трансмиссии) большой плазмиды rFra поддерживают адаптацию к хозяину и переносчику; гены *pla* (фактор вирулентности), *pst* и *pim* (факторы коммуникации), локализованные на малой плазмиде rPst, также поддерживают адаптацию к хозяину и обеспечивают внутри- и межвидовую регуляцию [1, 3, 13, 18, 20, 25].

Известны десятки видов и подвидов грызунов и пищух как основных хозяев возбудителя чумы в природных очагах. Все они имеют отличительные черты мест обитания, так как населяют различные физико-климатические условия. При этом вполне надежно показана внутривидовая фенотипическая и генотипическая дифференциация микроба чумы по гостальному принципу [1, 6, 7, 40]. Существует мнение, что в связи с явной гостальной специализацией внутривидовых форм, только какой-то один

вид из отряда грызунов (*Rodentia*) или рода пищух (*Ochotona*) мог стать исходным хозяином наиболее древней формы (подвида, биовара) возбудителя [41]. Имеются различные точки зрения относительно исходной формы *Y. pestis*, в популяциях которой формировался механизм трансмиссии [4, 11, 21, 28, 30]. Наиболее древними обычно называют «полевковые» подвиды (биовары) *caucasica*, *hissarica*, *microtus*, *altaica*, *ulegeica*, *Pestoides*, *Microtus*, *Angola*, циркулирующие в популяциях полевок (*Microtinae*) и пищух. Эти внутривидовые формы имеют некоторые плезиоморфные молекулярно-генетические признаки-маркеры, характерные для предкового псевдотуберкулезного микроба. Но уверенно назвать исходного хозяина микроба и реконструировать генезис трансмиссивной передачи не удастся. В молекулярно-генетической литературе имеются альтернативные идеи о возникновении микроба чумы в популяциях(ях) сурков (*Marmota*) [2, 38]. Это направление заслуживает особо пристального внимания, но пока слабо разрабатывается.

В отношении возникновения трансмиссивной передачи чумного микроба существует большое число гипотез и моделей. Суть наиболее обоснованных молекулярно-генетических моделей, созданных в последние годы, изложена в работе В. J. Hinnebusch *et al.* [25] (рис. 1). Безусловным требованием формирования трансмиссивной передачи является наступление интенсивной бактериемии, при которой хотя бы не-

сколько микробных тел попадают в организм блохи при разовом питании на зараженном животном, а затем инокулируются в организм здорового хозяина-реципиента [29]. Реализацию этого условия связывают исключительно с молекулярно-генетическим событием – горизонтальным встраиванием в геном псевдотуберкулезного микроба извне от неизвестного источника гена *pla*, кодирующего активатор плазминогена (Pla) – протеина, обеспечивающего формирование бубонной формы чумы, а также способствующего диссеминации организма хозяина до уровня сепсиса [3]. Pla – фактор вирулентности, он не требуется непосредственно для трансмиссии, но поддерживает необходимый для ее реализации высокий уровень бактериемии. Однако, как полагают В. J. Hinnebusch *et al.* [25], этого не достаточно для системной диссеминации, так как блохи, питающиеся на животных в состоянии сепсиса, способны передавать микроб при контаминации колюще-сосущего ротового аппарата блохи кровью зараженного животного, но эта передача не эффективна [27].

Реальное начало формирования трансмиссивной передачи В. J. Hinnebusch *et al.* [25] связывают со вторым актом ГПГ – аквизицией из неизвестного внешнего источника гена *ymt*, кодирующего синтез так называемого «мышинного токсина» – протеина, ответственного за противодействие лизису в пищеварительном тракте блохи и формирование биопленки в виде «блока» преджелудка. В результате включения в геном *ymt* переходная форма микроба (*Y. pestis intermediate* III) приобретает способность к устойчивой, но все еще ограниченной передаче через укусы блох. После второго инновационного события, радикально меняющего взаимоотношения микроба и блохи, предполагают третий этап генетической трансформации – инактивацию (псевдогенизацию) четырех структурных и регуляторных генов (*ureD*, *rcsA*, PDE2, PDE3), в результате которой оптимизируется механизм трансмиссии, а также реализуется более совершенная – «блоковая» – передача нового, уже полноценного, вида *Y. pestis*. Однако эту модель нельзя считать бесспорной, имеются иные предположения о порядке видообразующих аквизиций и делеций в процессе видообразования возбудителя чумы и формировании трансмиссивного способа передачи возбудителя [5, 20, 37]. Здесь следует отметить, что постановка вопроса о приоритете возникновения либо бактериемии (аквизиция плазмиды pPst), либо свойства блокообразования (аквизиция плазмиды pFra) не корректна. При сальтационистском молекулярно-генетическом подходе порочная дилемма приоритета горизонтального встраивания какой-либо одной из этих двух плазмид неизбежна, в то время как функции этих плазмид неразрывно взаимосвязаны. Единовременное когерентное внедрение обеих плазмид в геном предкового псевдотуберкулезного микроба представляется невероятным: эти плазмиды дискретны, имеют определенные важные для чумного микроба специфические функции. Полноценной бинарной плазмиды pFra-pPst, которая

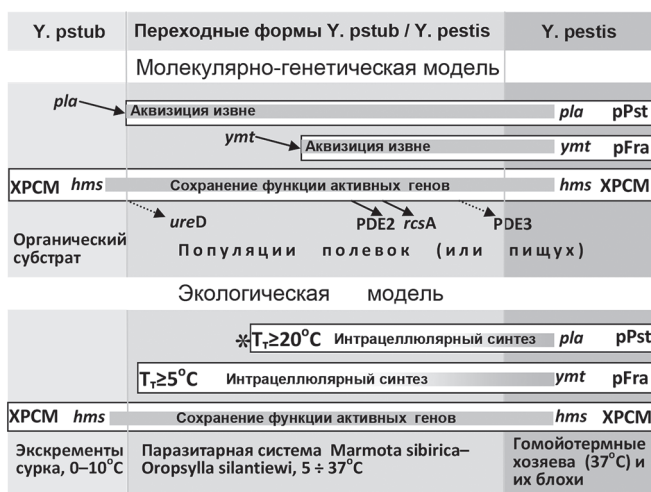


Рис. 1. Две модели генезиса трансмиссивной передачи микроба чумы: молекулярно-генетическая [25] и экологическая [9]:

Y. pstub – *Y. pseudotuberculosis*; XPCM – хромосома; плазмиды: *pYV*/*pCad* – кальцийзависимости, *pFra* – капсулопродукции; *pPst* – пестициногенности. Сплошными/точечными стрелками показаны аквизиции/инактивации генов, участвующих в формировании механизма трансмиссии. * – «кислородный взрыв» метаболизма в организме просыпающегося сурка и скачок активности иммунитета при температуре тела 20–28 °C [14, 15]

Fig. 1. Two models of flea-borne *Y. pestis* transmission genesis: molecular-genetic [25] and ecological [9] ones:

Y. pstub – *Y. pseudotuberculosis*; XPCM – chromosome; plasmids: *pYV*/*pCad* – Ca-dependence, *pFra* – capsule production; *pPst* – pesticinogenicity. Solid/point-like arrows show acquisition/inactivation of genes, participating in the formation of transmission mechanism. * – “oxidative burst” of metabolism in the organism of the awakening from slumber marmot and immune activity shift at body temperature equal to 20–28 °C [14, 15]

могла бы после аквизиции разделиться на две самостоятельные, в природе не обнаружено. Это ставит под большое сомнение возможность формирования чумного микроба путем одноактного синхронного встраивания плазмид.

В целом по поводу молекулярно-генетических сценариев формирования трансмиссивной передачи следует отметить два существенных для понимания данной проблемы факта. Во-первых, в молекулярно-генетических сценариях не называют истинных природных причин, индуцировавших ГПГ и делеции и инициировавших начало формирования трансмиссивной передачи. Во-вторых, в связи с декларацией происхождения микроба чумы в популяциях полевок – гомойотермных животных, а также признанием парадигмы ГПГ, декларирующей прямой перенос генетического материала из «холодной» внегостальной среды в организм гомойотермного хозяина, принимают сальтационистскую эволюционную идеологию, неоднозначную с позиций СТЭ.

Экологическая модель формирования фактора трансмиссии. За последние полтора–два десятилетия накоплен большой объем знаний, позволяющий сформулировать основные утверждения, которые могут быть положены в основу теории происхождения возбудителя чумы:

1. Непосредственным предком *Y. pestis* является психрофильный сапро-зообионтный микроб *Y. pseudotuberculosis* O:1b [36].

2. *Y. pseudotuberculosis* O:1b обитает в бинарной среде – мертвой органике внешней среды (моче, экскрементах) и организме теплокровных животных в холодных районах Северной и Центральной Азии и Дальнего Востока [8, 22].

3. Дивергенция *Y. pseudotuberculosis* O:1b и *Y. pestis* прошла в Азии, где отмечено наибольшее внутривидовое разнообразие *Y. pestis* [40, 41].

4. Дивергенция имела место не ранее 30 тыс. лет назад, то есть в конце позднего плейстоцена–голоцене [11, 30].

5. Формирование микроба чумы проходило в гетеротермных условиях бинарной (гостальной/внегостальной) среды, о чем свидетельствуют температурозависимые изоферментные системы метаболизма [12, 32].

6. В организме зимнеящих животных, пребывающих в состоянии торпора, интенсивность иммунных реакций находится на низком уровне, что значительно повышает инфекционный риск [14, 15].

7. Возбудитель псевдотуберкулеза является незаразным, напрямую от одного животного к другому не передается [8].

8. Трансмиссивная передача микробов *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis* в природе успешно осуществляется блохами холодолюбивых видов (*Citellophilus*, *Neopsylla*, *Oropsylla*) в холодных условиях (ниже 15 °С) [24, 39].

9. Стартовой формой чумной инфекции была более примитивная септицемическая (не бубонная) [35]. То есть, исходная форма чумного микроба в

организме зараженного животного имела исключительно гематогенное распространение подобно раневой инфекции. Эволюционно более совершенная бубонная форма с лимфогенным распространением является вторичной, аддитивной к первичной септицемической.

10. Так как внутренняя среда теплокровных животных стабильна, поддерживается механизмами гомеостаза и стабилизирующим отбором, причиной видообразования и формирования уникального способа трансмиссии микроба чумы могла быть только интродукция, вызванная изменениями среды обитания псевдотуберкулезного микроба.

11. Основным рецентным необратимым глобальным природным событием в районах доминантного распространения *Y. pseudotuberculosis* O:1b стало наступление максимального сартанского похолодания 22–15 тыс. лет назад в Центральной Азии, когда среднегодовая температура в Монголии опустилась ниже -6 °С, а грунт начал промерзать на глубину до 4 м [34].

12. Личинки холодолюбивых блох (*Oropsylla*, *Neopsylla*, *Citellophyllus* и др.) в зимние месяцы года в холодных районах мира переходят от сапрофагии к гематофагии. В основе такого факультативного поведения лежит простейшая поведенческая реакция – положительный термотаксис [10].

Совокупность этих утверждений позволяет воссоздать унитарный валидный сценарий видообразовательного процесса: микроб чумы *Y. pestis* дивергировал от псевдотуберкулезного микроба *Y. pseudotuberculosis* O:1b в гетеротермной и гетероиммунной среде – паразитарной системе «сурок *Marmota sibirica* – блоха *Oropsylla silantiewi*» – в условиях максимального (сартанского) похолодания климата Центральной Азии 22–15 тыс. лет назад (рис. 2). Дальнейшая адаптивная радиация исходной популяции осуществлялась по принципу «масляного пятна» [9, 10]. Формирование трансмиссивной передачи микроба чумы предопределили биогеоэкологические предпосылки, прежде всего уникальные черты поведения монгольского сурка и его блох.

Уникальное поведение сурка тарбагана. Аридизация Центральной Азии вызвала соответствующую адаптацию обитающего в этом регионе сурка тарбагана, который из-за дефицита почвенной влаги устраивает зимовочные пробки из специально подготавливаемой смеси камней, мелкозема и собственных влажных экскрементов в качестве цементирующего материала. Камни, обвалынные в испражнениях, сурок перетаскивает из туалетных камер в зубы, и с ними псевдотуберкулезный микроб попадает в ротовую полость незадолго до ухода в спячку и сохраняется в течение всей зимы.

Факультативная гематофагия личинок сурковой блохи. Непосредственным индуктором формирования вида *Y. pestis* стало сартанское похолодание, вызвавшее изменение поведения личинок сурковой блохи *O. silantiewi* – переход в зимние месяцы из мерзлой гнездовой выстилки на тело спящих сурков

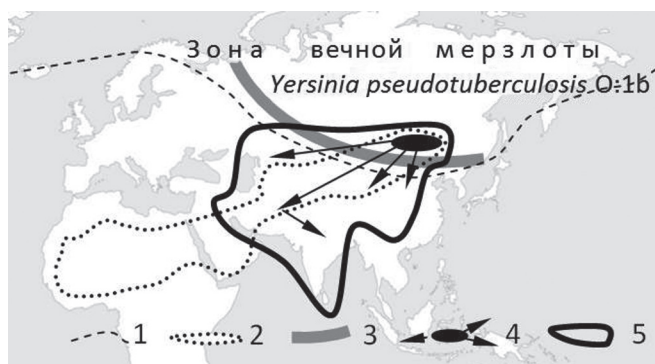


Рис. 2. Экологический сценарий происхождения микроба чумы *Yersinia pestis*:

1 – граница зоны «вечной мерзлоты» в настоящее время; 2 – Сахаро-Гобийская аридная область; 3 – граница доминантного распространения в природе предка возбудителя чумы – микроба *Y. pseudotuberculosis* O: 1b; 4 – район происхождения микроба чумы и направления его естественной экспансии из поселений сурка тарбагана; 5 – ареал первичных природных очагов в Евразии

Fig. 2. Ecological approach of plague microbe origin:

1 – Permafrost zone edge to date; 2 – Sahara-Gobi arid area; 3 – edge of dominant dissemination of plague agent predecessor – *Y. pseudotuberculosis* O: 1b microbe; 4 – location of plague microbe origin and routs of its natural expansion from settlements of tarbagan marmot; 5 – areal of original natural foci in Eurasia

и проявление факультативной гематофагии: личинки блох со стохастической закономерностью стали попадать в ротовую полость и питаться на слизистой, создавая скарификации [10]. Раны на слизистой послужили «входными воротами» для прямого устойчивого заражения псевдотуберкулезом. То есть, иной (не алиментарный) путь массового проникновения псевдотуберкулезного микроба напрямую в кровь теплокровного хозяина (монгольского сурка) стал причиной смены экологической ниши клона, попавшего в уникальные (гетеротермные, гетероиммунные) условия, и видообразования на основе этого клона микроба чумы с трансмиссивным способом передачи.

Гетеротермия сурков. Важной предпосылкой происхождения микроба чумы и формирования механизма трансмиссивной передачи следует считать образ жизни монгольского сурка как зимнеящего животного, имеющего важные для понимания генезиса трансмиссивной передачи особенности. Во-первых, в течение холодного периода года тарбаганы, зимующие семейной группой до 22–24 зверьков, несинхронно просыпаются до 30 раз (2–5 раз в месяц), а температура их тела (T_r) меняется в диапазоне 5–37 °C [15, 33]. Во-вторых, у просыпающихся зимнеящих грызунов при достижении $T_r \approx 20$ –28 °C резко (50–100-кратно) возрастает скорость метаболизма, интенсифицируются иммунные процессы (возникает так называемый «кислородный взрыв»), что требует специфических адаптаций патогенов к организму гетеротермного хозяина, формированию которых способствует стресс-индуцированный мутагенез [14, 15]. В-третьих, у сурка в торпидном состоянии кровь не свертывается, раны кровоточат длительное время, что приводит к высокой эффек-

тивности раневого заражения. В-четвертых, в гетеротермной (и, соответственно, гетероиммунной) среде блохи могут передавать микроб новому хозяину, имеющему любую заданную T_r в указанном диапазоне.

Согласно экологическому сценарию, массовая бактериемия как исходное требование для начала формирования трансмиссивного способа передачи стала следствием неспециализированного раневого заражения сурка фекальными микробами вследствие нарушения слизистой ротовой полости спящих сурков тарбаганов личинками блохи *O. silantiewi*. Такой неспециализированный «механический» способ заражения, во-первых, был обусловлен исключительно экзогенными биоценоотическими факторами и не требовал каких-либо новых адаптаций микроба к преодолению эпителиальных барьеров, во-вторых, принцип заражения через личиночные скарификации и через укусы блох единый – раневой: личинки прогрызают эпителиальный слой в ротовой полости сурков и достигают кровеносных капилляров и лимфатических сосудов, открывая возбудителю прямой доступ в кровь и субэпителиальные ткани; взрослые блохи «просверливают» лациниями эпителиальный слой с теми же последствиями. Псевдотуберкулезный микроб, будучи психрофильным, интенсивно размножается при низких положительных температурах в культуре ткани, в курином эмбрионе, блохах и животных с иммунодефицитом [12, 37], поэтому периодическое наступление интенсивной бактериемии в организме иммуносупрессированного торпидного сурка ($T_r \approx 5$ °C) и одновременно сохранение жизнеспособности популяции сурков представляется реальным событием. С одной стороны, торпидный сурок имеет низкую функциональную активность иммунной системы и подвержен инфекциям; с другой стороны, во время спячки острота внутри- и межвидовой конкуренции и вероятность элиминации этими факторами в защищенном зимовочном пространстве минимизируются.

С повышением T_r иммунные процессы интенсифицируются, и, соответственно, инфекционные агенты элиминируются, поэтому потребовались адаптации будущего микроба чумы к гетероиммунной среде по температурному вектору 5→37 °C. Проявлением этой адаптации является интрацеллюлярный синтез большой плазмиды rFga, несущей факторы вирулентности Caf1 и трансмиссии Ymt (рис. 1).

Заражение чумой после укусов блох осуществляется двумя способами: интраваскулярным и экстраваскулярным [26, 35]. При интраваскулярном внедрении микроб вводится прямо в подкожный кровяной капилляр (подобно раневому заражению псевдотуберкулезом с участием личинок блох) с последующим развитием более примитивной первичной септической чумы без бубонных проявлений. Тканевых барьеров в этом случае инфекция не встречает, адаптация микроба к их преодолению не требуется. При экстраваскулярном внедрении возбудитель чумы рас-

пространяется по лимфоидной ткани до регионарных лимфатических узлов и у хозяина развивается бубонная форма болезни, которая далее перерастает во вторичную септицемическую. Но у предкового псевдотуберкулезного микроба экстравазальное заражение не достигает бубонной стадии и не приводит к вторичной септицемии [23]. В связи с этим у промежуточной формы *pseudotuberculosis/pestis* постепенно сформировались адаптации к преодолению межклеточных и межтканевых барьеров и развитию бубонной формы, аддитивной к первичной септицемической, значительно расширяющей инфекционный потенциал и направляющей отбор к формированию вида *Y. pestis*. Проявлением этой адаптации является фактор Pla, синтезированный на более поздних стадиях адаптациогенеза (рис. 1). Начало синтеза Pla (pPst) при T_r хозяина $\approx 20-28^\circ\text{C}$ не имело отношения к формированию фактора трансмиссии, а было связано с адаптацией к организму хозяина [3]. По аналогии с другими зимнеящими животными [15] надо полагать, что триггером синтеза pPst (Pla) именно в этом температурном диапазоне послужил «кислородный взрыв» метаболизма просыпающихся сурков и резкая интенсификация иммунной активности.

Таким образом, в настоящее время имеются два основных подхода к решению проблемы происхождения микроба чумы и формирования трансмиссивного механизма передачи возбудителя: молекулярно-генетический и экологический. В основу молекулярно-генетических сценариев заложена парадигма ГПП. Недавно предложенная модель, основанная на последних молекулярно-генетических данных [25], предполагает функциональную последовательность генетических аквизиций и делеций. Стартовая аквизия *pla* привела к диссеминации хозяина псевдотуберкулезным микробом, успешному заражению блох и выводу бактерий с фекалиями без устойчивой трансмиссии. После следующего акта ГПП – аквизии *ymt* – микроб приобрел тенденцию к блокообразованию и способность к неэффективной трансмиссивной передаче. И только последующая псевдогенерация четырех структурных и регуляторных генов приводит к повышению эффективности трансмиссивной передачи блокированными блохами, которая до настоящего времени остается несовершенной. Этот и подобные молекулярно-генетические сценарии не удовлетворяют требованию экологической валидности.

Согласно экологическому сценарию, начало видообразовательному процессу и формированию механизма трансмиссивной передачи положило возникновение сепсиса как общепопуляционного явления у иммуносупрессированных спящих сурков после неспециализированного раневого заражения псевдотуберкулезным микробом из фекальных компонентов пробки зимовочной норы при участии личинок сурковой блохи. Далее последовала механическая передача блохами и первичная септицемия в популяциях торпидных сурков тарбаганов. Третьим этапом формирования трансмиссивной передачи

стала адаптация микроба к организму гетеротермных ($T_r=5-37^\circ\text{C}$) и, соответственно, гетероиммунных сурков, многократно меняющих физиологическое состояние (торпор/эутермия) в зимний период. Финальным этапом стало освоение экстравазального пути инфекции с образованием бубона и дальнейшей вторичной септицемией. Такая последовательность этапов формирования трансмиссивной передачи возбудителя чумы в целом соответствует положениям СТЭ.

Несмотря на разительное несходство молекулярно-генетического и экологического сценариев формирования механизма трансмиссивной передачи микроба чумы, просматривается их логическая согласованность. Экологический сценарий укладывается в общую картину развития природы в течение эволюционного времени, обозначенного молекулярно-генетическим подходом – последние 30 тыс. лет, и открывает возможности для интерпретации молекулярно-генетических фактов с позиций СТЭ. Следуя логике СТЭ, надо признать, что переход псевдотуберкулезного микроба в радикально новую среду обитания с образованием нового вида *Y. pestis* проходил постепенно, градуально. Постепенно, без участия ГПП, в континуальной промежуточной гетеротермной и гетероиммунной среде изменялись микробные молекулярно-генетические признаки и формировался механизм трансмиссивной передачи. При этом холодолюбивая блоха сурков *O. silantiewi* выполнила двойную функцию – личинки примитивным раневым способом инициировали возникновение общепопуляционной бактериемии у сурков в зимний период, а имаго обеспечили устойчивую трансмиссию микроба в гетеротермной и гетероиммунной среде «сурок – блоха».

Конфликт интересов. Автор подтверждает отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

1. Анисимов А.П. Факторы *Yersinia pestis*, обеспечивающие циркуляцию и сохранение возбудителя чумы в экосистемах природных очагов Сообщение 1. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2002; 3:3–23.
2. Анисимов Н.В., Кисличкина А.А., Платонов М.Е., Евсеева В.В., Кадникова Л.А., Липатникова Н.А., Богун А.Г., Дентовская С.В., Анисимов А.П. О происхождении гипервирулентности возбудителя чумы. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2016; 1:26–32.
3. Куклева Л.М., Бойко А.В. Активатор плазминогена – многофункциональный белок возбудителя чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 3:13–20. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-13-20.
4. Куклева Л.М., Проценко О.А., Кутырев В.В. Современные концепции связи между возбудителями чумы и псевдотуберкулеза. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2002; 1:3–7.
5. Кутырев В.В., Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Видяева Н.А., Коннов Н.П. Молекулярные механизмы взаимодействия возбудителя чумы с беспозвоночными животными. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2009; 4:6–13.
6. Ломов Ю.М., Лебедева С.А., редакторы. Вариабельность возбудителя чумы и проблемы его диагностики. Ростов н/Д.: Антей; 2009. 512 с.
7. Савостина Е.Н., Попов Ю.А., Каштанова Т.Н., Виноградова Н.А., Плотников О.П., Балахонов С.В. Геномный полиморфизм штаммов основного подвида возбудителя чумы. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2009; 4:23–6.

8. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. 2-е изд. М.: Медицина; 2001. 256 с.
9. Сунцов В.В. Рецетентное видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетеротермной (гетероиммунной) среде суркоблеха (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*): биогеоэкологические предпосылки и адаптации. *Успехи современной биологии*. 2016; 136(6):553–67.
10. Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2006. 247 с.
11. Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A.J., Wagner D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francois V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(51):17837–42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101.
12. Anisimov A.P., Dentovskaya S.V., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Shaikhutdinova R.Z., Balakhonov S.V., Lindner B., Kocharova N.A., Senchenkova S.N., Holst O., Pier G.B., Knirel Y.A. Intraspecific and temperature-dependent variations in susceptibility of *Yersinia pestis* to the bactericidal action of serum and to polymyxin B. *Inf. Immun.* 2005; 73(11):7324–31. DOI:10.1128/IAI.73.11.7324-7331.2005.
13. Anisimov A.P., Lindler L.E., Pier G.B. Intraspecific Diversity of *Yersinia pestis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17(2):434–64. DOI: 10.1128/CMR.17.2.434-464.2004.
14. Bouma H.R., Carey H.V., Kroese F.G. Hibernation: the immune system at rest? *J. Leukoc. Biol.* 2010; 88(4):619–24. DOI:10.1189/jlb.0310174.
15. Carey H.V., Andrews M.T., Martin S.L. Mammalian Hibernation: Cellular and Molecular Responses to Depressed Metabolism and Low Temperature. *Physiol. Rev.* 2003; 83(4):1153–81. DOI: 10.1152/physrev.00008.2003.
16. Cathelyn J.S., Ellison D.W., Hinchliffe S.J., Wren B.W., Miller V.L. The RovA regulons of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pestis* are distinct: evidence that many RovA-regulated genes were acquired more recently than the core genome. *Mol. Microbiol.* 2007; 66:189–205. DOI:10.1111/j.1365-2958.2007.05907.x.
17. Cui Y., Song Y. Genome and Evolution of *Yersinia pestis*. In: Yang R., Anisimov A., editors. *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective*. Dordrecht: Springer; 2016. P. 171–92. DOI 10.1007/978-94-024-0890-4_1.
18. Czarán T.L., Hoekstra R.F. Killer-sensitive coexistence in metapopulations of micro-organisms. *Proc. Biol. Sci.* 2003; 270(1522):1373–78. DOI: 10.1098/rspb.2003.2338.
19. Diggle S.P. Microbial communication and virulence: lessons from evolutionary theory. *Microbiology*. 2010; 156(Pt. 12):3503–12. DOI: 10.1099/mic.0.045179-0.
20. Easterday W.R., Kausrud K.L., Star B., Heier L., Haley B.J., Ageyev V., Colwell R.R., Stenseth N.C. An additional step in the transmission of *Yersinia pestis*? *ISME J.* 2012; 6:231–6. DOI: 10.1038/ismej.2011.105.
21. Eppinger M., Worsham P.L., Nikolich M.P., Riley D.R., Sebastian Y., Mou S., Achtman M., Lindler L.E., Ravel J. Genome Sequence of the Deep-Rooted *Yersinia pestis* Strain Angola Reveals New Insights into the Evolution and Pangenome of the Plague Bacterium. *J. Bacteriol.* 2010; 192(6):1685–99. DOI:10.1128/JB.01518-09.
22. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., Tsubokura M., Takeda N., Shubin F.N., Paik I.K., Zheng X.B. 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; 39(10):3541–7. DOI: 10.1128/JCM.39.10.3541-3547.2001.
23. Guinet F., Avé P., Jones L., Huerre M., Carniel E. Defective innate cell response and lymph node infiltration specify *Yersinia pestis* infection. *PLoS One*. 2008; 3:e1688. DOI:10.1371/journal.pone.0001688.
24. Hinnebusch B.J., Bland D.M., Bosio C.F., Jarrett C.O. Comparative Ability of *Oropsylla montana* and *Xenopsylla cheopis* Fleas to Transmit *Yersinia pestis* by Two Different Mechanisms. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(1):e00052276. DOI:10.1371/journal.pntd.0005276.
25. Hinnebusch B.J., Chouikha I., Sun Y.C. Ecological Opportunity, Evolution, and the Emergence of Flea-Borne Plague. *Infect. Immun.* 2016; 84(7):1932–40. DOI:10.1128/IAI.00188-16.
26. Hinnebusch B.J. The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2005; 7(2):197–212.
27. Johnson T.L., Hinnebusch B. J., Boegler K.A., Graham C.B., MacMillan K., Monteneri J.A., Bearden S.W., Gage K.L., Eisen R.J. *Yersinia murine* toxin is not required for early-phase transmission of *Yersinia pestis* by *Oropsylla montana* (Siphonaptera: Ceratophyllidae) or *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Microbiol.* 2014; 160(1):2517–25. DOI: 10.1099/mic.0.082123-0.
28. Li Y., Cui Y., Hauck Y., Platonov M.E., Dai E., Song Y., Guo Z., Pourcel C., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P., Yang R., Vergnaud G. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci. *PLoS One*. 2009; 4(6):e6000. DOI: 10.1371/journal.pone.0006000.
29. Lorange E.A., Race B.L., Sebbane F., Hinnebusch J. Poor vector competence of fleas and the evolution of hypervirulence in *Yersinia pestis*. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(11):1907–12. DOI: 10.1086/429931.
30. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–43. DOI: 10.1038/ng.705.
31. McNally A., Thomson N.R., Reuter S., Wren B.W. Add, stir and reduce: *Yersinia* spp. as model bacteria for pathogen evolution. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(3):177–90. DOI: 10.1038/nrmicro.2015.29.
32. Nuss A.M., Schuster F., Roselius L., Klein J., Bücker R., Herbst K., Heroven A.K., Pisano F., Wittmann C., Münch R., Müller J., Jahn D., Dersch P. A Precise Temperature-Responsive Bistable Switch Controlling *Yersinia* Virulence. *PLoS Pathog.* 2016; 12(12):e1006091. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006091.
33. Ortmann S., Heldmaier G. Regulation of body temperature and energy requirements of hibernating alpine marmots (*Marmota marmota*). *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278(3):R698–704. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.3.R698.
34. Owen L.A., Richards B., Rhodes E.J., Cunningham W. D., Windley B.F., Badamgarav J., Dorjnamjaa D. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: age and significance. *J. Quaternary Sci.* 1998; 13(6):539–547. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1417(199811)13:6<539::AID-JQS390>3.0.CO;2-N.
35. Sebbane 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. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103(14):5526–30. DOI: 10.1073/pnas.0509544103.
36. Skurmik M., Peippo A., Erelva 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; 37(2):316–330. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.01993.x.
37. 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.
38. Wang X., Zhou D., Qin L., Dai E., Zhang J., Han Y., Guo Z., Song Y., Du Z., Wang J., Wang J., Yang R. Genomic comparison of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* by combination of suppression subtractive hybridization and DNA microarray. *Arch. Microbiol.* 2006; 186(2):151–9. DOI: 10.1007/s00203-006-0129-1.
39. Williams S.K., Schottoffer A.M., Monteneri J.A., Holmes J.L., Vetter S.M., Gage K.L., Bearden S.W. Effects of Low-Temperature Flea Maintenance on the Transmission of *Yersinia pestis* by *Oropsylla montana*. *Vector-borne Zoonotic Dis.* 2013; 13(7):17468–78. DOI: 10.1089/vbz.2012.1017.
40. Zhou D., Han Y., Song Y., Huang P., Yang R. Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia pestis*. *Microbes Infect.* 2004; 6(13):1226–34. DOI: 10.1016/j.micinf.2004.08.002.
41. Zhou D., Han Y., Song Y., Tong Z., Wang J., Guo Z., Pei D., Pang X., Zhai J., Li M., Cui B., Qi Z., Jin L., Dai R., Du Z., Bao J., Zhang X., Yu J., Wang J., Huang P., Yang R. DNA microarray analysis of genome dynamics in *Yersinia pestis*: insights into bacterial genome microevolution and niche adaptation. *J. Bacteriol.* 2004; 186(15):5138–46. DOI: 10.1128/JB.186.15.5138-5146.2004.

References

- Anisimov A.P. [*Yersinia pestis* factors contributing to circulation and preservation of plague agent in eco-systems of natural foci. Communication 1.] *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2002; 3:3–23.
- Anisimov N.V., Kislichkina A.A., Platonov M.E., Evseeva V.V., Kadnikova L.A., Lipatnikova N.A., Bogun A.G., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. [Concerning the origin of plague agent hypervirulence]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. 2016; 1:26–32.
- Kukleva L.M., Boiko A.V. [Plasminogen activator – multifunctional protein of plague pathogen]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 3:13–20. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-13-20.
- Kukleva L.M., Protosenko O.A., Kutuyev V.V. [Modern conceptions on the relation between *Y. pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis*]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2002; 1:3–7.
- Kutuyev V.V., Eroshenko G.A., Popov N.V., Vidyayeva N.A., Konnov N.P. [Molecular mechanisms of interaction between plague agent and invertebrate animals]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2009; 4:6–13.

6. Lomov Yu.M., Lebedeva S.A., editors. [Variability of Plague Agent and Problems of Its Diagnostics]. Rostov-on-Don: "Antey"; 2009. 512 p.
7. Savostina E.N., Popov Yu.A., Kashtanova T.N., Vinogradova N.A., Plotnikov O.P., Balakhonov S.V. [Genome polymorphism of plague agent strains of the main subspecies]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2009; 4:23–6.
8. Somov G.P., Pokrovsky V.I., Besednova N.N., Antonenko F.F. [Pseudotuberculosis]. 2nd Edition. M.: "Meditsina"; 2001. 256 p.
9. Sunstov V.V. [Recent speciation of plague microbe *Yersinia pestis* in heterothermal (heterimmune) medium, marmot-flea (*Marmota sibirica-Oropsylla silantiewi*): biocoenotic prerequisites and pre-adaptation]. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2016; 136(6):569–583.
10. Sunstov V.V., Sunstova N.I. [Plague. Origin and Evolution of Epizootic System]. M.; 2006. 247 p.
11. Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A.J., Wagner D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francois V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(51):17837–42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101.
12. Anisimov A.P., Dentovskaya S.V., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Shaikhutdinova R.Z., Balakhonov S.V., Lindner B., Kocharova N.A., Senchenkova S.N., Holst O., Pier G.B., Knirel Y.A. Intraspecific and temperature-dependent variations in susceptibility of *Yersinia pestis* to the bactericidal action of serum and to polymyxin B. *Inf. Immun.* 2005; 73(11):7324–31. DOI:10.1128/IAI.73.11.7324-7331.2005.
13. Anisimov A.P., Lindler L.E., Pier G.B. Intraspecific Diversity of *Yersinia pestis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17(2):434–64. DOI: 10.1128/CMR.17.2.434-464.2004.
14. Bouma H.R., Carey H.V., Kroese F.G. Hibernation: the immune system at rest? *J. Leukoc. Biol.* 2010; 88(4):619–24. DOI:10.1189/jlb.0310174.
15. Carey H.V., Andrews M.T., Martin S.L. Mammalian Hibernation: Cellular and Molecular Responses to Depressed Metabolism and Low Temperature. *Physiol. Rev.* 2003; 83(4):1153–81. DOI: 10.1152/physrev.00008.2003.
16. Cathelyn J.S., Ellison D.W., Hinchliffe S.J., Wren B.W., Miller V.L. The RovA regulons of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pestis* are distinct: evidence that many RovA-regulated genes were acquired more recently than the core genome. *Mol. Microbiol.* 2007; 66:189–205. DOI:10.1111/j.1365-2958.2007.05907.x.
17. Cui Y., Song Y. Genome and Evolution of *Yersinia pestis*. In: Yang R., Anisimov A., editors. *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective*. Dordrecht: Springer; 2016. P. 171–92. DOI 10.1007/978-94-024-0890-4_1.
18. Czarán T.L., Hoekstra R.F. Killer-sensitive coexistence in metapopulations of micro-organisms. *Proc. Biol. Sci.* 2003; 270(1522):1373–78. DOI: 10.1098/rspb.2003.2338.
19. Diggle S.P. Microbial communication and virulence: lessons from evolutionary theory. *Microbiology*. 2010; 156(Pt. 12):3503–12. DOI: 10.1099/mic.0.045179-0.
20. Easterday W.R., Kausrud K.L., Star B., Heier L., Haley B.J., Ageyev V., Colwell R.R., Stenseth N.C. An additional step in the transmission of *Yersinia pestis*? *ISME J.* 2012; 6:231–6. DOI: 10.1038/ismej.2011.105.
21. Eppinger M., Worsham P.L., Nikolich M.P., Riley D.R., Sebastian Y., Mou S., Achtman M., Lindler L.E., Ravel J. Genome Sequence of the Deep-Rooted *Yersinia pestis* Strain Angola Reveals New Insights into the Evolution and Pangenome of the Plague Bacterium. *J. Bacteriol.* 2010; 192(6):1685–99. DOI:10.1128/JB.01518-09.
22. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., Tsubokura M., Takeda N., Shubin F.N., Paik I.K., Zheng X.B. 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; 39(10):3541–7. DOI: 10.1128/JCM.39.10.3541-3547.2001.
23. Guinet F., Avé P., Jones L., Huerre M., Carniel E. Defective innate cell response and lymph node infiltration specify *Yersinia pestis* infection. *PLoS One*. 2008; 3:e1688. DOI:10.1371/journal.pone.0001688.
24. Hinnebusch B.J., Bland D.M., Bosio C.F., Jarrett C.O. Comparative Ability of *Oropsylla montana* and *Xenopsylla cheopis* Fleas to Transmit *Yersinia pestis* by Two Different Mechanisms. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(1):e00052276. DOI:10.1371/journal.pntd.0005276.
25. Hinnebusch B.J., Chouikha I., Sun Y.C. Ecological Opportunity, Evolution, and the Emergence of Flea-Borne Plague. *Infect. Immun.* 2016; 84(7):1932–40. DOI:10.1128/IAI.00188-16.
26. Hinnebusch B.J. The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2005; 7(2):197–212.
27. Johnson T.L., Hinnebusch B. J., Boegler K.A., Graham C.B., MacMillan K., Monteneri J.A., Bearden S.W., Gage K.L., Eisen R.J. *Yersinia murine* toxin is not required for early-phase transmission of *Yersinia pestis* by *Oropsylla montana* (Siphonaptera: Ceratophyllidae) or *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Microbiol.* 2014; 160(1):2517–25. DOI: 10.1099/mic.0.082123-0.
18. Li Y., Cui Y., Hauck Y., Platonov M.E., Dai E., Song Y., Guo Z., Pourcel C., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P., Yang R., Vergnaud G. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci. *PLoS One*. 2009; 4(6):e6000. DOI: 10.1371/journal.pone.0006000.
29. Lorange E.A., Race B.L., Sebbane F., Hinnebusch J. Poor vector competence of fleas and the evolution of hypervirulence in *Yersinia pestis*. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(11):1907–12. DOI: 10.1086/429931.
30. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–43. DOI: 10.1038/ng.705.
31. McNally A., Thomson N.R., Reuter S., Wren B.W. Add, stir and reduce: *Yersinia* spp. as model bacteria for pathogen evolution. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(3):177–90. DOI: 10.1038/nrmicro.2015.29.
32. Nuss A.M., Schuster F., Roselius L., Klein J., Bücker R., Herbst K., Heroven A.K., Pisano F., Wittmann C., Münch R., Müller J., Jahn D., Dersch P. A Precise Temperature-Responsive Bistable Switch Controlling *Yersinia* Virulence. *PLoS Pathog.* 2016; 12(12):e1006091. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006091.
33. Ortmann S., Heldmaier G. Regulation of body temperature and energy requirements of hibernating alpine marmots (*Marmota marmota*). *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278(3):R698–704. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.3.R698.
34. Owen L.A., Richards B., Rhodes E.J., Cunningham W. D., Windley B.F., Badamgarav J., Dorjnamjaa D. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: age and significance. *J. Quaternary Sci.* 1998; 13(6):539–547. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1417(199811)13:6<539::AID-JQS390>3.0.CO;2-N.
35. Sebbane 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. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103(14):5526–30. DOI: 10.1073/pnas.0509544103.
36. Skumik M., Peippo A., Erelva 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; 37(2):316–330. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.01993.x.
37. 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.
38. Wang X., Zhou D., Qin L., Dai E., Zhang J., Han Y., Guo Z., Song Y., Du Z., Wang J., Wang J., Yang R. Genomic comparison of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* by combination of suppression subtractive hybridization and DNA microarray. *Arch. Microbiol.* 2006; 186(2):151–9. DOI: 10.1007/s00203-006-0129-1.
39. Williams S.K., Schotthoeffer A.M., Monteneri J.A., Holmes J.L., Vetter S.M., Gage K.L., Bearden S.W. Effects of Low-Temperature Flea Maintenance on the Transmission of *Yersinia pestis* by *Oropsylla montana*. *Vector-borne Zoonotic Dis.* 2013; 13(7):17468–78. DOI: 10.1089/vbz.2012.1017.
40. Zhou D., Han Y., Song Y., Huang P., Yang R. Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia pestis*. *Microbes Infect.* 2004; 6(13):1226–34. DOI: 10.1016/j.micinf.2004.08.002.
41. Zhou D., Han Y., Song Y., Tong Z., Wang J., Guo Z., Pei D., Pang X., Zhai J., Li M., Cui B., Qi Z., Jin L., Dai R., Du Z., Bao J., Zhang X., Yu J., Wang J., Huang P., Yang R. DNA microarray analysis of genome dynamics in *Yersinia pestis*: insights into bacterial genome microevolution and niche adaptation. *J. Bacteriol.* 2004; 186(15):5138–46. DOI: 10.1128/JB.186.15.5138-5146.2004.

Authors:

Suntsov V.V. A.N.Severtsev Institute of Ecology and Evolution Problems. 33, Leninsky Pr., Moscow, 119071, Russian Federation. E-mail: vvsuntsov@rambler.ru.

Об авторах:

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

Поступила 17.03.17.

Отправлена на доработку 10.05.17.

Принята к публ. 15.05.18.