

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ ВИДООБРАЗОВАНИЯ МИКРОБА
ЧУМЫ *YERSINIA PESTIS* КАК ОСНОВА АДЕКВАТНОЙ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЭВОЛЮЦИОННОЙ МОДЕЛИ**

В.В. Сунцов

Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва,
Россия

**ECOLOGICAL SCENARIO OF THE PLAGUE MICROBE *YERSINIA*
PESTIS SPECIATION UNDERLYING ADEQUATE MOLECULAR
EVOLUTIONARY MODEL**

V.V. Suntsov

A.N. Severtsov Institute of Problems of Ecology and Evolution of Russian
Academy of Science, Moscow, Russian Federation

Резюме. Известно, что прямым предком возбудителя чумы – микроба *Yersinia pestis* – является психрофильный псевдотуберкулезный микроб 1-го серотипа (*Y. pseudotuberculosis* 0:1b) – возбудитель дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ) – кишечной инфекции широкого круга беспозвоночных и позвоночных животных, обитающих в холодных районах Северной и Центральной Азии и Дальнего Востока. Однако механизм видообразования *Y. pestis* остается не вполне ясным. Многочисленные филогении возбудителя, созданные на основе молекулярно-генетических (МГ) технологий, во многом противоречивы, не согласуются с надежными фактами классических естественнонаучных направлений – экологии, эпизоотологии, биогеографии, палеонтологии и других и не соответствуют положениям современного эволюционного учения (синтетической теории эволюции). На вопросы: где, когда, каким образом и при каких обстоятельствах возник вид *Y. pestis* – МГ-подход доверительного ответа не дает. Одной из причин сложившейся ситуации видится неадекватность используемой в филогенетике *Y. pestis* молекулярной эволюционной модели. Знание жизненных циклов предкового псевдотуберкулезного и производного чумного микробов и их уникальных экологических особенностей, позволяет создать доверительную экологическую модель эволюции чумного микроба, на основе которой следует оценивать закономерности молекулярной изменчивости и выстраивать адекватную молекулярную модель, которую можно будет принять для МГ-реконструкции истории этого патогена. Согласно экологической модели вид *Y. pestis* сформировался тритопно (почти) одновременно из клонов (популяций) возбудителя ДСЛ в трех географических популяциях монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) и паразитирующей на нем блохи *Oropsylla silantiewi*. Индуктором видообразования послужило последнее максимальное (сартанское) похолодание в Центральной Азии, имевшее место 22–15 тыс. лет назад.

Похолодание и глубокое промерзание грунта стало причиной изменения поведения личинок сурочьей блохи – возникновения факультативной гематофагии, которая, в свою очередь, привела к уникальному – травматическому (не традиционному алиментарному) способу заражения спящих сурков ДСЛ и, как следствие, к уникальному способу видообразования *Y. pestis*. Молекулярная модель должна предусматривать перипатрическое тритоппное видообразование *Y. pestis*, наличие многочисленных параллелизмов внутривидовой изменчивости, связанной с тритоппным видообразованием, и квантовый принцип видообразования в высокоизменчивой гетеротермной (гетероиммунной) стрессовой гостально-векторной среде сурок–блоха (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*) с участием стресс-индуцированного мутагенеза. Такая молекулярная модель эволюции может быть полезной для совершенствования молекулярной методологии филогенетических построений других паразитических микроорганизмов.

Ключевые слова: *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, видообразование, филогенез, эволюционные модели, экологический сценарий.

Abstract. It is known that the psychrophilic pseudotuberculosis microbe serotype 1 (*Y. pseudotuberculosis* 0:1b) causing Far East scarlet-like fever (FESLF) – an intestinal infection found in a wide range of invertebrates and vertebrates inhabiting cold regions in the Northern and Central Asia as well as Far East is direct ancestor of the plague causative agent *Yersinia pestis*. However, the mechanism of *Y. pestis* speciation remains poorly elucidated. Numerous *Y. pestis* phylogenies created by using molecular genetic (MG) technologies are largely contradictory, being not in line with reliable data obtained by natural science approaches (e.g., ecology, epizootology, biogeography, and paleontology), which disagree with current evolutionary doctrine (synthetic theory of evolution). The

MG approach provides no definitive answer to the questions of where, when, how, and under what circumstances the species *Y. pestis* arose. One of the reasons for such situation might be due to inadequacy of using the molecular evolutionary model for *Y. pestis* phylogenetics. Knowledge of the life cycles for the ancestral pseudotuberculosis and derivative plague microbes as well as related unique environmental features allows to create a reliable ecological model for the plague microbe evolution to be further used for assessing patterns of molecular variability and building proper molecular model that might be accepted for MG-reconstruction of plague microbe history. According to the ecological model, the species *Y. pestis* was formed in a tritopic manner (almost) simultaneously from FESLF clones (populations) in the three geographical populations of the Mongolian marmot-tarbagan (*Marmota sibirica*) and the flea *Oropsylla silantiewi* parasitizing on it. The inducer of speciation was coupled to the last maximum (Sartan) cooling in Central Asia occurred 22-15 thousand years ago. Soil cooling and deep freezing resulted in altered behavior of the marmot flea larvae with emergence of facultative hematophagy, which, in turn, led to a unique traumatic (compared to routine alimentary) infection route of sleeping marmots with FESLF and, as a result, a unique way of *Y. pestis* speciation. The molecular model should predict a *Y. pestis* peripatric tritope speciation, existing numerous parallelisms in intraspecific variability associated with tritope speciation, and the quantum principle of speciation in the highly variable heterothermic (heteroimmune) stressful marmot-flea (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*) host-vector environment involving stress-induced mutagenesis. Such molecular model of evolution may be useful for improving molecular methodology of phylogenetic constructions for a wide range of parasitic microorganisms.

Key words: *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, speciation, phylogenesis, evolutionary models, ecological scenario.

1 **Введение**

2 Возбудитель чумы – микроб *Yersinia pestis* – был открыт Александром
3 Йерсеном в Гонконге в 1894 г. в начале 3-й пандемии. С этого момента
4 началось глубокое всесторонне изучение возбудителя и вызываемой им
5 болезни. Еще на начальных этапах исследований было высказано
6 предположение о происхождении чумного микроба от псевдотуберкулезного:
7 возбудители этих болезней имеют некоторые сходные морфологические
8 признаки и биохимические свойства. На рубеже нового тысячелетия в
9 инфектологии стали широко применять молекулярно-генетические (МГ)
10 методы исследований, которые возвели диагностику возбудителя чумы до
11 высокой степени совершенства. К настоящему времени определены
12 структуры геномов популяций чумного микроба из большинства природных
13 очагов мира [21]. Обнаружены и описаны фрагменты “археологической”
14 ДНК, извлеченной из останков (зубы, кости) человеческих жертв былых
15 пандемий [31, 32, 35]. Полученные МГ-данные позволили в общих чертах
16 представить молекулярную эволюционную модель микроба *Y. pestis* и на ее
17 основе предложить молекулярную версию истории возникновения, высказать
18 предположения о хронологии, географии и исторической динамике мирового
19 распространения возбудителя чумы, иными словами, реконструировать его
20 филогению [21, 22, 29]. Однако все предложенные МГ-филогении видятся
21 крайне противоречивыми, не поддерживаются фактами, представленными
22 классическими естественнонаучными направлениями: экологией,
23 эпизоотологией, биогеографией, палеонтологией и другими и не
24 соответствуют положениям современного эволюционного учения
25 (синтетической теории эволюции). Возникла парадоксальная ситуация. С
26 одной стороны, МГ-методология филогенетических реконструкций
27 возбудителя чумы хорошо разработана, созданы и адаптированы алгоритмы
28 и многочисленные компьютерные программы для анализа молекулярных
29 признаков, имеется продвинутая технологическая база молекулярных

30 исследований, молекулярные технологии стали мейнстримными в
31 филогенетике *Y. pestis*. С другой стороны, за прошедшие почти четверть века
32 интенсивных МГ-исследований силами многих специализированных
33 лабораторий в развитых странах мира создать достоверный сценарий
34 происхождения и мировой экспансии этого патогена так и не удалось. На
35 тривиальные вопросы: где, когда, каким образом и при каких
36 обстоятельствах возникла чума и как распространялась в мире – МГ-подход
37 удовлетворительного ответа дать не в состоянии. Насколько впечатляющими
38 являются достижения МГ-подхода в диагностике возбудителя, выявлении его
39 генетического и молекулярного разнообразия, настолько удручающими
40 выглядят озвученные закономерности молекулярной эволюции. Выявленное
41 внутривидовое МГ-разнообразие *Y. pestis* пока не удается ранжировать в
42 достоверные эволюционные линии. Как правило, работы по филогенетике
43 чумного микроба завершаются демонстрацией филогенетических
44 дендрограмм, показывающих молекулярно-статистические взаимоотношения
45 геновариантов (подвидов, географических популяций), и эти отношения не
46 привязаны к природным и/или историческим событиям. К примеру, все
47 молекулярные филогенетические дендрограммы фиксируют наличие
48 политомии (узел N07, “Big Bang”), которая возникла в Азии, якобы, накануне
49 2-й пандемии (“Черной смерти”, 1346 г.). Но причин возникновения этого
50 совершенно не тривиального природного события – недавнего в
51 эволюционном масштабе времени почти одновременного, взрывного
52 возникновения основных генеалогических ветвей *Y. pestis* (branches 1–4) – МГ-
53 подход не называет и даже не предполагает (рис. 1).

54

55 **Рисунок 1.**

56

57 Явным несоответствием МГ-выводов классическим положениям
58 эпизоотологии видится прокламируемая МГ-подходом двухволновая

59 экспансия возбудителя чумы из района видо- формообразования в Азии [14].
60 Полагают, что сначала возникли “полевковые” (*Microtinae*) природные очаги
61 в Азии – или на Кавказе [29], или на Цинхайском плато (восточный Тибет)
62 [21], которые очень быстро, в течение сотен или нескольких тысяч лет,
63 широко распространились на гигантской по площади территории в Евразии –
64 от Маньчжурии и восточного Тибета на востоке до Предкавказья и Ближнего
65 Востока на западе и от Забайкалья и северного Прикаспия на севере до
66 Гималаев на юге – образовав зону первичных природных “полевковых”
67 очагов (рис. 1). Полагают, что возбудитель в этих очагах был
68 слабовирулентным или авирулентным для сусликов, сурков, песчанок и
69 человека, не имел полноценного набора факторов вирулентности. Затем
70 через тысячи лет существования некоторый слабовирулентный “полевковый”
71 подвид (возможно *Y. pestis ssp. ulegeica*, O.PE5, циркулирующий в
72 популяциях монгольской пищухи на Алтае, цит. по [22]) при неизвестных
73 обстоятельствах “мигрировал” из Монголии на Тянь-Шань в популяции
74 алтайского сурка (*Marmota baibacina*), приобрел свойство высокой
75 вирулентности и второй волной распространился в пределах “полевковых”
76 очагов, также проник на Индостан и Ближний Восток. Так, согласно МГ-
77 подходу, в два этапа возникли существующие ныне симпатричные,
78 семисимпатричные (смежные) и аллопатричные природные очаги Евразии со
79 слабо- и высокопатогенными возбудителями. Эта молекулярная схема двух
80 волн азиатской экспансии природных очагов чумы не поддается
81 эпизоотологической и биогеографической логике: в природе чума
82 распространяется последовательно по принципу “масляного пятна” при
83 внутри- и межпопуляционных и внутри- и межвидовых паразитарных
84 контактах через укусы блох-переносчиков; один вид *Y. pestis* не может
85 формировать один и тот же первичный природный ареал дважды, в
86 противном случае такое уникальное явление должно иметь доверительное
87 объяснение [14].

88 Другим казусным примером может служить обоснование монофилии
89 вновь предложенного подвида *Y. pestis central-asiatica* только сходством
90 молекулярных маркеров [25]. Этот подвид включает, якобы,
91 близкородственные биовары *hissarica* (0.PE4h), *talassica* (0.PE4t), *altaica*
92 (0.PE4a) и *microtus* (0.PE4m), циркулирующие в разделенных огромными
93 расстояниями природных очагах чумы на Гиссаре, Таласе, в Горном Алтае и
94 на Хэнтэе и во Внутренней Монголии (Китай). На основании сходства SNP-
95 маркеров полагают, что перечисленные биовары образуют
96 голофилетическую группу (т.е. реальный подвид). При этом известно, что
97 основными хозяевами инфекции в этих разрозненных, широко разбросанных
98 на азиатских пространствах очагах являются млекопитающие, относящиеся к
99 разным видам, родам, даже к разным отрядам (Rodentia и Lagomorpha). С
100 экологических и биогеографических позиций утверждение близкого родства
101 выше перечисленных биоваров и их монофилетическое (голофилетическое)
102 происхождение только по сходству нуклеотидных SNP-маркеров
103 представляются логическим нонсенсом.

104 Корректность результатов любого филогенетического анализа зависит
105 от выбора адекватной эволюционной модели, наиболее точно описывающей
106 исследуемые объекты. Судя по очевидным в МГ-филогенетических схемах
107 противоречиям, применяемые для реконструкции филогенеза микроба чумы
108 эволюционные модели не срабатывают. Напрашивается вопрос – почему?
109 Ответ, по нашему представлению, следует искать в эволюционной
110 уникальности чумного микроба. Этот патоген занимает уникальное
111 систематическое положение. По молекулярно-генетическим признакам он
112 относится к семейству возбудителей кишечных инфекций *Enterobacteriaceae*
113 и к роду *Yersinia*. В то же время по экологическим (этиологическим,
114 клиническим) свойствам он является возбудителем системной (“кровяной”)
115 инфекции. Т.е. этот патоген занимает отличную от кишечных бактерий
116 экологическую нишу и адаптивную зону. Микроб чумы – единственный

117 среди кишечных возбудителей семейства *Enterobacteriaceae*,
118 насчитывающего более 250 видов [27], который передается трансмиссивным
119 (не пищевым!) способом. Уникальность положения чумного микроба в
120 семействе кишечных микроорганизмов предписывает разработку для него *ad*
121 *hoc* молекулярной эволюционной модели. Такая модель может быть создана
122 на основе экологических знаний о жизненных циклах микроба чумы и его
123 предковой формы – псевдотуберкулезного микроба.

124 Внедрение МГ-методологий в исследования возбудителей чумы и
125 псевдотуберкулеза в последние два десятка лет привело к двум
126 краеугольным открытиям, позволившим пересмотреть положения
127 классической теории природной очаговости чумы и приблизившим решение
128 проблемы происхождения и мировой экспансии этой инфекции. В
129 предлагаемом обзоре описаны некоторые параметры экологической модели
130 (сценария) видообразования и мировой экспансии возбудителя чумы и
131 приведено сравнение ее параметров с параметрами молекулярной модели.
132 Сравнительный анализ двух моделей позволит наметить пути создания
133 адекватной молекулярной модели.

134 **Прямой предок возбудителя чумы.**

135 Генетическими исследованиями О-антигена чумного и
136 псевдотуберкулезного микробов было установлено, что прямым предком
137 возбудителя чумы является возбудитель псевдотуберкулеза 1-го серотипа *Y.*
138 *pseudotuberculosis* 0:1b, вызывающий дальневосточную скарлатиноподобную
139 лихорадку (ДСЛ) – кишечную инфекцию, широко распространенную в
140 холодных районах Северной и Центральной Азии и Дальнего Востока [8, 23,
141 24, 34]. Таким образом, был надежно определен корень филогенетического
142 дерева *Y. pestis*, что с учетом экологической фактологии сделало избыточным
143 в филогенетической методологии сложный молекулярно-статистический
144 поиск абстрактной анцестральной формы чумного микроба MRCA. Это
145 открытие инициировало дедуктивную переоценку известных экологических

146 фактов, на которых выстраивались гипотезы о филогенезе возбудителя в
147 классической версии теории природной очаговости чумы. Возник вопрос –
148 каким образом и при каких уникальных обстоятельствах произошел
149 эволюционный переход возбудителя ДСЛ из пищеварительного тракта в
150 принципиально иную среду обитания – кровь теплокровных хозяев-
151 грызунов?

152 Ответ на этот вопрос был получен экологическими исследованиями
153 природных очагов в Центральной Азии [15, 16]. Было показано, что вид *Y.*
154 *pestis* сформировался из клона (популяции) возбудителя ДСЛ в популяциях
155 монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) и паразитирующей на нем
156 блохи *Oropsylla silantiewi*. Видообразовательный процесс проходил в
157 популяциях монгольского сурка, находящегося в состоянии зимней спячки. В
158 течение спячки сурки в зимовочном гнезде регулярно просыпаются. С
159 октября по апрель состояние глубокого сна (торпора) до 15–20 раз сменяется
160 состоянием бодрствования (эутермии). Во время торпора температура тела
161 зимоспящих грызунов (сурков, сусликов, бурундуков) составляет 2–10 °С, и
162 иммунные процессы подавлены. Во время эутермии температура тела
163 возвращается к норме, около 37 °С, и активность иммунных ответов
164 нормализуется [19, 30]. Выход из торпорного состояния у сурков проходит
165 достаточно быстро, в течение 3–6 часов. Т.е. в течение этих нескольких часов
166 возбудители инфекций, оказавшиеся в крови сурков, подвергаются
167 колоссальному температурно-иммунному стрессу. Но как кишечный
168 возбудитель ДСЛ оказался в крови спящих монгольских сурков в зимний
169 период, когда сурки не питаются? Однозначный ответ на этот вопрос дают
170 экологические наблюдения [15, 16].

171 Сурки зимуют семьями, включающими до 20 и более зверьков. Перед
172 залеганием в спячку входы зимовочной норы, кроме одного, засыпают
173 снаружи растительной ветошью, мелкоземом, щебнем и камнями. Последний
174 лаз закрывают “пробкой” изнутри. Монгольский сурок обитает в

175 Центральной Азии – аридном районе, где выпадает мало осадков и почва
176 сухая. “Пробка”, изготовленная из сухих сыпучих материалов непрочная,
177 может быть легко раскопана хищниками – степным хорьком и корсаком. В
178 связи с этим у монгольского сурка выработано специфичное защитное
179 поведение – использование для изготовления пробки собственной
180 метаболической воды. Накануне ухода в спячку сурки в отнорках-уборных
181 накапливают строительный материал и экскременты, которые используются
182 в качестве цементирующего состава сухой сыпучей строительной смеси. В
183 процессе устройства пробки камни, обваленные в экскрементах, сурки из
184 отнорков-уборных перемещают в зубы. Таким необычным способом с
185 фекалиями возбудитель ДСЛ в массе попадает в ротовую полость
186 готовящихся к спячке сурков. При этом сурки перед спячкой не питаются,
187 возбудитель ДСЛ не проникает в тонкий кишечник и популяция сурков не
188 инфицируется ДСЛ. Описанное видоспецифическое норостроительное
189 поведение монгольского сурка сложилось в течение второй половины
190 кайнозоя как поведенческая адаптация к обитанию в аридных условиях
191 Центральной Азии. Но как кишечный возбудитель ДСЛ из ротовой полости
192 сурков эволюционным путем проник в лимфо-миелоидный комплекс
193 животных, преодолев барьер между пищеварительной и кровеносной
194 (лимфо-миелоидной) системами теплокровного хозяина, и преобразовался в
195 нового патогена?

196

197 **Эволюционная молодость возбудителя чумы.**

198 Согласно классической версии теории природной очаговости чумы ее
199 возбудитель сформировался в процессе коэволюции сочленов
200 эпизоотической триады грызун–блоха–возбудитель в отдаленные
201 геологические эпохи, олигоцен–плиocene, от 30 до 5 млн. лет назад [5, 7].
202 Полагали, что видообразование могло пройти либо в популяциях песчанок
203 (*Gerbillinae*) в Старом Свете, вероятно в Евразии, либо в Новом Свете в

204 популяциях сурков (*Marmotini*). Межконтинентальное распространение
205 возбудителя могло проходить при миграциях и расселении норových
206 грызунов по межконтинентальным сухопутным мостам, периодически
207 возникавшим в геологическое время. Но современные исследования,
208 проведенные на основе молекулярной методологии, надежно показали, что
209 микроб чумы является эволюционно молодым патогеном. Время его
210 появления на Земле как вида *Y. pestis* оценивается в диапазоне от 1500 до
211 20000 лет назад [17, 18] или не ранее 30000 лет назад [26].

212 Согласно экологическому подходу, индуктором видообразования стал
213 известный физико-климатический фактор – наступление в финале
214 плейстоцена 22–15 тыс. лет назад максимального (сартанского) похолодания
215 в Северной и Центральной Азии и на Дальнем Востоке [15, 16]. В
216 Центральной Азии грунт стал промерзать на глубину более 3 м [28].
217 Глубокое промерзание грунта вызвало изменение поведения личинок
218 сурковой блохи: в силу положительного термотаксиса в холодные месяцы
219 года блошиные личинки стали перемещаться из промерзающей гнездовой
220 выстилки зимовочных нор монгольского сурка, располагающиеся на глубине
221 2–2,5 м, на более теплые тела спящих животных (5... 37°C). Этот феномен
222 сохранился до настоящего времени и может быть изучен актуалистическими
223 методами. Личинки со стохастической закономерностью проникают в
224 ротовую полость спящих животных, создают на слизистой скарификации и
225 питаются кровью [10]. Раны на слизистой стали входными воротами для
226 инфекции ДСЛ, т.е. заражение популяции монгольского сурка в зимний
227 период проходило уникальным травматическим (не традиционным
228 пищевым!) способом (помним, что в зимне-весенние месяцы в ротовой
229 полости спящих сурков вместе с личинками блох присутствуют экскременты
230 и, соответственно, возбудитель ДСЛ). Уникальный способ заражения привел
231 к формированию уникального возбудителя новой инфекции.

232 Согласно МГ и экологическим выводам, видообразование *Y. pestis*
233 прошло в короткий промежуток времени [21]. Экологические факты дают
234 основания полагать, что в быстром “квантовом” видообразовании чумного
235 микроба решающую роль сыграли два пока еще слабо изученных явления –
236 кислородный “взрыв” макрофагов в организме гибернирующих
237 гетеротермных (гетероиммунных) сурков, создавший быстро изменяющиеся
238 (“in an eye blink” [36]) стрессовые условия для предкового возбудителя ДСЛ,
239 и стресс-индуцированный мутагенез в эволюционирующей микробной
240 популяции, на порядки ускоряющий изменчивость и скорость эволюции [9,
241 11].

242

243 **Триопное происхождение возбудителя чумы**

244 Для того, чтобы понять, как проходило преобразование клона
245 возбудителя ДСЛ в популяцию чумного микроба, необходимо иметь
246 представление о территориальной структуре среды обитания чумного и
247 псевдотуберкулезного микробов, прежде всего о структуре ареала
248 монгольского сурка, с которым экологический подход связывает истоки
249 чумы.

250 Как было показано [15, 16], триггером видообразования *Y. pestis*
251 послужило максимальное сартанское похолодание в Центральной Азии,
252 охватившее (почти) одновременно весь ареал монгольского сурка. Ареал
253 этого вида включает три относительно изолированные географические
254 популяции, представленные отдельными подвидами. Подвид *M. sibirica*
255 *sibirica* обитает в восточной части ареала, на Хэнтэе, в Забайкалье,
256 Маньчжурии и в китайской провинции Внутренняя Монголия. *M. sibirica*
257 *caliginosus* заселяет Хангайское горное плато в центральных районах
258 Монголии. В западной Монголии и в Тыве на Хархира-Турген-Монгун-
259 Тайгинском горном поднятии обитает пока не описанный подвид *M. sibirica*
260 *ssp.* [2, 20]. Сурочьи очаги чумы имеются во всех трех географических

261 популяциях, и в каждом очаге циркулирует свой определенный геновариант
 262 (подвид) возбудителя: 2. ANT3, 3. ANT2 и 4. ANT1, соответственно [1, 3, 4, 6,
 263 25, 33]. Так как максимальное похолодание охватило все географические
 264 популяции монгольского сурка (почти) одновременно [28], можно полагать,
 265 что видообразование чумного микроба из клонов возбудителя ДСЛ прошло
 266 (почти) одновременно во всех трех популяциях сурка. Дальнейшая
 267 территориальная экспансия трех геновариантов (подвидов) возбудителя
 268 сурочьей чумы проходила самостоятельными параллельными маршрутами
 269 [13] (рис. 2). В таком случае, три исходных геноварианта (подвида) чумного
 270 микроба 2. ANT3, 3. ANT2 и 4. ANT1 образовали три самостоятельных
 271 голофилетических группы, имеющие разные эволюционные судьбы. Этот
 272 факт принципиально важен при создании эволюционной модели *Y. pestis*:
 273 сходные признаки геновариантов из разных филогенетических линий
 274 (голофилетических групп) могут быть гомоплазиями, которые следует
 275 исключать из филогенетического анализа.

276 **Рисунок 2.**

277

278 **Параметры эволюционных моделей**

279 Приведенное выше частичное описание жизненных циклов и
 280 экологических особенностей предкового псевдотуберкулезного и
 281 производного чумного микробов позволяет сравнить некоторые параметры
 282 экологической и молекулярной моделей эволюции, которые используются в
 283 реконструкции филогенеза возбудителя чумы (таблица).

284 **Таблица 1**

285

286 Сравнение параметров моделей позволяет заключить, что
 287 экологический сценарий происхождения и мировой экспансии возбудителя
 288 чумы является более достоверным, более очевидным, так как согласуется с
 289 широким кругом природных событий, произошедших в позднем плейстоцене

290 и голоцене и описанных в научных публикациях [9–16]. В таком случае,
291 экологический сценарий может быть принят за вербальную модель, на
292 которую следует ориентироваться при разработке молекулярной модели и
293 для оценки достоверности выводов и заключений, которые следуют из МГ-
294 филогенетического анализа [12].

295 **Заключение**

296 Экологический сценарий в настоящее время является путеводной
297 “нитью Ариадны” в проблеме происхождения и мировой экспансии чумы и
298 стимулом для создания адекватной модели молекулярной эволюции чумного
299 микроба и методологии филогенетической реконструкции, в целом.
300 Установить отношения родства или филогенетические взаимоотношения
301 между таксонами и группами живых организмов можно только в том случае,
302 если известен прямой общий предок изучаемых объектов. В МГ-подходе при
303 изучении возбудителя чумы общим предком всего разнообразия
304 внутривидовых форм *Y. pestis* называют абстрактную, только статистически
305 обоснованную предковую форму MRCA, а совокупность внутривидовых
306 форм (геновариантов, подвидов, биоваров) без каких-либо обоснований
307 интуитивно рассматривают как монофилетическую (голофилетическую)
308 группу близкородственных микроорганизмов. Экологические факты
309 указывают на ошибочность выстраивания МГ-филогенетической схемы по
310 монофилетическому (голофилетическому) принципу. Совокупность
311 внутривидовых форм *Y. pestis* образована не одной, а тремя
312 голофилетическими группами. Родство геновариантов, входящих в разные
313 голофилетические группы, опосредуется псевдотуберкулезными предками.
314 Это следует учитывать при создании филогенетической эволюционной
315 модели *Y. pestis*. Молекулярная модель должна предусматривать тритоппное
316 видообразование *Y. pestis*, наличие многочисленных параллелизмов
317 внутривидовой изменчивости, связанной с тритоппным видообразованием, и
318 квантовый принцип видообразования в высокоизменчивой гетеротермной

319 (гетероиммунной) гостально-векторной среде сурок–блоха (*Marmota sibirica*
320 – *Oropsylla silantiewi*) с участием стресс-индуцированного мутагена.

321 Экологический сценарий происхождения и мировой экспансии
322 возбудителя чумы раскрывает панораму природных событий, на фоне
323 которых разворачивалась “молекулярная” история чумы и с которой
324 молекулярный сценарий не должен иметь каких-либо противоречий.
325 Аналитическая оценка молекулярных сценариев по отношению к
326 экологическому поможет выявить закономерности молекулярной эволюции и
327 составит важный вклад в развитие теории молекулярной эволюции чумного
328 патогена. После того как будут выявлены молекулярные закономерности
329 эволюции, конгруэнтные с многочисленными фактами и факторами других
330 естественнонаучных направлений, можно будет заявить о рождении
331 полноценной теории молекулярной эволюции *Y. pestis*, обладающей
332 прогностическими свойствами.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Некоторые параметры молекулярной и экологической эволюционных моделей *Yersinia pestis*

Table 1. Some parameters of molecular and ecological *Yersinia pestis* evolutionary models

Параметры Parameters	Экологическая модель ecological model	Молекулярная модель Molecular model
Базовая модель Baseline model	Модель прогрессивной эволюции. Анализируются адаптивные генетические и экологические признаки. Model of progressive evolution. Adaptive genetic and ecological traits are analyzed.	Модель нейтральной эволюции. Анализируются нейтральные мутации нуклеотидных признаков-маркеров. Model of neutral evolution. Neutral mutations of nucleotide traits-markers are analyzed.
Предковая(ые) форма(ы) микроба чумы Ancestral form(s) of plague microbe	<i>Y. pseudotuberculosis</i> 0:1b. Три геноварианта (популяции) возбудителя ДСЛ на Хэнтэе, Хангае и Хархира-Турген-Монгун-Тайгинском горном поднятии. <i>Y. pseudotuberculosis</i> 0:1b. Three FESLF genovariants (populations) in Khentei, Khangai and Kharhira-Turgen-Mongun-Taiginsky mountain uplift.	<i>Y. pseudotuberculosis</i> 0:1b. MRCA (most recent common ancestor) – абстрактная статистически обоснованная предковая форма <i>Y. pestis</i> . <i>Y. pseudotuberculosis</i> 0:1b. MRCA (most recent common ancestor) is a putative statistically justified ancestral form of <i>Y. pestis</i> .
Способ видообразования Method of speciation	Перипатрическое. “Миграция” возбудителя ДСЛ в кровь монгольского сурка в трех географических популяциях. Автономное	Генетическая сальтация. Горизонтальный перенос генов от других микроорганизмов или из внешней среды, делеции и

	<p>постепенное тритоное популяционно-генетическое преобразование клонов-основателей.</p> <p>Peripatric. “Migration” of FESLF into circulation of Mongolian marmot in three geographical populations. Autonomous gradual tritope population-genetic transformation of founder clones.</p>	<p>инактивации генов, утративших функции в новой среде.</p> <p>Genetic saltation. Horizontal transfer of gene structures from other microorganisms or from the external environment, deletion and inactivation of genes, which lost their functions in the new environment.</p>
<p>Эволюционный возраст возбудителя чумы</p> <p>Evolutionary age of the plague pathogen</p>	<p>Эволюционно молодой, сформировался под влиянием последнего максимального (сартанского) похолодания в Центральной Азии 22–15 тыс. лет назад.</p> <p>Evolutionarily young, it was formed under the influence of the last maximum (Sartan) cooling in Central Asia occurred 22–15 thousand years ago.</p>	<p>Эволюционно молодой, “генетическое” видообразование прошло не ранее 30 тыс. лет назад.</p> <p>Evolutionarily young, “genetic” speciation occurred as few as 30 thousand years ago.</p>
<p>Скорость видообразования</p> <p>Speciation rate</p>	<p>Быстрое, квантовое, постепенное (не сальтационное) формирование популяции <i>Y. Pestis</i> с участием кислородного взрыва макрофагов в организме исходного хозяина – монгольского сурка и стресс-индуцированного мутагенеза предкового возбудителя ДСЛ и переходных форм.</p> <p>Rapid, quantum, gradual (non-saltation) formation of a <i>Y.</i></p>	<p>Быстрое, сальтационное видообразование путем нескольких генетических актов аквизиций, делеций и инактиваций.</p> <p>Rapid, saltational speciation via several genetic rounds of acquisition, deletion and inactivation.</p>

	<p>pestis population involving macrophage oxidative burst in the original host species, the Mongolian marmot, and stress-induced mutagenesis of the ancestral FESLF pathogen and its transitional forms.</p>	
<p>Район видообразования Region of speciation</p>	<p>Одновременное тритопное видообразование в Центральной Азии (Монголии): на Хэнтэе, Хангае и Хархира-Турген-Монгун-Тайгинском горном комплексе.</p> <p>Simultaneous tritopic speciation in Central Asia (Mongolia): on Khentei, Khangai and Kharhira-Turgen-Mongun-Taiginsky mountain massive.</p>	<p>Не определен. Предположительно Кавказ или восточный Тибет (Цинхайское плато).</p> <p>Not determined. Presumably the Caucasus or Eastern Tibet (Qinghai Plateau).</p>
<p>Исходный хозяин микроба чумы Original host species for plague microbe</p>	<p>Монгольский сурок <i>Marmota sibirica</i>.</p> <p>Mongolian marmot <i>Marmota sibirica</i>.</p>	<p>Не определен. Предположительно сибирский тушканчик <i>Allactaga sibirica</i> (Цинхайское плато), обыкновенная полевка <i>Microtus arvalis</i> (Кавказ), или какой-либо вид сурка.</p> <p>Not determined. Presumably Siberian jerboa <i>Allactaga sibirica</i> (Qinghai Plateau), common vole <i>Microtus arvalis</i> (Caucasus), or some kind of marmot.</p>
<p>Родственные отношения в видовой группе <i>Y. Pestis</i> Relationships in the <i>Y. pestis</i> species group</p>	<p>Три самостоятельных голофилетических группы. Three independent holophyletic groups.</p>	<p>Единая монофилетическая (голофилетическая) группа. A single monophyletic (holophyletic) group.</p>
<p>Структура эволюционного</p>	<p>Видообразование и</p>	<p>Единый относительно</p>

<p>процесса <i>Y. Pestis</i></p> <p>Pattern of <i>Y. pestis</i> evolutionary process</p>	<p>территориальная экспансия – принципиально разные процессы. Видообразование – тритопный “квантовый” процесс, экспансия – относительно равномерное территориальное расселение по принципу “масляного пятна”.</p> <p>Speciation and territorial expansion are fundamentally different processes. Speciation is a tritopic “quantum” process, expansion is a relatively uniform territorial distribution according to the “oil spot” strategy.</p>	<p>равномерный процесс видообразования и последующей дивергенции, совершающийся по единому эволюционному принципу – накоплению нейтральных мутаций.</p> <p>A single relatively uniform process of speciation and subsequent divergence occurring according to a single evolutionary principle - accumulation of neutral mutations.</p>
--	---	--

РИСУНКИ

Рисунок 1. Типичная молекулярная филогенетическая дендрограмма *Yersinia pestis*, созданная на основе анализа молекулярных SNP маркеров [21]. MRCA (most recent common ancestor) – абстрактный наиболее современный статистически обоснованный предок вида *Y. pestis*. N07 – узел политомии (branches 1–4), возникший перед началом 2-й пандемии чумы (“Черной смерти”). Овалом выделены “полевковые” геноварианты 0.PE (подвиды) возбудителя чумы, образовавшие зону наиболее древних природных очагов в Евразии.

Figure 1. A typical molecular phylogenetic dendrogram of *Yersinia pestis* based on the molecular SNP marker analysis [21]. MRCA (most recent common ancestor) is a putative most recent statistically justified ancestor of the species *Y. pestis*. N07 is a polytomy node (branches 1–4) that arose before the onset of the second plague pandemic (the “Black Death”). The oval highlights the “vole” genovariants 0.PE (subspecies) of the plague causative agent, which formed the zone of most ancient natural foci in Eurasia.

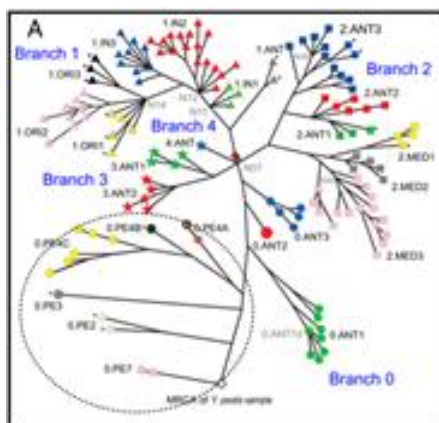
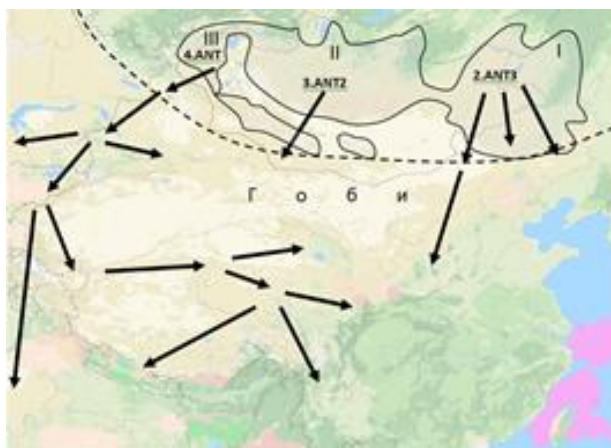


Рисунок 2. Тритопное происхождение трех геновариантов (подвидов) чумного микроба *Yersinia pestis* 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1 в трех географических популяциях монгольского сурка *Marmota sibirica sibirica* (I), *M. sibirica caliginosus* (II) и *M. sibirica ssp.* (III) и три самостоятельных маршрута их территориальной экспансии. Пунктирная линия очерчивает южную границу зоны глубокого промерзания грунта.

Figure 2. The tritopic origin of the three geneovariantes (subspecies) for the plague microbe *Yersinia pestis* 2.ANT3, 3.ANT2 and 4.ANT1 in the three geographic populations of the Mongolian marmot *Marmota sibirica sibirica* (I), *M. sibirica caliginosus* (II) and *M. sibirica ssp.* (III) and three independent routes of relevant territorial expansion. Dottedline outlines the southern boundary of the zone of soil deep freezing.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Сунцов Виктор Васильевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории популяционной экологии, 119071, Россия, Москва, Ленинский просп., дом 33, Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН. Тел 8-985-17-18-904. E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Suntsov Viktor Vasilievich, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Population Ecology, 119071, Russia, Moscow, Leninskyprosp. 33, A.N. Severtsov RAS. Tel 8-985-17-18-904. Email: vvsuntsov@rambler.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ ВИДООБРАЗОВАНИЯ МИКРОБА ЧУМЫ *YERSINIA PESTIS* КАК ОСНОВА АДЕКВАТНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЭВОЛЮЦИОННОЙ МОДЕЛИ

ECOLOGICAL SCENARIO OF THE PLAGUE MICROBE *YERSINIA PESTIS* SPECIATION UNDERLYING ADEQUATE MOLECULAR EVOLUTIONARY MODEL

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ МОДЕЛИ *YERSINIA PESTIS*
EVOLUTIONARY MODELS OF *YERSINIA PESTIS*

Ключевые слова: *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, видообразование, филогенез, эволюционные модели, экологический сценарий.

Key words: *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, speciation, phylogenesis, evolutionary models, ecological scenario.

ОБЗОРЫ

Количество страниц текста – 5, количество таблиц – 1. количество рисунков – 2.

23.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет адрес (URL) цитируемой статьи
1	Балахонов С.В., Ярыгина М.Б., Гладких А.С., Миронова Л.В., Феранчук С.И., Бочалгин Н.О., Рождественский Е.Н., Витязева С.А., Нацагдорж Б., Цэрэнноров Д., Цогбадрах Н., Косилко С.А., Корзун В.М. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов <i>Yersinia pestis</i> , выделенных на монгольской территории трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы // Пробл. особо опасн. инф. 2019. № 3. С. 34–42.	Balakhonov S.V., Yarygina M.B., Gladkikh A.S., Mironova L.V., Feranchuk S.I., Bochalgin N.O., Rozhdestvensky E.N., Vityazeva S.A., Natsagdorzh B., Tserennorov D., Tsogbadrakh N., Kosilko S.A., Korzun V.M. Molecular-Genetic Characteristics of <i>Yersinia pestis</i> Strains Isolated in the Mongolian Territory of Transboundary Sailyugem Natural Plague Focus. Problems of Particularly Dangerous Infections, 2019, no. 3, pp. 34–42.	https://journal.microbe.ru/jour/article/view/1173 [doi.org/10.21055/0370-1069-2019-3-34-42]
2	Банников А.Г. Млекопитающие Монгольской Народной Республики. М.: Изд-во АН СССР, 1954. 670 с.	Bannikov A.G. Mammals of Mongol People Republic. Moscow: Acad. Sci. USSR, 1954. 670 p.	

3	Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Краснов Я.М., Никифоров К.А., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Кутырев В.В. Природный мегаочаг основного подвида <i>Yersinia pestis</i> античного биовара филогенетической ветви 4.ANT в Горном Алтае // Пробл. особо опасн. инф. 2018. № 2. С. 49–56.	Eroshenko G.A., Popov N.V., Krasnov Y.M., Nikiforov K.A., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Kutuyrev V.V. Natural Mega-Focus of <i>Yersinia pestis</i> Main Subspecies, Antique Biovar, Phylogenetic Line 4.ANT in Gorny Altai. Problems of Particularly Dangerous Infections, 2018, no. 2, pp. 49–56.	https://journal.microbe.ru/jour/article/view/479 [doi.org/10.21055/0370-1069-2018-2-49-56].
4	Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Одинокоев Г.Н., Оглодин Е.Г., Носов Н.Ю., Виноградова Н.А., Гусева Г.А., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Анализ разнообразия и определение геновариантов штаммов возбудителя чумы из очагов Монголии // Генетика. 2015. Т. 51, № 3. С. 298–305.	Kukleva L. M., Shavina N. Yu., Odinokov G. N., Oglodin E. G., Nosov N. Yu., Vinogradova N. A., Guseva N. P., Eroshenko G. A., Kutuyrev V. V. Analysis of Diversity and Identification of the Genovariants of Plague Agent Strains from Mongolian Foci. Genetics, 2015, vol. 51, no. 3, pp. 298–305.	https://naukarus.com/analiz-raznoobraziya-i-opredelenie-genovariantov-shtammov-vozbuditelya-chumy-iz-ochagov-mongolii
5	Кучерук В.В. Вопросы палеогенезиса природных очагов чумы в связи с историей фауны грызунов // Фауна и экология	Kucheruk V.V. Issues of paleogenesis of natural foci of plague in connection with the history of the rodent fauna. Fauna and Ecology of Rodents. 1965, no.7, pp. 5–86.	

	грызунов. 1965. № 7. С. 5–86.		
6	Павлова А.И., Ерошенко Г.А., Одинокоев Г.Н., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Краснов Я.М., Кутырев В.В. Анализ генетической изменчивости штаммов <i>Yersinia pestis</i> средневекового биовара из природных очагов чумы России и Монголии // Пробл. особо опасн. инф. 2012. № 114. С. 49–53.	Pavlova A.I., Eroshenko G.A., Odinokov G.N., Koukleva L.M., Shavina N.Yu., Krasnov Ya.M., Kutyrer V.V. Analysis of Genetic Variability of <i>Yersinia pestis</i> Strains (Medieval Biovar) Isolated in Natural Plague Foci of the Russian Federation and Mongolia. Problemy osobo opasnih inf., 2012, no. 114, pp. 49–53.	https://journal.microbe.ru/jour/article/view/872
7	Ралль Ю.М. Природная очаговость и эпизоотология чумы. М.: Медицина, 1965. 363 с.	Rall' Yu.M. Natural facility and epizootolog of plague. Moscow: Medicina, 1965. 363 p.	
8	Сомов Г.П. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка. М.: Медицина, 1979. 184 с.	Somov G.P. Far Eastern Scarlet-like fever. Moscow: Medicina, 1979. 184 p.	
9	Сунцов В.В. “Квантовое” видообразование микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> в гетероиммунной среде – популяциях гибернирующих сурков-	Suntsov V.V. Quantum Speciation of <i>Yersinia pestis</i> Plague Microbe in a Heteroimmune Environment: In the Populations of Hibernating Tarbagan Marmots (<i>Marmota sibirica</i>). Contemporary Problems of Ecology, 2018, vol. 11, no. 4, pp. 343–354.	https://www.sibran.ru/upload/iblock/022/0220c85817ad8605599e3c8f0b1ee8e1.pdf [doi: 10.1134/S199542551804008X]

	тарбаганов (<i>Marmota sibirica</i>) // Сиб. экол. журн. 2018. № 4. С. 379–394.		
10	Сунцов В.В. Исключительная роль специфической блохи сурков <i>Oropsylla silantiewi</i> (Ceratophyllidae: Siphonaptera) в видообразовании микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> // Паразитология. 2018. Т. 52, № 1. С. 3–18.	Suntsov V.V. The exceptional role of the specific marmot flea <i>Oropsylla silantiewi</i> (Ceratophyllidae: Siphonaptera) in the speciation of the plague microbe <i>Yersinia pestis</i> . Parazitologia, 2018, vol. 1, pp. 3–18.	https://www.zin.ru/journals/parazitologiya/content/2018/prz_2018_1_1_Suntsov.pdf
11	Сунцов В.В. Происхождение чумы. Перспективы эколого-молекулярного генетического синтеза // Вестник РАН. 2019. Т. 89, № 3. С. 260–269.	Suntsov V.V. Origin of the Plague: Prospects of Ecological–Molecular–Genetic Synthesis. Herald of the Russian Academy of Sciences, 2019, vol. 89, no. 3, pp. 271–278.	https://www.researchgate.net/publication/332289810_Proishozdenie_cumy [doi.org/10.31857/S0869-5873893260-269] [doi: 10.1134/S1019331619010118]
12	Сунцов В.В. Перспективы синтеза молекулярно-генетического и экологического подходов к проблеме видообразования микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> // Успехи совр. биол. 2020. Т. 140, № 1. С. 43–57.	Suntsov V.V. Prospects for the Synthesis of Ecological and Molecular-Genetic Approaches to the Problem of the Speciation of the Plague Microbe <i>Yersinia pestis</i> . Biology Bulletin Reviews, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 324–337.	https://www.researchgate.net/publication/338501385_Perspektivy_sinteza_molekularno-geneticeskogo_i_ekologiceskogo_podhodov_k_probleme_vidoobrazovania_mikroba_cumy_Yersinia_pestis [doi: 10.31857/S0042132420010068] [doi: 10.1134/S2079086420040088]

13	Сунцов В.В. Гостальный аспект территориальной экспансии микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> из популяций монгольского сурка-тарбагана (<i>Marmota sibirica</i>) // Зоол. журн. 2020. Т. 99, № 11. С. 1307–1320.	Suntsov V.V. Host Aspect of Territorial Expansion of the Plague Microbe <i>Yersinia pestis</i> from the Populations of the Tarbagan Marmot (<i>Marmota sibirica</i>). Biol. Bull., 2021, no. 8, pp. 211–223.	https://sciencejournals.ru/view-article/?j=obbio&y=2021&v=82&n=6&a=ObBio2106007Suntsov [doi: 10.31857/S0044513420090160]
14	Сунцов В.В. Политопное видообразование микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> как причина филогенетической трихотомии в географических популяциях монгольского сурка-тарбагана (<i>Marmota sibirica</i>) // Журн. общей биол. 2021. Т. 82, № 6. С. 431–444.	Suntsov V.V. Polytopic speciation of the plague microbe <i>Yersinia pestis</i> as a cause of phylogenetic trichotomy in geographical populations of the Mongolian marmot-tarbagan (<i>Marmota sibirica</i>). Zhurnal obschey biologii, 2021, vol. 82, no. 6, pp. 431–444.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47210373 [doi: 10.31857/S0044459621060075]
15	Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Экологические аспекты эволюции микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> и генезис природных очагов // Изв. РАН. Сер. биол. 2000. № 6. С. 645–657.	Suntsov V.V., Suntsova N.I. Ecological aspects of the evolution of the plague microbe <i>Yersinia pestis</i> and the genesis of natural foci. Biology Bulletin, 2000, vol. 27, no. 6, pp. 541–552.	https://www.researchgate.net/profile/Victor-Suntsov/publication/12180889_Ecological_aspects_of_evolution_of_the_plague_microbe_Yersinia_pestis_and_genesis_of_natural_reservoirs/links/552eb78f0cf2acd38cbbd68f/Ecological-aspects-of-evolution-of-the-plague-microbe-Yersinia-pestis-and-genesis-of-natural-reservoirs.pdf
16	Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Чума. Происхождение и	Suntsov V.V., Suntsova N.I. The Plague. Origin and Evolution of Epizootic system (ecological,	

	эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты). М.: КМК, 2006. 247 с	geographical and social aspects). Moscow: KMK, 2006. 247 p.	
17	Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guiyoule A., Carniel E. <i>Yersinia pestis</i> , the cause of plague, is a recently emerged clone of <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> . PNAS, 1999, vol. 96, no. 24, pp. 14043–14048.		https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.96.24.14043 [doi:10.1073/pnas.96.24.14043]
18	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-Francisque V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, <i>Yersinia pestis</i> . PNAS, 2004, vol.101, no. 51, pp. 17837–17842.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15598742/ [doi10.1073pnas.0408026101]
19	Bouma H.R., Carey H.V.,		https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1189/jlb.0

	Kroese F.G.M. Hibernation: the immune system at rest? <i>J. Leukoc. Biol.</i> , 2010, vol. 88, pp. 619–624.		310174 [doi: 10.1189/jlb.0310174]
20	Brandler O. Molecular diversity and taxonomy in marmots. <i>Proceed. 7th Intern. Conf. on the Genus Marmota “Marmots of the old and new world”</i> , Ulan-Bator, 2018, pp. 97–104.		https://rusmarmot.files.wordpress.com/2018/09/proceedings_imc7.pdf
21	Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Weinert L.A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu M., Wang X., Zhou D., Qi Z Du Z., Wu H., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang R. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, <i>Yersinia pestis</i> . <i>PNAS</i> , 2013, vol. 110, no. 2, pp. 577–582.		https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1205750110 [doi.org/10.1073/pnas.1205750110]
22	Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M., Le Guern A.-S.,		https://www.nature.com/articles/s41435-019-0065-0

	Savin C., Pizarro-Cerdá J. <i>Yersinia pestis</i> and plague: An updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. <i>Genes Immun.</i> , 2019, vol. 20, no. 5, pp. 357– 370.		[doi.org/10.1038/s41435-019-0065-0]
23	Fukushima H., Gomyoda M., Hashimoto N., Takashima I., Shubin F.N., Isachikova L.M., Paik I.K., Zheng X.B. Putative origin of <i>Yersinia</i> <i>pseudotuberculosis</i> in western and eastern countries. A comparison of restriction endonuclease analysis of virulence plasmids. <i>Int. J. Med.</i> <i>Microbiol.</i> , 1998, vol. 288, pp. 93–102.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728409/ [doi: 10.1016/s0934-8840(98)80105-9]
24	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		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11574570/ [doi: 10.1128/JCM.39.10.3541–3547.2001]

	prevalence of the virulence plasmid, the superantigen <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> -derived mitogen, and the high-pathogenicity island among <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> strains. J. Clin. Microbiol., 2001, vol. 39, no. 10, pp. 3541–3547.		
25	Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'kova Z.V., Oglodin E.G., Guseva N.P. Phylogeny and classification of <i>Yersinia pestis</i> through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of Independent States. Front. Microbiol., 2018, vol. 9, art. 1106.		https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01106/full [doi.org/10.3389/fmicb.2018.01106]
26	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.,		https://www.nature.com/articles/ng.705 [doi:10.1038/ng.705]

	Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Rave J., Yang R., Carniel E., Achtman M. <i>Yersinia pestis</i> genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. Nature Genetics, 2010, vol. 42, no. 12, pp. 1140–1145.		
27	Octavia S., Lan R. The family Enterobacteriaceae. The Prokaryotes. Eds Rosenberg E., DeLong E.F., Lory S., Stackebrandt E., Thompson F. Berlin; Heidelberg: Springer, 2014. P. 225–286.		https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-38922-1_167?noAccess=true
28	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, vol. 13, no. 6, pp. 539–547.		http://webcentral.uc.edu/eProf/media/attachment/eprofmediafile_435.pdf

29	Pisarenko S.V., Evchenko A.Yu., Kovalev D.A., Evchenko Y.M., Bobrysheva O.V., Shapakov N.A., Volynkina A.S., Kulichenko A.N. <i>Yersinia pestis</i> strains isolated in natural plague foci of Caucasus and Transcaucasia in the context of the global evolution of species. Genomics, 2021, vol. 113, pp. 1952–1961.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33862185/ [doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.04.021]
30	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, no.4, pp. 1054–1062.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11893609/ [doi: 10.1152/ajpregu.00562.2001]
31	Rascovan N., Sjogren K.G., Kristiansen K., Nielsen R., Willerslev E., Desnues C., Rasmussen S. Emergence and Spread of Basal Lineages of <i>Yersinia pestis</i> during the Neolithic Decline. Cell,		https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867418314648 [doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.005]

	2019, № 176, pp. 295–305.		
32	Rasmussen S., Allentoft M.E., Nielsen K., Orlando L., Sikora M., Sjogren K.-G., Pedersen A.G., Schubert M., Dam A.V., Kapel C.M.O., Nielsen H.B., Brunak S., Avetisyan P., Epimakhov A., Khalyapin M.V., Gnuni A., Kriiska A., Lasak I., Metspalu M., Moiseyev V., Gromov A., Pokutta D., Saag L., Varul L., Yepiskoposyan L., Sicheritz-Ponte T., Foley R.A., Lahr M.M., Nielsen R., Kristiansen K., Willerslev E. Early divergent strains of <i>Yersinia pestis</i> in Eurasia 5,000 years ago. Cell, 2015, № 163, pp. 571e82.		https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(15)01322-7 [doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.009]
33	Riehm J.M., Vergnaud G., Kiefer D., Damdindorj T., Dashdavaa O., Khurelsukh T., Zoller L., Wolfe R., Le Fleche P., Scholz H.C. <i>Yersinia pestis</i> Lineages in Mongolia. PLoS ONE, 2012, vol. 7, no. 2, e30624.		https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0030624 [doi:10.1371/journal.pone.0030624]

34	Skurnik M., Peippo A., Ervela E. Characterization of the O-antigen gene cluster of <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> and the cryptic O-antigen gene cluster of <i>Yersinia pestis</i> shows that the plague bacillus is most closely related to and has evolved from <i>Y. pseudotuberculosis</i> serotype O:1b. Mol. Microbiol., 2000, vol. 37, no. 2, pp. 316–330.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931327/ [doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.01993.x]
35	Valtuna A.A., Neumann G.U., Spyrou M.A., Musralina L., Aronb F., Beisenov A., Belinskiy A.B., Bos K.I., Buzhilova A., Conrad M., Djansugurova L.B., Dobes M., Ernee M., Fernandez-Eraso J., Frohlich B., Furmanek M., Hałuszkon A., Hansen S., Harney E., Hiss A.N., Hubner A., Key F.M., Khussainova E., Kitov E., Kitova A.O., Knipper C., Kuhner D., Lalueza-Foxa C., Littleton J., b, Ken Massy K., Mittnik A., Mujika-Alustiza		https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2116722119 9 [doi.org/10.1073/pnas.2116722119]

	J.A., Olald I., Papac L., Penske S., Peska J., Pinhasi R., Reich D., Reinhold S., Stah R., Stauble H., Tukhbatova R.I., Vasilyev S., Veselovskaya E., Warinner C., Philipp W., Stockhammer P.W., Haak W., Krause J., Herbiga A. Stone Age <i>Yersinia pestis</i> genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. PNAS, 2022, vol. 119, no. 17, e2116722119.		
36	Wren B.W. The <i>Yersinia</i> – a model genus to study the rapid evolution of bacterial pathogens. Nat. Rev. Microbiol., 2003, vol.1, no. 1, pp 55–64.		https://www.nature.com/articles/nrmicro730 [doi:10.1038/nrmicro730]