

Происхождение чумы: экологический сценарий

К 120-летию открытия А.Йерсеном и Ш.Китазато микроба чумы *Yersinia pestis*

В.В.Сунцов

Возросший в последние годы интерес ученых к вопросам происхождения болезнетворных микроорганизмов обусловлен возможным появлением в измененной человеком среде новых и возвращением «забытых» болезней, в перечень которых вошла чума. Всплеск интереса к ее возбудителю был инициирован террористической высадкой, совершенной в 2001 г. в США с применением бактериологического агента — сибиреязвенного микроба. Его, как и микроба чумы, относят к особо опасным для человека патогенам, которые могут использоваться в качестве биологического оружия. Значит, сегодня перед мировой наукой стоит задача расшифровать молекулярные процессы, формирующие свойства таких болезнетворных микроорганизмов. Для ее решения нужны адекватные исследовательские модели, и одна из них — чума.

Немного истории

Первые упоминания о чуме (или чумоподобной инфекции) известны из Первой книги Царств Библии, где говорится о «вселенском море», охватившем население ближневосточных городов Азот, Гэф, Аскалон, Ашдод, Вифсамис во время войны филис-



Виктор Васильевич Сунцов, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Института проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН. Занимается изучением происхождения и эволюции возбудителей природноочаговых инфекций, в частности чумы.

тимлян с израильтянами в 1200 г. до н.э. Болезнь сопровождалась тотальным падежом «мышей» и появлением на теле больных людей «наростов» (бубонов). С той далекой поры и до наших дней загадка происхождения чумы занимает прогрессивные умы человечества. История насчитывает сотни чумных эпидемий и эпидемических вспышек [1]. Но относительно полные сведения имеются лишь о двух последних пандемиях. Первая из них, «черная смерть», выйля

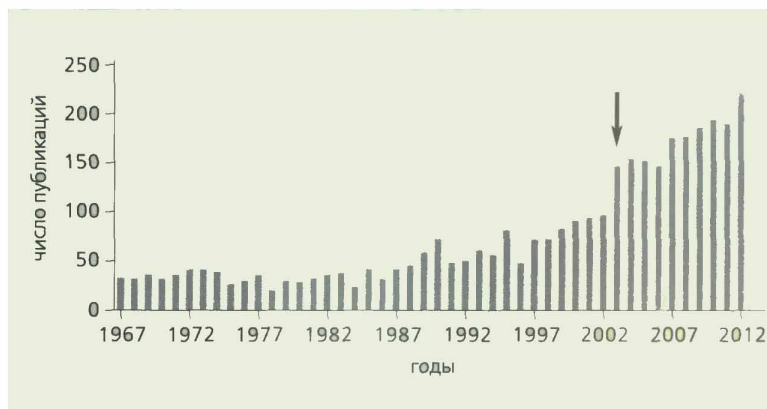
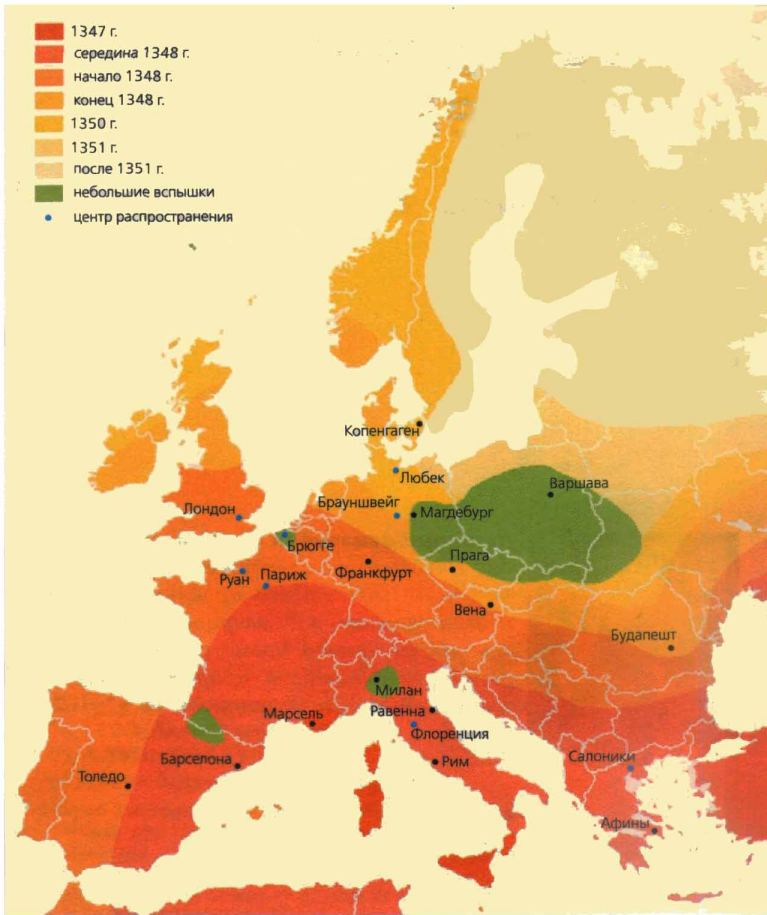


Диаграмма публикаций по проблеме чумы, фиксирующая скачок их числа с 2003 г.



Карта распространения чумы в Европе. Пандемия, начавшаяся в центральных районах Азии, достигла берегов Черного моря в 1347 г.



Пандемия «черная смерть». Чума бубонной формы.

из глубин Центральной Азии, охватила Ближний Поволжье, Причерноморье, Ближний Восток, Европу, в Северной Африке распространилась по Средиземноморью и оттуда по долине Нила углубилась к югу континента до Киликийского. Последняя началась в конце XIX в. в Гонконге, откуда корабельные крысы разнесли чуму по всему миру и она охватила более 80 морских портовых городов. В Африке и в Новом Свете с домовыми грызунами возбудитель проник в глубь континентов, где внедрился в природу и обеспокоился в виде устойчивых вторичных природных очагов [2, 3].

Целители и врачеватели с глубокой древности задумывались над секретами неожиданного, словно «из-под земли», возникновения чумных эпидемий в разных странах и на разных континентах, но догадка причины этого явления стало возможным только благодаря созданию теории природной очаговости чумы. Для этого науке об инфекциях понадобилось пройти исторический путь длиной более столетий.

Начало действительно научному подходу к познанию чумы положили 120 лет назад А.Йерсен и Ш.Киттагато. В 1894 г. в Гонконге в начале третьей пандемии они открыли возбудителя этой инфекции — микроб *Bacteria pestis* (позднее — *Pasteurella pestis*, а с 1967 г. — *Yersinia pestis*), доказав тем самым микробную этиологию болезни. В 1906 г. Английская комиссия, созданная для выяснения причин пандемии в колониальной Индии и разработки методов борьбы с ней, установила носительство чумного микроба синантропными грызунами (серой и черной крысами, домовая мышь, бенгальской и индийской бандикотами). Казалось бы, версия о чуме как исходной болезни синантропных крыс получила надежное обоснование. Но уже через несколько лет, в 1911 г. Д.К.Заболотный в Забайкалье выделил возбу-

теля чумы в популяциях дикого грызуна сурка тарбагана (*Marmota sibirica*), обитающего в малонаселенных степных и горностепных ландшафтах Южной Сибири и Центральной Азии. В 1920–1930-х годах Ву Лиен-те, работая сначала в крысиных очагах многих стран мира, а затем в глубинах Центральной Азии, в удаленных от цивилизации очагах «тарбаганьей болезни», предположил, что она возникла именно в этих местах, причем очень давно [4]. Эта гипотеза, не обоснованная какими-либо весомыми аргументами, была широко поддержана во многих научных публикациях. В них авторы связывали древность возбудителя с филогенетической древностью сурков — первичных, по их представлениям, хозяев чумного микроба.

К середине XX в. был накоплен большой объем знаний по эпидемиологии, эпизоотологии, клинике болезни, ее распространению в мире, дано определение природного очага чумы и сформулированы, хотя и не бесспорно, основные положения теории. Ее фундамент стал закладываться Заболотным на основании сведений, полученных им при изучении маньчжурской вспышки в 1898 г., а к 1960-м годам теория приобрела вполне логичный вид. Чума предстала как древняя болезнь норových грызунов, возникшая в олигоцене-миоцене-плиоцене в аридных районах Палеарктики (или Голарктики), передающаяся трансмиссивным путем с участием «блокированных» блох. Со временем возбудитель инфекции по межконтинентальным сухопутным мостам (берингийскому, синайскому и панамскому) попал на все континенты мира, исключая Австралию и Антарктиду. Однако сегодня эта версия о естественном проникновении возбудителя чумы в Новый Свет из Северной Азии мало популярна, а преобладает идея его антропогенной интродукции морским путем во время последней, третьей пандемии. В наши дни чумной микроб существует на четырех континентах в многочисленных природных очагах в популяциях более 200 видов диких норových млекопитающих.

На основе этой господствующей гипотезы о месте и времени появления чумного микроба выстраивались и увязывались «классические» положения теории: медленное коэволюционное формирование микроба и среды его обитания — аридных ценозов Северного полушария (степей, горных степей, полупустынь, пустынь), с которыми связана эволюция сурков, сусликов, песчанок, пищух, полевок.

В последнюю четверть XX в., по мере появления новых экологических, палеоклиматических и других фактов, а также совершенствования молекулярных методов исследования, стало ощущаться несовершенство теории природной очаговости, накапливались и обострялись противоречия. Одно из них — толкование адаптивной сущности трансмиссивной передачи возбудите-



«Черная смерть». Гравюра П.Фюрста, 1656 г.

ля блохой, у которой в просвете пищеварительного тракта образуется блок размножающимися бактериями. Парадокс состоит в том, что «блокированная» блоха живет всего несколько дней и умирает от голода. Такой механизм трансмиссии вряд ли можно считать эволюционно отточенным. Противоречия в теории множилось быстро, и на рубеже XX и XXI вв. «красивая» теория природной очаговости чумы дала сбой. Принципиально новую идею относительно времени появления возбудителя выдвинула молекулярная генетика.

Когда появился микроб чумы?

Доказанное в 1980 г. молекулярными методами непосредственное родство псевдотуберкулезного (*Y.pseudotuberculosis*) и чумного (*Y.pestis*) микробов привело к выводу об их недавней дивергенции, правда, без указания времени и места, когда именно и где это случилось [5]. Высокое сходство их геномов позволяло некоторым авторам даже объединить их в один вид в качестве отдельных подвидов, хотя вызывают они совершенно разные болезни. И псевдотуберкулезного, и чумного микробов относят к семейству Enterobacteriaceae — возбудителям кишечных инфекций, но послед-



Микрофотография чумной палочки. Увел. x200.

www.cdc.gov.

ний, будучи паразитом крови, не имеет к ним никакого отношения. У него иная адаптивная среда, и в принципе его нужно отнести к другому семейству [3].

Идея недавнего отделения чумного микроба от псевдотуберкулезного была неожиданной, но отнюдь не новой. В 1950—1970-х годах такие мысли высказывали В.Н.Беклемишев, В.А.Бибикина, А.И.Дятлов, Л.Н.Классовский, В.С.Петров, Н.М.Хрустцелевская. Но тогда подобные интуитивные ощущения эволюционной молодости возбудителя чумы выглядели теоретически чуждыми, паранаучными и деструктивными, поэтому они не нашли поддержки у ортодоксов.

В 1999 г. М.Ахтман с соавторами опубликовали результаты своих генетических исследований [6]. После этой, можно сказать, революционной статьи в течение нескольких лет почти все работы о чумном микробе включали тезис: «возбудитель чумы *Yersinia pestis* произошел от возбудителя псевдотуберкулеза *Y.pseudotuberculosis* 20000—1500 лет назад», т.е. в конце позднего плейстоцена или голоцене. Точность такой датировки, рассчитанной методом «молекулярных часов», позволяла выстраивать дальнейшие экологические следствия. Указанный Ахтманом верхний временной предел происхождения чумного микроба (1500 лет назад) можно игнорировать, как и идею автора о зарождении микроба в сельскохозяйственных районах долины Нила в популяциях экзоантропной травяной мыши (*Arvicanthis niloticus*). Разносторонние факты надежно свидетельствуют об отсутствии какого-либо вмешательства человека в этот естественный процесс. Несомненно, это был дикий микроб. Нижний временной предел (20 тыс. лет назад) — конец позднего плейстоцена — более правдоподобен. Тогда,

во время максимального похолодания в Северной и Восточной Азии, зона «вечной» мерзлоты продвинулась на юг до Гобийской пустыни. На территории Северной, Восточной и Центральной Азии этот период именуют сартапским временем (22—15 тыс. лет назад). Полагаю, что районом происхождения возбудителя чумы стала Центральная Азия — уникальная психроаридная область, где «вечная» мерзлота сомкнулась с пустыней, где холодно и сухо.

Вслед за статьей Ахтмана появилась публикация М.Скурника с соавторами, указывающая на непосредственного предка чумного микроба [7]. Им оказался сапрозоонозный психрофильный псевдотуберкулезный микроб 1-го (O:1b) серотипа, преобладающий в органике внешней среды (моче, экскрементах животных). В холодных районах Сибири, Дальнего Востока и Центральной Азии этот серотип вызывает у людей дальневосточную скарлатиноподобную лихорадку (ДСПЛ), которую еще называют болезнью из холодильника. Чаще ею заболевают люди, употребляющие немывтые продукты (фрукты, овощи), хранившиеся в овощехранилищах и холодильниках, доступных грызунам. «Молекулярные часы» и ареал возбудителя ДСПЛ в обширном регионе азиатской «вечной мерзлоты» позволяют ориентировочно отнести время его возникновения к началу плейстоцена, когда в связи с всеобщим похолоданием на Земле началось обширное оледенение Северного Ледовитого океана [3, 6].

К концу XX в. набралось множество научных фактов, подтверждающих недавнее происхождение микроба чумы от возбудителя псевдотуберкулеза 1-го серотипа, и потому выводы Ахтмана и Скурника были подхвачены широким кругом исследователей. Итак, на вопрос «когда?» был получен вполне правдоподобный «молекулярно-генетический» ответ. А на вопросы «где?» и «как?» смогла ответить эволюционная экология (при поддержке других классических направлений естествознания).

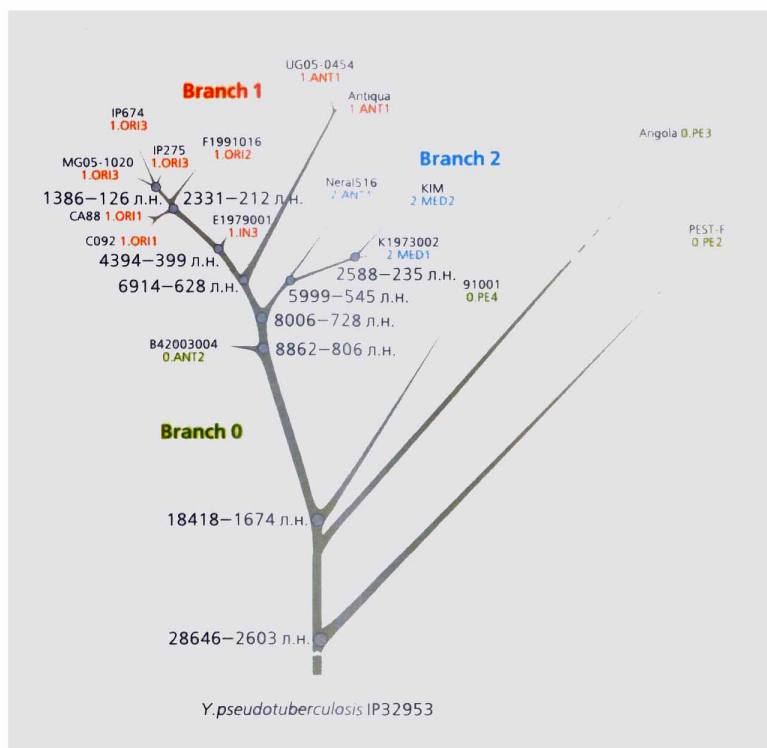
Головокружение от успехов

К началу XXI в. выяснилось, что одно из основополагающих положений в теории природной очаговости чумы (филогенетическая древность возбудителя) ошибочно. Это подстегнуло научный ажиотаж, и среди ученых ведущих стран мира, включая Россию с ее полуразрушенной противочумной системой, началась настоящая гонка за приоритетом в раскрытии происхождения чумы как молодой инфекции. Возглавили эту гонку молекулярные генетики — такова сейчас «мода» эволюционной биологии.

В современных исторических реконструкциях в биологии доминирует новая филогенетика (молекулярная филогенетика, генофилетика). Отчас-

ти это лидерство оправдано широкими возможностями, которые предоставляют молекулярные структуры и компьютерные технологии филогенетических построений, позволяющие сравнивать и обрабатывать миллионы признаков, — таких как последовательности нуклеотидов. Все составляющие новой филогенетики полезны, они необходимы для создания естественных филогенетических схем, но недостаточны, особенно в отношении прокариот. Молекулярная генетика — молодая наука, и закономерности молекулярной эволюции пока не вполне ясны. Филогении можно выстраивать только по гомологичным признакам, а их выявление, в том числе и на молекулярном уровне, представляет немалую проблему. Выводы на основе применения разных молекулярногенетических методов далеко не однозначны, порой не согласуются между собой и с данными других наук: экологии, биогеографии, микробиологии и др. Такая обескураживающая разногласия свойственна и заключениям в отношении микроба чумы.

Успехи в изучении молекулярногенетической структуры бактерий рода *Yersinia* и их диагностики несомненны. По специфическим молекулярным маркерам можно определить и охарактеризовать чумного микроба из любого природного или антропогенного очага (даже какой-либо отдельной его части), можно также дифференцировать множество его внутривидовых популяционных форм, приспособленных к какому-либо одному хозяину или к нескольким видам хозяев. Но генетические маркеры позволяют выявлять и ранжировать кластеры признаков и строить только древа генов, отражающих эволюцию отдельных признаков или морфо-функциональных систем (отдельные семофилезы). Однако выстраивать по отдельным маркерам-признакам целые филогенезы — дело сомнительное, рискованное и ненадежное. Молекулярногенетические различия позволяют судить о структуре внутривидового разнообразия, но не о его причинах и путях формирования. Таким образом, все молекулярногенетические филограммы, сценарии происхождения и эволюции микроба чумы — лишь частные семофилезы, отдельные схемы преобразования каких-либо «удобных» признаков, не более чем «вариации на тему» про-



Наиболее популярное в настоящее время филогенетическое древо, построенное на основе «удобных» молекулярных маркеров [8]. По данным молекулярной генетики, в его основании находятся наиболее древние «полевковые» подвиды (O.PE2, O.PE3, O.PE4). Названия биоваров микроба чумы: ANT — *antiqua* (древний); MED — *mediaevalis* (средневековый); ORI — *orientalis* (восточный); л.н. — лет назад.

исхождения возбудителя чумы. Филогенезы с экологической (адаптационной) точки зрения, — это множество комбинаторных, сложно взаимодействующих семофилезов. Филогения — история конкретной группы, и познается она только через ее результаты. Ими служат признаки и функции организмов, включая морфологические, поведенческие, физиологические, биохимические, молекулярногенетические, а также отношение организмов к абиотическим и биотическим факторам среды, распространение в пространстве и времени и т.д. Значит, чтобы получить и проанализировать целые совокупности таких комбинаций, нужны годы и годы напряженных кропотливых совместных классических и молекулярногенетических исследований.

Сегодня в среде молекулярных генетиков популярна филогенетическая схема, в которой «полевковые» подвиды микроба чумы, циркулирующие в популяциях полевок (подсемейство Microtinae) и пищух (род *Ochotona*), рассматриваются как наиболее древние примитивные формы, промежуточные между предковым псевдотуберкулезным и дочерним чумным микробами. Действительно, по

ферментации сахаридов рамнозы (Rha+) и мелибиозы (Mlb+) и по некоторым другим признакам эти подвиды сходны с псевдотуберкулезным микробом [8]. Поэтому вопрос о происхождении чумы молекулярные генетики сейчас ставят примерно так: что именно не более 20 тыс. лет назад привело к преобразованию психрофильного сапрозоонозного псевдотуберкулезного микроба 1-го серотипа, циркулирующего в популяции(ях) полевок, в новый филум микроба чумы? Но с экологической точки зрения, ни постановка вопроса в такой форме, ни сама филогенетическая схема, ни прокламирование исторического приоритета полевковых подвидов не выдерживают элементарной критики.

Сценарии происхождения, эволюции и распространения чумного микроба в мире, созданные на основе молекулярногенетических филограмм, как правило, избыточно субъективны домыслами и историческими фантазиями. В зависимости от выбранных генетических маркеров считается, что возбудитель мог возникнуть на Кавказе, либо в горах Памира, в Китае, или на Африканском континенте. Однако ни одна из версий не согласуется ни с известными «классическими» фактами, ни с молекулярногенетическими данными.

Так, ареал псевдотуберкулезного микроба 1-го серотипа приурочен к холодным районам Северо-Центральной Азии и Дальнего Востока; значит, именно там логично искать истоки чумы. Известно также, что псевдотуберкулезный микроб способен синтезировать необходимые для метаболизма аминокислоты из неживой органики внешней среды; а «полевковые» подвиды чумного микроба по биохимическим показателям, в сравнении с «сурковыми», «сусликовыми», «песчанковыми», более зависят от организма хозяина, специализированы к нему и, соответственно, должны быть наиболее молодыми [9]. Кроме того, по генетическим признакам в «полевковые» подвиды объединены микробы, циркулирующие в популяциях полевок (отряд Rodentia) и пищух (отряд Lagomorpha), существенно отличающихся по физиологическим и биохимическим характеристикам! Наконец, псевдотуберкулезный микроб не передается здоровому грызуну напрямую от больного, чтобы стать инвазивным, он должен пребывать некоторое время в холодной внешней среде, т.е. заражение происходит только пищевым путем. Значит, переход свободноживущего псевдотуберкулезного микроба в организм теплокровных полевок за короткое в эволюционном масштабе время должен был совершиться скачкообразно из внешней среды (мочи, экскрементов) в кровь полевок, с температурой тела около 37°C. Для описания такого одноактного видообразования используют концепцию горизонтального переноса специфических плазмид чумного микроба *pFra* и *pPst*. Но, с одной стороны, такое одноактное видообразование в природе вполне справедливо ставится под сомнение последователями

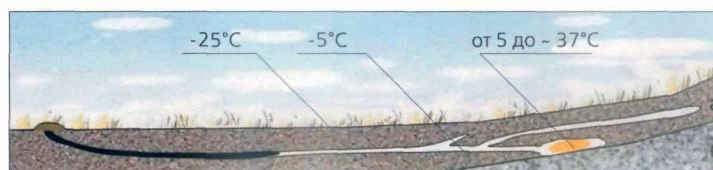
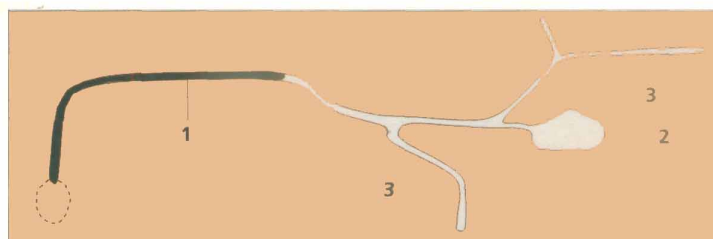
синтетической теории эволюции, с другой стороны, надежных случаев встраивания «экзогенов» в геном чумного микроба в естественных условиях не описано.

Колоссальные достижения в изучении геномов бактерий рода *Yersinia* и их диагностики вызвали в среде молекулярных генетиков «головокружение от успехов». Окрыленная триумфальными успехами молекулярная генетика, как всякое новое «модное» и быстро развивающееся направление, заманулась единолично решить все проблемы построения филогенетического древа рода *Yersinia*. К великому сожалению, эти исследователи, воспринимая «классику» как отживший архаичный натурализм, сосредоточились на своих лабораторно-инструментальных подходах и методах. Несмотря на «агрессивную» экспансию в эволюционной биологии и амбициозные притязания молекулярных генетиков, единолично решить все проблемы происхождения чумы им не под силу. Генофилетика — не особый, успешный и всемогущий раздел филогенетики, а главным образом это источник определенного рода новых и перспективных данных. Новая молекулярная филогенетика, оперирующая этими данными, вместе с классической филогенетикой должны прийти к единому непротиворечивому толкованию любых фактов-признаков и их связей. Это и будет означать открытие эволюционного принципа, экологического и молекулярногенетических механизмов происхождения и эволюции возбудителя чумы.

Происхождение *Yersinia pestis*: взгляд натуралиста

Отсутствие единого хорошо обоснованного подхода к пониманию истории чумы создает переизбыток молекулярногенетической информации, привлекаемой порой невпопад для филогенетических построений. Выручила «классика», которая, казалось бы, уже исчерпала себя в этом вопросе. Прежде всего — экология, точнее экология монгольского сурка тарбагана и ее специфического паразита, блохи *Oropsylla silantiewi*. Этим объектам мы посвятили треть века наших исследований.

Знание экологии монгольского сурка и его блох позволяет понять селективные (адаптационные) процессы, проходившие в микробных популяциях в природе, и причинно-следственные связи в эволюционных филумах. Появление возбудителя чумы в Центральной Азии предопределили два природных фактора: аридность горно-степных ландшафтов, постепенно увеличивающаяся с олигоцена—миоцена, и максимальное похолодание в сартанское время последнего оледенения. Проще говоря, индуктором видообразования микроба чумы был сухой и холодный климат Центральной Азии в конце ледниковой эпохи. Кроме



Монгольский сурок тарбаган и его зимовочная (постоянная) нора. Вверху: зимовочная пробка, состоящая из смеси мелкозема, щебня и цементирующих их экскрементов (1); гнездовая камера (2); отнорки-уборные, в которых в летние месяцы сурки накапливают строительную смесь (3). Внизу: слой мелкозема и щебня (а); и коренные породы (б), приведены температуры грунта и спящих сурков во время раскопки (февраль 1979 г.).

того, в возникновении чумного микроба важную роль играет физиология, точнее поведение монгольского сурка, связанное с устройством зимовочной пробки, а также особенности сурочьей блохи *O.silantiewi*.

В Центральной Азии, в горно-степных поселениях сурка тарбагана влажность почвы очень низкая, всего 2–7% [3], а грунт в зимовочной норе зверька сухой и щебнистый. Изготовить из него земляную пробку внутри норы, в вертикальном лазе диаметром 15–20 см, все равно, что замазать сухим песком отверстие в потолке размером с футбольный мяч. Из-за дефицита почвенной влаги у монгольского сурка выработалось специфичное поведение. При залегании в спячку он устраивает зимовочную пробку из специально подготавливаемой смеси мелкозема, щебня и влажных каловых масс, которые летом собираются в отнорках (уборных). Для перетаскивания камней, обвалянных в фекалиях, сурки используют зубы, при этом частицы фекалий, а с ними и возбудитель псевдотуберкулеза, попадают в ротовую полость. Итак, во рту спящих тарбаганов — экскременты, а в них — кишечный паразит, микроб псевдотуберкулеза!

Сурки — типичные семейно-колонияльные животные. Группировки из 2–22 разновозрастных и разнополых зверьков совместно зимуют в одной постоянной, или зимовочной, норе. У каждого зверька в течение зимней спячки более длительные периоды глубокого сна (торпора) чередуются с короткими периодами бодрствования (эутермии). В торпорной фазе температура тела снижается до 2–5°C, в эутермной может достигать нормальной, у активных сурков — около 37°C. За осенне-зимне-весеннее время сурки не вполне

синхронно просыпаются до 15 раз, примерно дважды в месяц. Таким образом, каждый зверек в течение периода подземной жизни имеет два гомеостатических состояния, между которыми лежит промежуток физиологической гетеротермии. Отсюда следствие: блохи в холодное время года питаются на сурках, температура тела которых лежит в диапазоне 5–37°C. Обратим внимание на непрерывность температур!

В 1970-х годах в тувинском очаге чумы, расположенном в Центральной Азии, мы изучали зимнюю спячку тарбагана. В феврале–марте, во время максимального зимнего промерзания грунта (до глубины более 2 м), раскопали три зимовочных норы. Из них изъяли восемь глубоко спящих и девять проснувшихся активных зверьков, среди которых были молодые, полувзрослые и взрослые особи. Из их шерсти собрали 230 личинок *O.silantiewi*, 60 живых и 452 пустых коконов, а из ротовой полости торпидных зверьков — дополнительно 20 личинок. Пустые коконы (от 4 до 87) обнаружили также на 22 зверьках, отловленных в первые две недели после весеннего пробуждения.

Отметим распределение коконов на шерсти: большая часть прикреплена на голове, у основания хвоста и на наружной стороне задних ног. Все личинки, извлеченные из ротовой полости, оказались с кровью и увеличенными в размерах за счет развития жирового тела, что свидетельствовало о полноценности пищи и об их готовности к окулированию. У спящих зверьков поврежденная личинками слизистая ротовой полости и язык обильно кровоточили, изо рта заметно выступала кровяная пена, а рот, зубы, лапы были обильно испачканы экскрементами (следами устройства зимовочной пробки осенью). Не зарубцевавшиеся раны в рото-



Тувинский природный очаг чумы, Монгун-Тайгинский мезоочаг. Снеговое покрытие в зимне-весенние месяцы не превышает 30—40%, грунт промерзает на глубину более 2 м к началу января, а оттаивает в июле.

вой полости мы наблюдали у всех сурков, отловленных после выхода из нор в конце марта и начале апреля, что говорит о массовости описываемого явления, его общепопуляционном характере.

Отсюда понятна причина концентрации пустых коконов на голове, хвосте и наружной стороне задних ног у спящих и недавно пробудившихся сурков тарбаганов. Зимой грунт промерзает глубже гнездовых камер, и личинки переходят из гнездовой выстилки на более теплые тела спящих зверьков. При этом некоторые личинки, произвольно перемещаясь в шерсти, попадают в ротовую полость сурка, где, питаясь на слизистой, травмируют ее. Перед окукливанием личинки покидают ротовую полость и прикрепляются к шерсти близ рта. Зная позу свернувшегося в шар спящего сурка, у которого нос уткнулся в анус, а задние ноги прижаты к щекам, легко предсказать места прикрепления коконов.

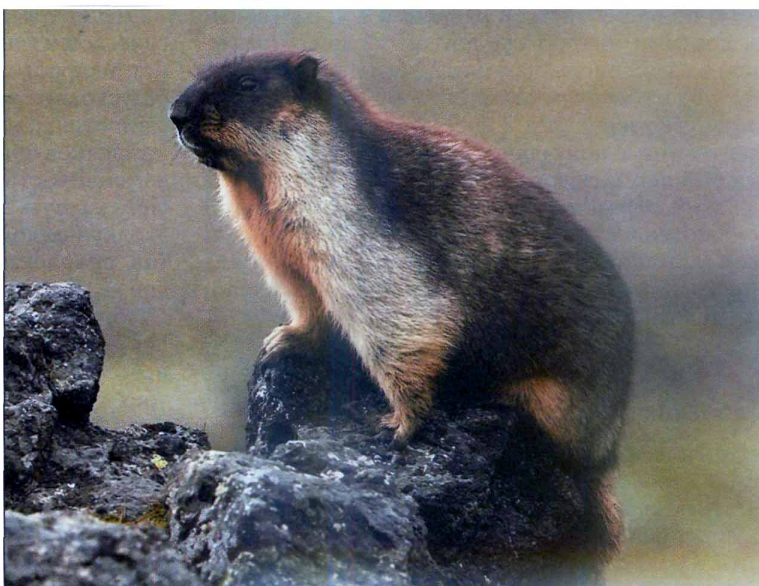
Подведем итог наших наблюдений. С осени в ротовую полость тарбаганов попадают экскременты и, соответственно, псевдотуберкулезный микроб. Слизистая ротовой полости, поврежденная зимой личинками блох, постоянно кровоточит из-за временной (торпорной) гемофилии. В ротовой полости происходит постоянное «зара-

жение крови» возбудителем псевдотуберкулеза. У сурка во время глубокого сна подавлена активность иммунной защиты; его «холодная» кровь, как органическая среда обитания псевдотуберкулезного микроба, уподобляется экскрементам. Есть убедительные основания полагать, что факультативная личиночная гематофагия специфических блох сурков зародилась относительно недавно, и характерна она для холодных и бесснежных районов Центральной Азии.

На основе новых эколого-географических, палеоклиматических и генетических данных можно сформулировать основные постулаты теории происхождения и мировой экспансии микроба чумы.

Предковая форма возбудителя чумы — микроб псевдотуберкулеза 1-го серотипа (*Y.pseudotuberculosis* O:1b), который доминирует в северо-центрально-азиатских и дальневосточных районах с суровым климатом.

Метаморфоза микроба псевдотуберкулеза в чумную бактерию произошла в конце позднего плейстоцена. За весь четвертичный период глубокое промерзание грунта (2 м и более) в Центральной Азии отмечено только в сарганское время позднего плейстоцена и в голоцене, т.е. не ранее 22 тыс. лет назад [10].



Участники паразитарной ситемы: блоха *Oropsylla silantiewi* и монгольский сурок (www.bbc.voc.com.cn).

В ультраконтинентальном районе зимнего антициклона в Центральной Азии личинки блох, паразитирующие на монгольском сурке тарбагане, зимой переходят к факультативной гематофагии, что приводит к устойчивому контакту крови сурков с псевдотуберкулезным микробом [3].

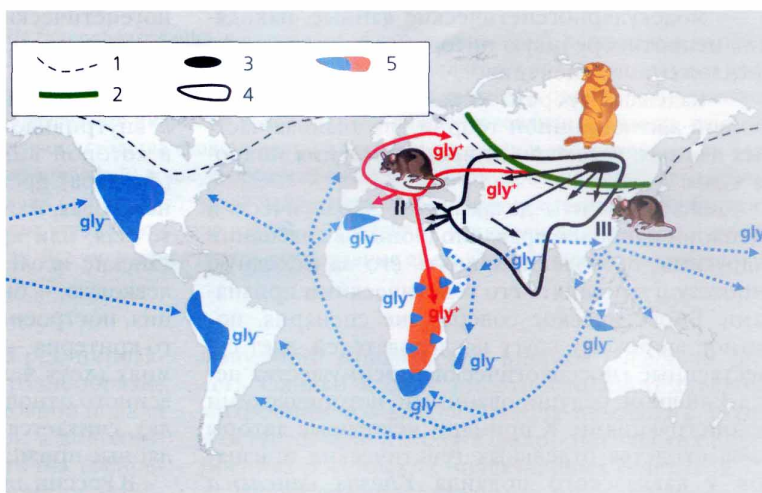
Теперь уже можно легко представить, как сапрозоонозный кишечный псевдотуберкулезный микроб постепенно эволюционировал в облигатный паразит крови незимоспящих грызунов: экскременты тарбагана → спящий сурок → активный сурок → незимоспящий грызун.

Знание молекулярногенетических, популяционных и биоценотических факторов, а также их многообразных связей позволяет выделить в эволюционной истории возбудителя чумы основные вехи.

I. Возбудитель чумы появился в паразитарной системе «монгольский сурок *M.sibirica* — блоха *O.silantiewi*» во время максимального четвертичного (сартанского) похолодания в позднем плейстоцене в Центральной Азии.

II. В голоцене чумной микроб естественным путем по принципу «масляного пятна» распространился в популяциях норových грызунов и пищух на аридных пространствах Евразии.

III. Во время татаро-монгольской экспансии на запад, создавшей условия для второй пандемии, микроб «суркового» подвида (*antiqua*) вырвался за пределы естественного азиатского ареала, антропогенным путем распространился по Европе и проник на африканский континент, где образовал вторичные природные очаги в популяциях местных песчанок *Gerbillurus* и *Taterillus*.



Происхождение, естественное распространение в Евразии и антропогенная мировая экспансия микроба *Y.pestis* во время первой (I), второй (II) и третьей (III) пандемий. 1 — южная граница зоны многолетнемерзлых грунтов; 2 — граница доминантного распространения в природе микроба *Y.pseudotuberculosis* O:1b; 3 — ареал сурка-тарбагана, район происхождения микроба чумы; 4 — первичные природные очаги; 5 — вторичные природные очаги; gly⁺ (gly⁻) — способность (неспособность) штаммов ферментировать глицерин.

IV. Во время третьей пандемии с корабельными крысами микроб уже другого подвида (*orientalis*) из Азии вновь проник в Африку и впервые на быстроходных морских судах добрался до Нового Света, где закрепился в виде вторичных природных очагов в популяциях земляных белок, луговых собачек, полевок, морских свинок.

Таким образом, в Евразии встречается множество подвидов микроба чумы [11], на африканском континенте — два подвида («сурковый» и «крысиный»), в Новом Свете — только один («крысиный»).

В поисках согласия

Экологический сценарий происхождения, эволюции и мировой экспансии возбудителя чумы весьма заметно расходится с гипотезами, построенными на основе генетических данных. Где же истина? Какой из них достоин большего одобрения?

В пользу экологического сценария говорит следующее:

- знания об исходной и окончательной формах видообразования — от *Y.pseudotuberculosis* (O:1b) к *Y.pestis* (ssp. *tarbagani*);

- доступность наблюдений и изучения среды, в которой проходило видообразование, а именно — паразитарной системы «монгольский сурок — сурочья блоха *O.silantiewi*»;

- ретроспективный анализ позднплейстоценовых условий возникновения чумного микроба на основе палеонтологических, палеоклиматических и физико-географических данных;

- молекулярногенетические данные, находящие непротиворечивую интерпретацию в рамках предложенного сценария;

- надежная теоретическая база в виде современной эволюционной теории для анализа частных данных, касающихся происхождения микроба чумы.

Такие аргументы делают этот экологический сценарий наиболее правдоподобным в сравнении с другими, позволяют принять его за исходную гипотезу и наполнять его генетическими признаками. Биологическое содержание сценария, понятное широкому кругу исследователей, дает существенные гносеологические преимущества перед слишком редуцированными историческими реконструкциями. К примеру, некоторые авторы из-за сходства отдельных генетических признаков у кавказского подвида *Y.pestis caucasica* и псевдотуберкулезного микроба считают Кавказ родиной чумы и выстраивают соответствующую филограмму [11, 12]. Но на Кавказе, в относительно теплом климатическом регионе, нет псевдотуберкулезного микроба 1-го серотипа или он встречается крайне редко! Истоки чумы следует искать в холодных, суровых краях — как в предложенном сценарии.

Несмотря на разительное несходство экологической и генетической филогений, между ними нет непреодолимой пропасти, более того, есть безусловные точки соприкосновения. Экологический сценарий для молекулярных и генетических признаков очерчивает диапазон генетической изменчивости микробной популяции, вступившей на путь видообразования, выделяет рамки экологической достоверности генетических фактов, привлекаемых для филогенетических выводов [3, 13].

Как показывает экологический сценарий, успех молекулярной реконструкции истории чумного микроба придет с пониманием сущности трех тезисов: первый — микробы псевдотуберкулеза *Y.pseudotuberculosis* O:1b и чумы *Y.pestis tarbagani* имеют прямые родственные отношения, но не сходны (по клиническим проявлениям и показателям вирулентности и патогенности). Второй — микроб псевдотуберкулеза *Y.pseudotuberculosis* O:1b и микробы чумы «полевковых» и «пищуховых» подвидов *Y.pestis caucasica*, *altaica*, *bissarica*, *ulegeica*, *microtus* сходны по вирулентности и патогенности, отдельным биохимическим и генетическим признакам, но не имеют прямых родственных связей. Третий — за родством не всегда следует сходство, и, наоборот, из сходства не всегда следует родство; параллельная эволюция распространена широко, поэтому любые признаки для построения филогений (не только молекулярные) следует подбирать тщательно и крайне осторожно, опираясь на весь ранее накопленный всесторонний научный багаж.

Сейчас филогенетический анализ молекулярногенетических данных ориентирован на сценарии-гипотезы, отражающие два разных классификационных подхода. В западных научных школах филогению чумного микроба «примеряют» к внутривидовой классификации Девинья [14], в которой выделено три внутривидовых формы (биовара): древняя, или сурковая, — *antiqua*; средневековая, или песчанковая, — *mediaevalis* и восточная, или крысиная, — *orientalis*. Недавно китайские исследователи добавили четвертую, полевковую, — биовар *microtus* [11]. Эта классификация, построенная на основе эпидемиологического критерия — гипотезы о трех последних пандемиях (хотя человек не имел ни прямого, ни косвенного отношения к происхождению возбудителя), считается устаревшей, однако пока молекулярные признаки соотносят именно с ней.

В России для анализа генетических данных используют классификацию, в основе которой лежит подразделение на «подвиды»: основной (сюда входят биовары *antiqua*, *mediaevalis*, *orientalis*) и дополнительные (кавказский, улегейский, гиссарский, алтайский и др.), циркулирующие в популяциях полевок и пищух в определенных географических регионах. Эта классификация столь же несовершенна, как и предыдущая. По генетиче-

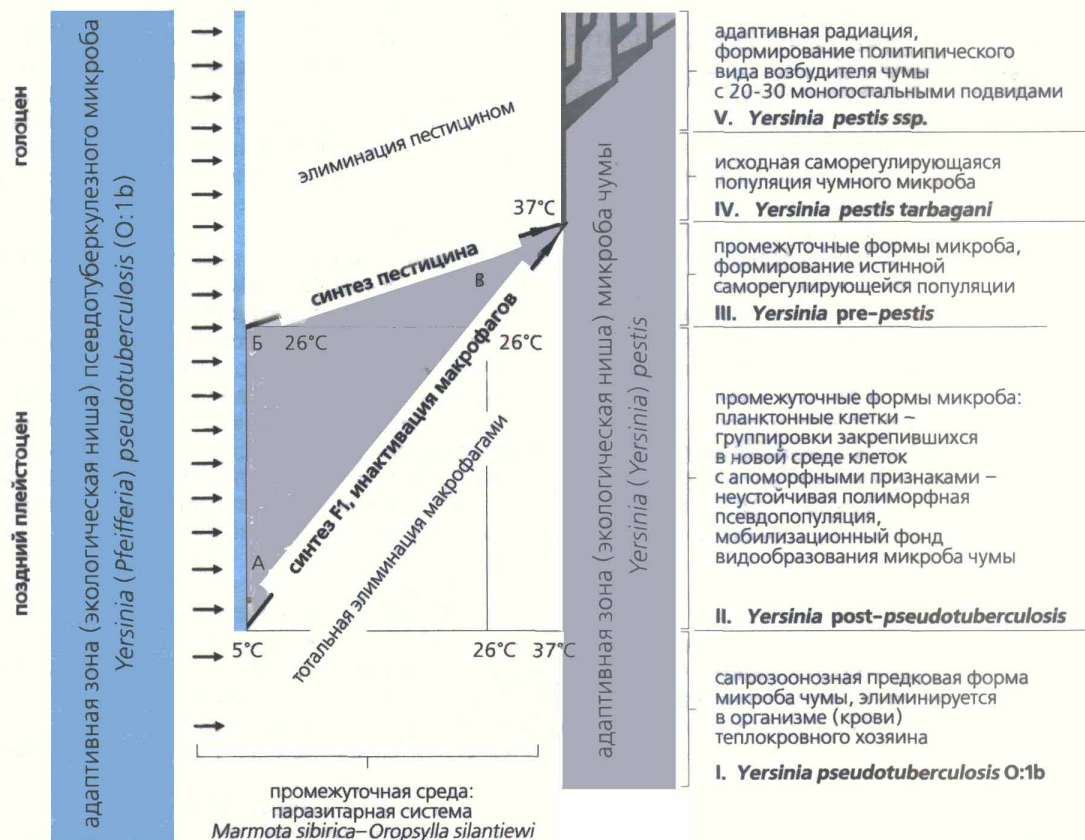


Схема филогенеза возбудителя чумы *Y. pestis* (видообразование, внутривидовая дифференциация), построенная на основе экологических признаков [13]. А, Б, В — область экологической достоверности генетических признаков, которые можно привлекать для интерпретации видообразования [3, 15]. Там происходили молекулярные преобразования: начальное «заякоривание» и размножение псевдотуберкулезного микроба в новой среде — лимфомиелоидном комплексе сурка тарбагана за счет преадаптаций и определенного сходства свойств мертвой внешней органики и «холодной» крови спящих сурков; транзит признаков предка (плезиоморфий) в новую производную форму; формирование новых, специфических для чумного микроба структур и функций (апоморфий); утеря некоторыми сохранившимися генами своих функций (инактивация); деградация ненужных в новых условиях структур и функций (делеции); встраивание (инсерции) и дубликация мобильных генов в микробных клетках. Все имеющиеся генетические данные об этих преобразованиях требуют глобокого адаптационного осмысления.

ским и классическим признакам она редуцирована (на самом деле внутривидовое разнообразие гораздо богаче); асимметрична (основной подвида распространен почти по всему миру, а дополнительные — точно); не вполне логична (основной подвида объединяет две географически разобщенные формы с разными отношением к ферментации глицерина); терминологически неадекватна («полевковый» подвида представлен как исходный для филума *Y. pestis*, а именуют его дополнительным, несущественным; и почему-то в категории «полевковых» (группа *Pestoides*) оказались подвида *altaica* и *ulegeica*, характерные для двух соседствующих на Алтае и на западе Монголии

популяций монгольской пищухи (*Ochotona priscei*). Однако в силу инертности систематиков-микробиологов классификация не сдана в архив и остается ориентиром в филогенетических построениях российских молекулярных генетиков.

Использование западными и российскими исследователями разных классификаций для анализа и «привязки» молекулярных признаков и реконструкции по ним филогенезов создает определенный методологический хаос: каждый думает, конструирует, убеждает и утверждает свои идеи сам по себе, едва лишь вдаваясь в полемику с оппонентами. Но естественная система — одна, и при разных методах исследований желателен

единный и надежный ориентир. Таким видится гостальный (host — хозяин) принцип классификации и придание подвиду *Y.pestis tarbagani* статуса исходного, первичного [3].

Интерпретация молекулярногенетических данных во многом зависит от решения проблемы родства и сходства, т.е. используемых для филогенетических реконструкций гомологичных признаков [15]. Их надо уметь надежно отличать от гомоплазий — параллелизмов, которые в биологическом мире распространены чрезвычайно широко. Пока не вполне ясно, всякая ли мутация, обнаруженная у двух любых организмов, унаследована от их общего предка. Надо полагать, далеко не всякая. Например, пока нельзя утверждать, что способность «полевковых» подвидов Rha+ и Mlb+ ферментировать рамнозу и мелибиозу унаследована от предкового псевдотуберкулезного микроба. Говоря иначе, «полевковые» ли подвиды — прямые наследники псевдотуберкулезного предка, т.е. самая древняя форма микроба чумы? Скорее всего,

это наиболее молодая полифилетическая группа подвидов, не имеющих между собой прямых родственных связей. При этом пока неясно функциональное значение используемых диагностических признаков. Прояснить такие затруднительные ситуации помогут факты-признаки, представляемые другими науками. В вопросах с «полевковыми» подвидами и очагами чумы много подсказок дает знание экологии и биогеографии представителей подсемейства Microtinae.

Сегодня описано множество генетических признаков микроба *Y.pestis*, среди которых, безусловно, найдутся и соответствующие экологическому сценарию. Нужно только их выявить, обособить и «вплести» в экологическую «канву». Появление единой версии, в которой будут сочетаться и однозначно толковаться все факты-признаки, относящиеся к разным структурным уровням организации живой материи, позволит понять происхождение воистину апокалиптического для человечества явления, именуемого чумой. ■

Литература

1. Сунотницкий М.В., Сунотницкая Н.С. Очерки истории чумы. Кн.1–2. М., 2006.
2. Сунцов В.В. и др. Структура и генезис эпизоотических систем «грызун — блоха — микроб *Yersinia pestis*» в ценозах Вьетнама, включая территории Экоцида // Окружающая среда и здоровье человека в загрязненных диоксидами регионах Вьетнама / Ред. В.С.Румак. М., 2011. С.202–258.
3. Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты). М., 2006.
4. Wu Lien The et al. Plague: a manual for medical and public health workers. Shanghai, 1936.
5. Bercovier H. et al. Intra- and interspecies relatedness of *Yersinia pestis* by DNA hybridization and its relationship to *Yersinia pseudotuberculosis* // Curr. Microbiol. 1980. V.4. №4. P.225–229.
6. Achtman M. et al. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis* // Proc Nat. Acad. Sci. (USA). 1999. V.96. №24. P.14043–14048.
7. Skurnik M. et al. 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 // Molec. Microbiol. 2000. V.37. №2. P.316–330.
8. Morelli G. et al. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity // Nat. Genet. 2010. V.42 (12). P.1140–1143.
9. Вариабельность возбудителя чумы и проблемы его диагностики / Ред. Ю.М.Ломов. Ростов-на-Дону, 2009.
10. Owen L.A. et al. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: age and significance // J. Quaternary Sci. 1998. V.13. №6. P.539–547.
11. Li Y. et al. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci // PLoS One. 2009. V.4(6): e6000.
12. Бобров А.Г., Филуннов А.А. Распространенность IS285 и IS100 в геномах *Yersinia pestis* и *Yersinia pseudotuberculosis* // Молекул. генет. 1997. Вып.2. С.36–40.
13. Сунцов В.В. Происхождение возбудителя чумы — микроба *Yersinia pestis*: структура видообразовательного процесса // Изв. РАН. Сер. биол. 2012. №1. С.5–13.
14. Devignat R. Varieties de l'espece *Pasteurella pestis*. Nouvelle hypothese // Bull. WHO. 1951.V.4. №2. P.242–263.
15. Павлинов И.Я. «Новая филогенетика»: источники и составные части // Эволюционные факторы формирования разнообразия животного мира. Отв. ред. Э.И.Воробьева, Б.Р.Стриганова. М., 2005. С.15–29.