Маркевич А.П.

# Паразитоценология. Теоретические и прикладные проблемы

Глава 1

# МИР ПАРАЗИТОВ И НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТЕОРИИ ПАРАЗИТИЗМА

## 1.1. ПАРАЗИТЫ, ПАРАЗИТИЗМ, ПАРАЗИТОЛОГИЯ

Мир паразитов возник вместе со способностью первичных организмов обитать в живой среде других организмов. Это могло произойти только после расцвета разнообразных прокариот, т. е. до-ядерных клеток-организмов. Переход какой-то части древнейших организмов к жизни в живой среде едва ли был случайным событием в эволюции биосферы Земли. Во-первых, 1,8 млрд. лет назад завершилось сосуществование преджизни и жизни [245]. Содержание кислорода достигло точки Пастера (0,01 современного уровня), а это значит, что был навсегда исчерпан «первичный бульон» за счет гетеротрофов и окисления. Во-вторых, вступили в действие предполагаемые законы совместного (симбиотического) регулирования репликации вплоть до объединения генетического материала симбионтов, повышающие надежность новых клеток или партнеров по симбиозу [137].

На рубеже 1,4 млрд. лет возникли эукариоты, т. е. ядерные клетки, определяемые в микроскопических окаменелостях из пород позднего докембрия как значительно более крупные, чем остатки клеток старше 1,4—1,5 млрд. лет, и нередко с признаками ядер и фигур митоза [434]. Эукариотические клетки могли развиться не только путем усложнения мембранных и генетических структур, но и, возможно, за счет симбиоза (ксеногенеза), т. е. принципиально иным путем. Теория симбиогенеза утверждает, что плазмиды, содержащие кольца ДНК, произошли путем вторжения прокариотов друг в друга либо в результате серии захватов: митохондрии— из аэробных бактерий, хлоропласты — из цианобакте-рий, а кинетосомы — из спирохет. Если это так, то первичные этапы симбиоза могли носить характер симбиотических связей, которые постепенно стали прочными и мутуалистическими, а ядерные клетки — целостными.

В процессе эволюции биосферы мир паразитов чрезвычайно обогатился и приобрел сложную структуру: вирусы и вироидные доклеточные формы представляют паразитизм генетического уровня, гальпровии, микоплазмы, риккетсии и многие другие труппы бактерий, грибов и простейших животных — паразитизм клеточного уровня, гельминты, многие клещи и насекомые, а также некоторые цветковые растения — паразитизм организменного уровня. Эту градацию в конце 50-х годов предложил В. М. Жданов и др. [94].

Специальными вопросами теории паразитизма являются прежде всего уровни организации паразитов и сложности процессов их жизнедеятельности. Сколько уровней паразитизма существует (может быть, их больше трех, учитывая сложность связей с хозяевами клещей и особенно насекомых); какими процессами они отличаются друг от друга и являются ли различия принципиальными, качественными или же несущественными; как произошли столь специализированные внутриклеточные паразиты, как малярийные плазмодии, или риккетсии; являются ли вирусы «отставшим» от прогрессивного движения живых систем древнейшим царством или же они регрессировали до уровня генов, все более и более передавая клеткам-хозяевам свои биосинтетические, биоэнергетические и другие функции, кроме генетико-репродуктивных и адаптивных? Перечень отмеченных вопросов, конечно, далеко не полный. На один из них можно дать ясный ответ уже теперь: между уровнями паразитизма имеются принципиальные различия; эти уровни качественно не сводимы один к другому, хотя и имеют кое-что общее.

Мир паразитов привлекает пристальное внимание и специалистов по охране природы. Это вполне закономерно, так как нет ни одной экосистемы, в которой саморегуляция жизни обходилась бы без участия болезнетворных возбудителей и условно-патогенных организмов. Нередко всего один вид паразита или переносчика вызывает беспокойство у биологов сферы охраны природы, как, например, проблема мухи це-це в Африке [263].

Возможно ли охватить единой теорией богатый мир паразитов, а если возможно, то каким способом следует соединить понятия и теории, описывающие, например, паразитизм вирусов и гельминтов, чумного микроба и омелы и т. д.? На этот вопрос и должна ответить теория паразитизма.

Паразитизм как особый тип биотических связей в биосфере возник вместе с миром паразитов. Законы природы, которые определили содержание и границы этого явления, еще мало известны. Однако можно утверждать, что у паразитов не было какой-то отдельной, «ненормальной» эволюции, что они столь же естественны, как хищники, мутуалисты, конкуренты или комменсалы.

Паразиты являются потребителями энергии и биомассы хозяев. Обычны в природе и паразиты паразитов, которые осуществляют сверхпаразитизм, замыкаемый вирусами.

Паразитарные пищевые цепи в экосистемах начинаются либо с зеленых растений — продуцентов органического вещества, либо с животных (травоядных, хищников первого и второго порядка) и отличаются от двух других экологических цепей (сетей) — дет-ритных, проходящих через отмершую биомассу, и пастбищных.

Если в пастбищных цепях питания размер организмов по направлению потока энергии увеличивается, а плотность популяций и скорость размножения уменьшаются (растения — травоядные — мелкие хищники — крупные хищники), то в паразитарных цепях питания происходит обратное: размер организмов уменьшается, а

плотность популяций и репродуктивный потенциал увеличиваются (овца— кровососущая муха — одноклеточный паразит мухи — бактерия — вирус). Оба типа популяционных связей — хищник — жертва и паразит — хозяин — сходны и являются отрицательными для популяций жертв и хозяев, но положительными для хищников и паразитов. Паразитизм и хищничество — это два разных типа

отрицательных взаимодействий популяций [197]. Таким образом, можно схематично определить паразитизм как один из типов отрицательного (для хозяев) взаимодействия популяций, происходящего на основе «тесного и вредоносного сожительства» (по В. Н. Беклемишеву), т. е. симбиоза организмов разного вида (или вирусов с клетками).

Под симбиозом мы будем понимать все типы сожительства (по тесноте, постоянству и характеру взаимного влияния партнеров).

Очевидно, популяционные связи мутуалистов должны обозначаться двумя плюсами (+ + ), а связи комменсалов — одним плюсом (+) для обитателей живых тел и нулем (0), или иногда минусом (—) для хозяев. Нормальные обитатели организма человека — бактерии — нередко приобретают патогенные свойства, вызывают эндогенные инфекционные заболевания и дисбакте-риозы. Появились новые болезни, начинающиеся не обязательно в результате заражения: эшерихиозы, клебсиеллезы и др.

Паразитология — это комплексная, проблемная наука о паразитах, их носителях, явлениях и сущности паразитизма. Ее объектом служит мир паразитов вместе с порождаемыми им биотическими связями и процессами. Ее предметом являются закономерности жизни паразитов и взаимодействий последних с живой средой хозяев. Собственно паразитология изучает аутэкологичес-кие закономерности, т. е. в рамках одного вида. Паразитоценоло-гия исследует более сложные экологические комплексы паразитов в их взаимоотношениях между собой и с гостальной средой, в их зависимости от условий окружающей среды. Наиболее общие законы паразитизма всех уровней будет изучать номотетическая паразитология будущего.

До сих пор на роль общей паразитологии претендовала зоопа-разитология. Ее вклад в это учение бесспорен, однако новую общую паразитологию могут создать только совместные теоретические усилия представителей всех важнейших направлений учения о паразитизме [166].

Цель паразитологии — познать законы паразитизма и использовать их на благо человека, общества. Задачи этой науки многогранны. Это развитие фундаментальных направлений для изучения биохимии, генетики, физиологии паразитов, их эволюции, а также иммунологии, патологии и иммуногенетики хозяев при одновременном поиске новых лекарственных и других средств воздействия на патогенных симбионтов. Одной из важных задач является развитие общей теории паразитизма путем целенаправленного усиления интегративных процессов, сближения стилей мышления паразитологов разных направлений и школ.

Следующие задачи—это проблемы познания и управления эпидемическим процессом как и эпизоотическим и эпифитотичес-ким путем отыскания (в том числе и с помощью ЭВМ) научно обоснованных способов воздействия на распространение паразитов.

Огромную роль в паразитологии играют прикладные исследования, изобретательская работа, разработка новых способов диагностики, лечения и профилактики, испытание новых схем и средств управления популяциями переносчиков, промежуточных хозяев и др.

Самая жгучая социальная проблема, стоящая перед паразитологией наших дней, заключается в ограничении и ликвидации тропических болезней, которыми поражены многие сотни миллионов людей в странах Африки, Азии и Латинской Америки. Специальная Программа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по тропическим болезням предусматривает добиться перелома к 2000-му году, возлагая надежды на помощь паразитологической науки.

Паразитология изучает глобальную роль паразитизма в существовании и эволюции биосферы. Вместе с другими разделами экологии она служит теоретической основой охраны природы, интродукции растений и животных, создания заповедников и национальных парков. Она причастна к успехам учений об иммунитете, вирулентности бактерий, общей и географической патологии, гидробиологии [161, 401], других отраслей знания и народного хозяйства. Итак, познавая мир паразитов и паразитизм, эта наука служит биологии, естествознанию, а помогая человеку решать проблемы охраны здоровья населения от заразных болезней, повышения продуктивности животноводства и урожайности сельскохозяйственных культур, паразитология выполняет функции раздела экологии человека.

## 1.2. ПРЕДПОСЫЛКИ ТЕОРЕТИЗАЦИИ ПАРАЗИТОЛОГИИ: ОСОЗНАНИЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПРИНЦИПОВ И АКСИОМАТИЗАЦИЯ

Теоретизация паразитологии есть верный путь к ее единству [164, 165]. Она связана с необходимостью формализации и синтеза частных теорий. Эта задача потребовала поставить вопрос об интег-ративных процессах в данной науке и о предмете общей паразитологии [54, 55]. Важным средством создания общей теории является аксиоматический метод. Аксиоматизированная теория строится на аксиомах (постулатах, основаниях) как отношениях исходных понятий.

С помощью аксиом создается исходная характеристика познаваемого объекта, производится процедура обоснования, задается познанию его предмет [4]. Аксиомы должны быть очевидными и бесспорными, они должны обеспечивать возможность выведения из них частных теорий [177], а в конечном счете объяснять, «почему нечто существует», т. е. каковы истоки изучаемого явления.

Однако прежде чем формулировать основания паразитологии, требуется проделать большую работу по осознанию методологических подходов как важнейших предпосылок обоснования науки о паразитизме. Необходимо оценить достоинства или возможности разных стилей мышления, сложившихся в последнее время в естествознании, изучить выводы ряда философских направлений, анализирующих новое

содержание категорий развития, противоречия, сущности, меры, случайности и необходимости и др.

В паразитологии выработаны определенные принципы достижения истины, конкретизирующие философские и общенаучные подходы и требующие учета при создании учения о паразитизме. Для этой науки наиболее важны пять принципов, степень общности которых различна: системность, популяционизм, эволюционный подход (принцип развития, историзма), дифференцированная оценка объективной роли паразитизма в природных биоценозах и в антропоценозах, наконец, принцип детерминизма, ядро которого составляет причинность. Разумеется, можно указать и другие подходы, а названные сформулировать по-иному, учитывая, например, теснейшую связь системности и историзма, затем включенность идей популяционизма в системный анализ (хозяин и паразит могут жить только в составе своих популяций как надорганизмен-ных систем) или неразрывность идей противоречия с идеями системности и развития (системные и эволюционные причины и т. д.). И. Т. Фролов [286] объединяет, например, системный и эволю-

ционный подходы в биологии в единый системно-исторический методологический комплекс. Не случайно также, что Р. С. Карпинская [114], рассматривая особенности методологии биологических наук, признала, что стиль мышления современного биолога нельзя определить каким-либо одним понятием (вероятностный, кибернетический, системный или популяционный), поскольку наука требует совмещения разных методов и подходов.

Конечно, стиль мышления как способ владения методом диалектики [169] в биологии включает в себя кроме названных и другие подходы (моделирование, применение ЭВМ и т. д.), а совершенствование стиля мышления, т. е. дальнейшая диалектизация, происходит и в паразитологии. Есть основание надеяться, что создание аксиом этой науки будет способствовать данному процессу и рождению новых плодотворных идей.

Системный подход ориентирует исследователя включать все паразитарные связи в более сложные взаимодействия ассоциаций симбионтов и живой среды, учитывать заселенность, полигнотофор-ность организмов. Е. Н. Павловский [210] предлагал изучать роль всех симбионтов и хозяев, учитывать включенность хозяев и всех их обитателей в структуру и функции соответствующих биоценозов. Данный подход помогает избегать сведения всех связей в симбиоценозах к паразитизму, ибо такой редукционизм приводит к недооценке роли мутуализма, антибиоза, конкуренции, комменсализма и других типов межпопуляционных связей в рамках сим-биотических систем.

В связи со сказанным целесообразно отобрать в качестве исходных понятий для аксиом такие, как «заселение» организмов, затем «симбиоз» (как все способы индивидуального межвидового сожительства), понимая его как жизнь в живой среде.

Выделение уровней паразитизма (по В. М. Жданову) в рамках системного подхода совершенно необходимо для конкретизации глубины или интимности паразитарных связей. Последние резко различаются друг от друга и весьма специфичны для вирусов (межгеномные процессы интеграции), бактерий (действие факторами патогенности) и гельминтов (возможны макроскопические повреждения хозяина и т. д.), не говоря уже о клещах и насекомых-кровососах.

Иерархия уровней сложности хозяев и каскад сложности паразитов, накладываясь друг на друга, образуют весьма сложную сеть взаимоотношений, составляющих объект аутэкологических, биоце-нологических, иммунологических, общепатологических и многих других направлений познания.

Для отражения интимности связей подошло бы понятие, применяемое в иммунологии,— «нарушение самости» хозяев, поскольку любой обитатель, особенно эндобионт, нарушает их «суверенитет».

Очень существенно, что в силу больших различий между структурными уровнями паразитов частные теории паразитизма обладают большой самостоятельностью и равноправностью. А это за-

Ю

трудняет применение принципа соответствия в общей паразитологии, служит серьезным препятствием на пути создания единой теории паразитизма.

Таким образом, понятие «нарушение самости» хозяев позволяет отразить уровни сложности паразитов и хозяев, а значит, уровни паразитизма и глубину устанавливаемых связей.

Популящюнный подход вносит в теорию паразитизма вероятностно-статистическое мышление и снимает парадокс паразитизма, заключающийся в большой вариабельности исходов заражения популяции хозяина паразитом определенного вида. Организменный подход это сделать не способен, поскольку остается в плену однозначного предсказания на основе лапласовского детерминизма. Генетический полиморфизм взаимодействующих популяций создает широкий спектр переходов от минимальной до максимально выраженной степени воздействия паразита на хозяина.

Иными словами, паразитизм, и не только он, а все явления симбиоза, основаны на взаимодействии особей, но не сводятся к нему, поскольку законы заболеваемости, численности (популяци-онных волн) или смертности в популяциях хозяев имеют статистический характер, «выходят» за пределы собственно аутэколо-гических связей и составляют биологический элемент эпидемиологии [25].

Очень трудно подобрать фундаментальное понятие для отражения истоков существования симбиоценозов, жизни в живой среде. Вероятно, таким понятием могло бы стать сочетание слов «совместимость норм реакций» генотипов хозяина и комплекса его обитателей. Однако эта совместимость не только весьма относительная (эндогенные и дремлющие инфекции и др.), но она недостаточна для определения границ

существования симбиоценозов, особенно для предельных случаев «плюс-связей» и «минус-связей» (по отношению к хозяевам) как ведущему звену симбиоценозов. Судьба партнеров на видовом уровне может прямо и не зависеть от их высокой смертности или, наоборот, чрезмерной репродукции. Она решается на надорганизменном уровне. Ведь известны очень опасные инфекции и инвазии, опустошающие популяции хозяев, но существующие длительные исторические эпохи.

Сказанное позволяет назвать мерой, качественной границей возможного для симбиоценозов не столько известную совместимость фенотипических противоречий как таковую, сколько отсутствие перехода вида хозяина на путь биологического регресса. Не исключено, что хотя бы часть громадного числа видов, навсегда исчезнувших, погибла вследствие несбалансированных коллизий симбиотического характера (избыточной мутуалистичности или чрезмерного паразитизма и др.), способствовавших биологическому регрессу.

Следовательно, возникающие симбиоценозы «оцениваются» природой не сразу, не в онтогенетической, а в эволюционной шкале времени и не просто в популяциях, а в популяциях, включенных в сообщества.

11

Эволюционный подход к познанию паразитизма очень тесно связан с другими принципами и идеями диалектики. Он показывает, что паразитизм причастен к тому направлению эволюции, которое получило название синтезогенеза [96]. Синтезогенезы, т. е. все варианты симбиозов, наряду с параллелизмами и конвергенцией сыграли свою роль в эволюции жизни на Земле и, может быть, очень существенную, дав толчок к появлению эукариотических. клеток за счет симбиоза и последующего объединения ряда прокариотов в ядерную клетку.

Эволюционный подход требует обратить пристальное внимание на генетический обмен в биосфере, осуществляемый вирусами, эписомами и другими вироидными частицами; рассмотреть спорный вопрос о необходимом характере эволюционного сглаживания противоречий между паразитами и хозяевами; держать в поле зрения нарождающиеся паразитарные связи; объяснить происхождение вирусов и т. д.

Очень важным принципом познания сущности и роли паразитизма является различная оценка этого феномена применительно к дикой природе и к культурным ландшафтам. Такое разграничение ввел В. Н. Беклемишев [23], разрешив тем самым парадокс вреда-пользы паразитизма: в природных сообществах паразитизм необходим как один из важных механизмов саморегуляции их состава и численности, а в антропоценозах он мешает человеку управлять природой и потому сам должен быть управляемым и освоенным (вакцины, биометоды регулирования численности вредных животных, получение биопрепаратов и др.).

Принцип детерминизма нацеливает исследователя на конкретизацию закона единства и борьбы противоположностей, сущность которого заключена в категории противоречия. Паразитология в значительной степени является учением о биологических противоречиях в симбиоценотических системах. Эти противоречия могут начинаться с молекулярно-клеточного распознавания (иммунной системой позвоночного) чуждых обитателей, усиливаться до макроскопических процессов угнетения или болезни особей и затем разрастаться до событий популяционного уровня (популяционные волны и др.), затрагивающих количественные и качественные характеристики биоценозов.

В настоящее время актуальными задачами являются изучение факторов, детерминирующих развитие эндогенных инфекций (сдвиги в микробной экологии человека, генетический обмен между компонентами симбиоценоза хозяина и др.), познание всех сторон развития и передачи тропических болезней, изучение путей повышения резистентности организма человека и др.

Учитывая общую тенденцию паразитических форм сдерживать рост численности популяций хозяев, целесообразно выбрать для одной из аксиом паразитологии общенаучное понятие «помехи» и отнести его к живой среде хозяина. Оно заимствовано из кибернетики, может относиться к уровню особей и популяционно-видовому уровню с одинаковой эффективностью, что очень важно.

12

Паразиты и хищники причиняют помехи популяциям хозяев (и жертв) при передаче обратной информации в биоценозы [303], осуществляют отрицательные обратные связи в сообществах. Но паразиты способствуют развитию помехоустойчивости (резистент-ности) у популяций хозяев на основе естественного отбора и генетических изменений.

Итак, отобраны следующие четыре исходных понятия для аксиом паразитологии: «подверженность заселению», «симбиоз» («симбиозы»), затем «нарушение самости» живой среды (как это понимается в иммунологии) и «помехи» (реверсивность помех, вернее — из значения).

Предполагается, что эти понятия не сводимы к другим, не зависят друг от друга и достаточно содержательны для минимизированной теории паразитологии.

## 1.3. АКСИОМЫ ПАРАЗИТОЛОГИИ И ПРОБЛЕМА СУЩНОСТИ ПАРАЗИТИЗМА

Анализируя приводимые ниже аксиомы паразитологии, следует учитывать неполноту любой формальной системы и неизбежную неопределенность исходных понятий. Она снимается вспомогательными понятиями, но, вероятно, не до конца вследствие непременного участия интуитивного подхода к выбору фундаментальных понятий. Итак, сформулируем аксиомы паразитологии.

1. Живые тела подвержены заселению, будучи иерархией открытых систем и испытывая

на себе «давление жизни» тех, которые обладают более высоким репродуктивным (адаптивным, метаболическим) потенциалом.

2. Симбиоз основан на сожительстве особей, но не сводится к к нему, а имеет популяционные, биоценотические и эволюционные законы; он не сводится ни к положительным, ни к отрицательным или промежуточным типам популяционных связей, а включает все их разнообразие по тесноте и обоюдности, постоянству и знаку.

3. Нарушения «самости», интимности живой среды организма его обитателями связаны с уровнем сложности партнеров и могут простираться от макроструктурных или иммунных до клеточных или молекулярно-генетических явлений, имея своим пределом не столько совместимость норм реакции генотипов, сколько переход ведущего партнера (источника энергии) на путь биологического регресса.

4. Помехи живой среде от разупорядочивающего влияния обитателей могут становиться необходимым фактором регуляции численности и состава ее популяций в природных сообществах, но подлежат управлению в антропоценозах.

В первом постулате применены вспомогательные понятия, раскрывающие главные истоки феномена заселяемости живого (подверженности заселению): открытый характер и иерархичность сложности всех живых тел, «давление жизни» на живое (в широ-

13

ком понимании, по В. Н. Вернадскому) и более высокий репродуктивный потенциал тех, которые способны населять организмы. Понятия, характеризующие меньшие размеры возможных обитателей и их более примитивную организацию, в сравнении со структурно-функциональным уровнем живой среды были признаны излишними в связи с самоочевидностью первого условия заселения и возможностью исключений из второго условия (заселение цветковых растений другими высшими растениями-паразитами, например стри-гой или омелой). Во всяком случае указание на иерархию живых систем и более высокие темпы размножения возможных обитателей (в целом на более высокий биологический потенциал — адаптивный, метаболический и др.) дает достаточное представление о нестерильном окружении всех живых тел и исключает мысль о хищничестве, поскольку у хищников степень репродукции ниже, чем у жертвы, а у всех обитателей живого, включая паразитов, выше.

Пришло время реабилитировать понятие «симбиоз» и придать ему вслед за де Бари [342], предложившим этот термин, широкий смысл, включая в него все формы межвидового сожительства, в том числе и паразитизм.

Главным условием жизни в живом на протяжении многих поколений (т. е. неслучайного характера ассоциации) является не просто определенная степень совместимости норм реакции генотипов партнеров, следовательно, фенотипических противоречий. Она необходима, но еще недостаточна как условие длительного существования симбиоценоза. В биологии справедливо и все чаще постулируется положение об отсутствии абсолютных явлений в биотической реальности. Паразитизм служит этому блестящим подтверждением. Рассматриваемый с позиций судьбы особей (угнетение, гибель хозяина от «медленных убийц» и т. д.), паразитизм по существу описывается на дотеоретическом (эмпирическом) уровне познания. Он не дает никакого прогноза заболеваемости, иммуно-генности и смертности, возникающих в результате взаимодействия популяций. Судьбы партнеров в симбиоценозе решаются не просто на надорганизменном уровне, но еще в эволюционном масштабе времени.

В третьем постулате (в неявной форме) содержится идея о необходимости определенного баланса внутри комплекса обитателей (известная совместимость их реакций друг на друга) и уже явно подчеркивается, что все обитатели зависят от организма, ставшего для них источником энергии, «ведущим партнером». Ведущим звеном в симбиоценозах является хозяин как временный биотоп своих обитателей, своих консументов. Сбалансированность связей обитателей организма человека служит, как известно, препятствием на пути развития дисбактериозов.

Паразитология не может раскрыть глубину своих аутэкологиче-ских, «симфизиологических» [25] проблем, не прибегая к понятиям и теориям вторжения в индивидуальность, нарушения интимности» «самости» организма хозяина.

14

;.

Она не может не опираться на иммунологию и генетику вирулентности возбудителей, на иммуногенетику как фундамент иммунологии. В этом отношении роль третьей аксиомы исключительно ответственна: продолжая объяснять истоки паразитизма и симбио-ценозов, эта аксиома содержит самую сжатую формулировку, касающуюся уровней сложности партнеров и прямо указывающую на возможность развития «иммунных» и «молекулярно-генетичес-ких» явлений. Понятие «нарушения самости» в сочетании с понятием «живая среда организма» неизбежно ведет к признанию явлений молекулярно-клеточного «узнавания» носителей чуждой информации, отражению иммунобиологических процессов в организмах позвоночных, явлений патологии и т. д. Естественно также, что указание на генетический характер взаимодействия исключает всякие сомнения относительно генетической роли паразитизма, знания о которой так стремительно углубляются и расширяются.

Нельзя не отразить в теории и широко распространенные явления механического повреждения, причиняемого хозяевам крупными обитателями в виде гельминтов и других паразитов «орга-низменного»

уровня. С этой целью в третью аксиому мы ввели понятие о макроструктурных изменениях.
Наконец, даже указание на степени нарушения «самости» хозяев еще не раскрывает до конца сложного содержания понятия паразитизма и не отражает всех главных разделов учения о нем. Требовалось ввести ключевое понятие «помехи» живой среде и отразить их значение в жизни и саморегуляции биоценозов. Это сделано с помощью соответствующих вспомогательных терминов в четвертом постулате. Здесь требовалось отразить и оценку паразитизма в аспекте деятельности человека с позиций экологии человека (включившей в себя идеи и методы гигиены, эпидемиологии, учения о возбудителях и др.). Паразитизм не есть явление вредное «вообще», его нельзя изгнать из биосферы, ибо оно необходимо в природных сообществах, но нельзя и не управлять им в ант-ропоценозах.
Человек как часть природы не составляет исключения из законов заселения. Он от рождения и до смерти заселен индигенной микрофлорой и микрофауной, подвержен абстрактной или реальной возможности заражения, т. е. заселения в узком смысле. Состав его обитателей есть результат эволюции, длительного взаимодействия макроорганизма и его многочисленного микробного окружения [226].
Однако как социальное существо человек все более успешно управляет носителями и проявлениями паразитизма. Практические успехи достигнуты и в деле регулирования явлений паразитизма в интересах человека (биометоды регулирования численности вредителей, интерферон, вакцины). Они базируются на научных выводах, прогрессе технических наук, микробиологической промышленности.

# Глава 2

# СОДЕРЖАНИЕ ПАРАЗИТОЦЕНОЛОГИИ. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

## 2.1. ПАРАЗИТОЦЕНОЛОГИЯ: СТАНОВЛЕНИЕ, ПРЕДМЕТ, ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ЗАДАЧИ

Научно-технический прогресс определил характер научно-теоретического мышления нашей эпохи и смену стиля мышления в современном естествознании. Основной особенностью нового стиля являются усиление процесса теоретизации науки и интеграции научного знания, преобладающее значение синтетических методов исследования над аналитическими. Развитие новых идей, нового стиля мышления и системного подхода привело к осознанию необходимости коренной ревизии устаревших представлений и принципов паразитологии, уточнения и переосмысления ее понятийного аппарата, определения перспектив и конкретных путей дальнейшего развития. Эти объективные процессы, теоретические предпосылки и практические потребности вызвали необходимость идейного объединения разобщенных со времени возникновения паразитологических дисциплин. Работа в этом направлении привела к вычленению паразитоценологии, которая и должна выполнять интегративную функцию, опираясь на законы диалектико-материа-листической философии. Грандиозность возникших задач обусловила мобилизацию советских паразитологов экологического профиля для коллективного строительства этой науки.
Паразитоценология (от слов «паразиты» и «ценология»), по нашему определению, комплексная теоретико-прикладная, меди-ко-, ветеринарно-, фитопатолого-, биоценологическая наука об эко-паразитарных системах [165, 242], которая включает паразитические и условно-патогенные организмы, ассоциации их свободноживущих поколений, а также гостальную среду, или «симбиосферу». В ее задачи входит изучение указанных систем, их структуры, причинно-следственных связей, зависимости и взаимодействия составляющих их компонентов, закономерностей их формирования, функционирования, эволюции с целью разработки теории и методов управления ими. В то время как популяционная паразитология изучает взаимоотношения отдельных популяций с гостальной средой, паразитоценология должна исследовать межпо-пуляционные отношения в пределах той или иной экопаразитарной системы и их совместное взаимодействие с организмом хозяина. Таким образом, паразитоценология представляет собой самостоятельную отрасль экологической паразитологии и «находится на уровне синэкологии, но включает в себя также элементы демэколо-



гии и биогеоценологяи» [107, с. 131], а не наоборот, как утверждают некоторые авторы. Именно ей должна принадлежать ведущая роль в интеграции специальных дисциплин, в раскрытии ос-новных свойств и закономерностей развития экопаразитарных систем, в разработке целостной теории паразитизма и построении научного фундамента подлинно общей науки о паразитах.
Первоочередной задачей паразитоценологии является идейное объединение всех разделов паразитологии. Эти разделы (вирусология, медицинская и ветеринарная микробиология, мико-, фито-и зоопаразитология) возникали независимо друг от друга и до последнего времени развивались обособленно, как самостоятельные научные дисциплины. В результате такого обособления мир паразитов в познавательном аспекте был расчленен на составные части, а накапливавшиеся этими дисциплинами конкретно-научные знания не синтезировались и не отражали объективный мир паразитов, взаимосвязи его компонентов, его закономерности. Отмеченная обособленность основных разделов паразитологии представлялась многим специалистам вполне закономерной. Активно выступая против их идейного сближения, эти специалисты «отказывали» в праве на существование даже зоопаразитологии, считая, что каждую научную дисциплину нужно дробить, если она усложняется до пределов, не позволяющих овладеть ею одному высококвалифицированному специалисту. Сужение специализации и отсутствие попыток общенаучного и философского переосмысления устаревших представлений о паразитизме держали многих специалистов в плену эмпирии, натурфилософии и «здравого смысла».
Эмпирические обобщения, как известно, не позволяют выйти за пределы метафизического способа

мышления, выяснить объективную сущность тех или иных природных явлений и процессов.
Работы по выяснению характера биологических взаимоотношений паразитов и других симбионтов между собой и «макроорганизмом» (хозяином) начаты в последней четверти прошлого столетия. Эти работы проводили Л. Пастер, И. И. Мечников, которые вместе с Р. Кохом, их последователями и предшественниками заложили научную основу медико-ветеринарной микробиологии. Уже тогда в отдельных работах высказывался взгляд на заразную болезнь как на процесс взаимодействия патогенов и организма хозяина. При изучении ряда инфекционных болезней животных и человека Л. Пастер выделял сопутствующие им микроорганизмы и экспериментальным путем окончательно установил их роль в качестве специфических болезнетворных возбудителей. Ему впервые удалось получить аттенуированные штаммы возбудителей и успешно применить их в качестве вакцинных для борьбы с куриной холерой, сибирской язвой и бешенством. Кроме того, Л. Пастер [480] экспериментальным путем установил явление антагонизма микробов -- подавление развития Bacillus anthracis при совместном выращивании этих бацилл с непатогенными бактериями. Последователи гениального ученого получили уже в конце XIX в. много но-

вых данных об антагонизме паразитов и других симбионтов животных и человека (бактерий, гельминтов) и о возможности использования этого явления в борьбе с заразными болезнями.
Большой интерес исследователей привлекла «нормальная микрофлора», и в частности вопрос о ее значении для жизнедеятельности организма хозяина. Одни авторы считали (М. В. Ненцкий и др.), что «бактериальная флора» приносит вред животным и человеку, поскольку она продуцирует токсины (индол, скатол). Л. Пастер [480], наоборот, опираясь на неудачный опыт своего ученика Дюкло, выразил сомнение в том, что жизнь макроорганизма без бактерий возможна. Однако одновременно он подчеркивал необходимость строгой экспериментальной проверки поставленного вопроса на животных, выращенных в стерильных условиях (гно-тобиотах). И. И. Мечников [180, 181] занял правильную позицию, утверждая, что наряду со многими вредными для здоровья и жизни макроорганизма микробами существуют безвредные и даже полезные, например молочнокислые, угнетающие развитие той части «бактериальной флоры» кишечника, которая способна продуцировать токсические вещества. Позже гнотобиологи смогли получить последовательные поколения безмикробных животных, чем была доказана возможность их существования в отсутствие микрофлоры. Однако те же гнотобиологи показали, что в естественных условиях нормальная микрофлора необходима животным. Как известно, кишечные микроорганизмы синтезируют некоторые витамины, используемые организмом хозяина, влияют на процессы пищеварения, на обмен холестерина, желчных и жирных кислот, на интенсивность газообмена и пр. [489, 490]. Таким образом, идея И. И. Мечникова о диалектическом единстве пользы и вреда микрофлоры для хозяина в зависимости от условий находит теперь все большее подтверждение.
И. И. Мечников заложил основы учения о взаимодействии микробов между собой и с организмом хозяина, обогатил науку новыми данными об антагонизме паразитов и других симбионтов и обосновал принцип предупреждения и лечения болезней, связанных с нарушением качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, при посредстве микробов-антагонистов. Следуя этому принципу, ученый предложил лактобациллин (лакто-бактерин) — бактерицидный препарат, состоящий из лиофилизированных живых лактобактерий, обладающих способностью подавлять развитие дизентерийных и энтеропатогенных кишечных бактерий. Наряду с лактобактерином в наше время довольно, широко применяются новые биопрепараты (ацидофилин, грамициди-ны, колибактерин, бифидумбактерин и др.), используемые для профилактики и терапии кишечных заболеваний и для восстановления баланса нормальной микрофлоры кишечника при дисбакте-риозах. И. И. Мечникову принадлежат работы, свидетельствующие о необходимости участия сопутствующих холерному вибриону микробов для возникновения холеры, о синергическом влиянии кишечной микрофлоры на кожную, о роли гельминтов в качестве аген-

тов, «открывающих ворота» патогенным микроорганизмам в ткани хозяина и др.
Работы Л. Пастера и И. И. Мечникова стимулировали интенсивное развитие исследований по вопросу о взаимодействии патогенных бактерий и их влиянии на организмы хозяина. Кроме антагонистических, были установлены синергические отношения болезнетворных возбудителей при экспериментальном исследовании ряда смешанных заразных болезней. Понятие «смешанные инфекции» появилось в 1877 г. В прошлом столетии было начато изучение взаимодействия болезнетворных бактерий с патогенными грибами и гельминтами. Уже тогда было установлено отягчающее влияние некоторых гельминтозов на течение инфекционных болезней и быстрое выздоровление больных после дегельминтизации.
Во второй половине XIX в. стали появляться теоретические работы широкого профиля, положившие начало синтетическому направлению в паразитологии. К таким работам можно зачислить книги Р. Лейкарта [504] и де Бари [342] введшего в науку понятие «симбиоз». В это понятие он включил сожительства как мутуалистического, так и антагонистического типа. В 1883 г. появилось сочинение О. Гертвига [500] о симбиозе в животном мире и ряд других работ общего характера. Уже в тот период начиная с М. Брауна наметился экологический подход к изучению паразитов, который начал интенсивно развиваться с 20-х годов XX в. Именно М. Браун [493] впервые пришел к мысли, что характерной особенностью паразитов является не

организация, а образ жизни, что их следует рассматривать как биологическую (не систематическую) группу живых существ подобно водным или наземным животным. Таким образом, понятие «паразитизм», по М. Брауну, является не таксономической категорией, а сугубо экологическим понятием.

В первой четверти XX в. исследования взаимоотношений различных симбионтов и их хозяев продолжались [496 и др.]. В развитии этих работ известную роль играли многолетние исследования П. Бухнера [326] по внутриклеточному симбиозу. В этот период в паразитологии возникает экологическое направление исследований, в разработке которого во второй четверти нашего века ведущую роль приобрели исследования школы В. А. Догеля, определившего задачи экологической зоопаразитологии [84].

В 20-е годы эколого-паразитологические исследования значительно усилились. Этому способствовали работы Р. Хегнера [364], в которых он впервые охарактеризовал важное значение таких исследований, указав на их экологический характер. Усилились также исследования, направленные на изучение проблемы межпаразитарных взаимоотношений и смешанных инфекций, включая сочетанное влияние их возбудителей на организм хозяина.

В 1925 г. В. Ф. Гурвич [75], описывая фауну простейших кишечника лягушек окрестностей Ташкента, пытался, по его словам, подойти к ней как к биоценозу и выяснить взаимные отношения между ее членами. Подобную работу о фауне (совместно с тремя



видами спирохет и одним видом гриба) кишечника таракана в связи с условиями ее существования выполнил Д. Н. Засухин [473]. Он также стремился установить биологические взаимозависимости между компонентами изученного им сообщества микроорганизмов.

Большой вклад в развитие экологической паразитологии внесли Е. Н. Павловский, В. А. Догель, В. Н. Беклемишев, их ученики и последователи. В этих работах получила глубокое развитие мысль М. Брауна [493] об экологическом характере явлений паразитизма. Было показано, что хозяин—не только сожитель, но и среда обитания паразитов, которая в первую очередь обеспечивает их существование.

В. А. Догель и представители ленинградской школы экологической зоопаразитологии направили усилия на изучение зависимости паразитофауны от возраста животного-хозяина и от сезона года, от характера пищи и образа жизни хозяина, от эколого-географических и других факторов среды. В результате этих исследований был установлен ряд экологических закономерностей в жизни зоопаразитов [84].

Богатое научное наследие оставил нам В. Н. Беклемишев [24], положивший много труда на решение экологических проблем паразитологии и вопросов общей экологии, на анализ внутренней структуры популяций и микропопуляций эндопаразитов и нидико-лов, на изучение 'популяционной экологии и биоценотических связей кровососущих членистоногих. Он, его ученики и сотрудники особое внимание уделяли изучению популяционной экрлогии переносчиков возбудителей трансмиссивных болезней человека, прежде всего малярийных комаров. В. Н. Беклемишев развил учение о жизненной схеме вида, которое легло в основу сравнительно-экологических исследований внутри- и межвидовых связей переносчиков и эктопаразитов, разрабатывал принципы сравнительной экологии кровососущих членистоногих, изучал вместе с сотрудниками пространственную и функциональную структуру фауны этих кровососов в очагах малярии и других заразных болезней. Конечной целью исследований было познание закономерностей условий существования кровососущих членистоногих, позволяющих прогнозировать их развитие при направленном изменении той или иной экосистемы.

Важное значение в развитии экологической паразитологии и внедрении результатов исследований в этой области в медицинскую практику имеют работы Е. Н. Павловского. Как известно, он создал учение о природной очаговости болезней человека, которое послужило основой для разработки профилактических мероприятий и способствовало развитию экологического направления в паразитологии. Обобщив результаты эколого-паразитологических исследований в Советском Союзе и за рубежом, Е. Н. Павловский [210, 211] обосновал концепцию «организм как среда обитания» и ввел в науку тесно связанное с ней понятие «паразитоценоз» — «вся совокупность как животных, так и бактериальных организ-



мов, обитающих в том или в другом биотопе организма хозяина и в хозяине в целом» [210, с. 893].

Несмотря на серьезную критику концепции «паразитоценоз» со стороны ряда экологов, в частности Д. Н. Кашкарова [522], она была воспринята многими паразитологами положительно. Уже в довоенный период появились, правда немногочисленные, публикации о взаимодействии сочленов «паразитоценоза» и их совместном влиянии на организм хозяина. Среди них следует упомянуть работы об антагонистическом действии кишечной палочки на бактерии туберкулеза и дифтерии, протея параколи [291] и ряд других исследований.

Многие исследователи показали, что закономерности жизни и развития болезнетворных возбудителей в «макроорганизме» и даже возможность их существования в нем в значительной мере определяются видовым составом микросимбиоценоза, в который они попадают, а также влиянием сложных взаимоотношений, складывающихся между микропопуляциями паразитов и других симбионтов, с одной стороны, и организмом хозяина — с другой.

За 50 лет своего существования концепция о паразитоценозе претерпела существенные изменения. Прежде всего, из нее были изъяты некоторые неудачные термины, взятые из экологии свобод-ноживущих

организмов, была устранена двойственность первых определений паразитоценоза как совокупности организмов, обитающих в том или другом биотопе организма хозяина или же в хозяине в целом. Показано, что и название «паразитоценоз» является неудачным, так как оно присвоено не комплексу паразитов, а совокупности всех симбионтов, обитающих в одной особи хозяина, т. е. микросимбиоценозу.

Вопросы' экологии вирусов нашли отражение в монографии В. А. Пшеничнова и др. [484]. В ней приводится общая характеристика основных экологических типов взаимодействия вируса с клеткой хозяина и рассматривается возможность перехода одного типа инфекции в другой. Особенно важно отметить, что в книге на основе оригинальных и литературных данных показана применимость к вирусам общих положений экологии многоклеточных паразитов. Большой интерес представляет монография В. М. Жданова и Д. К. Львова [472]. Наряду с другими в ней рассмотрены теоретические и методологические вопросы экологии и генетики вирусов, в частности их роль в генетическом обмене и тем самым в эволюции органического мира.

Специальная литература по экологии вирусов, их взаимоотношениям с различными компонентами паразитоценозов, включая вирусо-хозяинные отношения, их роль в смешанных инфекциях, особенно у кровососущих насекомых, с каждым годом обогащается. Опубликованы результаты многих актуальных исследований, выполненных как советскими, так и зарубежными учеными, о сложных взаимоотношениях, в которые вступают вирусы с растениями и насекомыми, являющимися их переносчиками. Кроме того, в ряде работ анализируются факторы,



влияющие на чувствительность насекомых к вирусам, описываются смешанные вирусные инфекции, выясняются вопросы использования энтомопатогенных вирусов в качестве агентов биологической борьбы с вредителями сельского и лесного хозяйства.

В отделе экологии риккетсий Института эпидемиологии и микробиологии АМН СССР исследуют проблему «Риккетсий как сочлены микропаразитоценозов млекопитающих и членистоногих» и изучают смешанные инфекции [483, 487 и др.]. Сотрудники отдела участвуют также в разработке проблемы «Организм кровососущего членистоногого как среда обитания возбудителей болезней».

В монографии В. Г. Петровской и О. П. Марко [226] обобщены результаты личных исследований авторов и литературные данные о составе нормальной микрофлоры человека и ее роли в его физиологии. Рассмотрены вопросы динамики заселения стерильного при рождении организма представителями нормальной флоры, характер их взаимодействия в условиях микробного ценоза, явления их синергизма, антагонизма и генетического обмена. Приводятся также результаты многолетних исследований авторов по вопросу, касающемуся изменения микрофлоры при неспецифических желудочно-кишечных заболеваниях. Особый интерес парази-тоценолога привлекают исследования, посвященные выяснению роли представителей нормальной флоры в патологии человека и обсуждению вопроса о возможных факторах, определяющих их потенциальную патогенность. Рассмотрены также материалы, касающиеся современного состояния проблемы условно-патогенных бактерий.

Имеется богатая литература, посвященная анализу антагонистических отношений между различными сочленами микропара-зитоценоза. Рассмотреть ее в рамках статьи не представляется возможным. К тому же большинство работ проанализировано в обзорах А. П. Маркевича [165], Б. А. Астафьева [13], Е. С. Шульмана [306] и др.

В качестве факторов, способствующих возникновению антагонистических отношений между сочленами микропаразитоценоза, отмечаются следующие: видовой состав, непосредственное воздействие паразитов друг на друга (использование одних форм другими в качестве объекта питания, межвидовая конкуренция за пищевые ресурсы и пространство, аменсализм, выделение веществ, вредно действующих на конкурирующую микропопуляцию, изменение численности микропопуляций и пр.), опосредованное воздействие, осуществляемое путем влияния на хозяина или симбионтов, ответные реакции которых приводят к созданию условий, неблагоприятных для одного из конкурирующих видов, возрастные и другие физиологические особенности хозяина, по-разному влияющие на взаимодействующие виды, его режим питания, географический фактор и т. п.

Явления синергизма освещались в специальной литературе почти так же широко, как и антагонистические отношения симбион-



влияющие на чувствительность насекомых к вирусам, описываются смешанные вирусные инфекции, выясняются вопросы использования энтомопатогенных вирусов в качестве агентов биологической борьбы с вредителями сельского и лесного хозяйства.

В отделе экологии риккетсии Института эпидемиологии и микробиологии АМН СССР исследуют проблему «Риккетсии как сочлены микропаразитоценозов млекопитающих и членистоногих» и изучают смешанные инфекции [483, 487 и др.]. Сотрудники отдела участвуют также в разработке проблемы «Организм кровососущего членистоногого как среда обитания возбудителей болезней».

В монографии В. Г. Петровской и О. П. Марко [226] обобщены результаты личных исследований авторов и литературные данные о составе нормальной микрофлоры человека и ее роли в его физиологии. Рассмотрены вопросы динамики заселения стерильного при рождении организма представителями нормальной флоры, характер их взаимодействия в условиях микробного ценоза, явления их синергизма, антагонизма и

генетического обмена. Приводятся также результаты многолетних исследований авторов по вопросу, касающемуся изменения микрофлоры при неспецифических желудочно-кишечных заболеваниях. Особый интерес парази-тоценолога привлекают исследования, посвященные выяснению роли представителей нормальной флоры в патологии человека и обсуждению вопроса о возможных факторах, определяющих их потенциальную патогенность. Рассмотрены также материалы, касающиеся современного состояния проблемы условно-патогенных бактерий.

Имеется богатая литература, посвященная анализу антагонистических отношений между различными сочленами микропара-зитоценоза. Рассмотреть ее в рамках статьи не представляется возможным. К тому же большинство работ проанализировано в обзорах А. П. Маркевича [165], Б. А. Астафьева [13], Е. С. Шульмана [306] и др.

В качестве факторов, способствующих возникновению антагонистических отношений между сочленами микропаразитоценоза, отмечаются следующие: видовой состав, непосредственное воздействие паразитов друг на друга (использование одних форм другими в качестве объекта питания, межвидовая конкуренция за пищевые ресурсы и пространство, аменсализм, выделение веществ, вредно действующих на конкурирующую микропопуляцию, изменение численности микропопуляций и пр.), опосредованное воздействие, осуществляемое путем влияния на хозяина или симбионтов, ответные реакции которых приводят к созданию условий, неблагоприятных для одного из конкурирующих видов, возрастные и другие физиологические особенности хозяина, по-разному влияющие на взаимодействующие виды, его режим питания, географический фактор и т. п.

Явления синергизма освещались в специальной литературе почти так же широко, как и антагонистические отношения симбион-



тов. Они проявляются в сочетанном действии паразитов, при котором их влияние на организм хозяина обычно значительно усиливается, а течение болезни значительно усложняется. Однако при оценке характера взаимодействия сочленов того или иного микропаразитоценоза мы не можем ограничиваться только наблюдением и анализом статистических данных, основанных на частоте совместной встречаемости в теле хозяина тех или иных симбионтов, как это имеет место во многих работах, посвященных данному вопросу. Для получения объективных данных о характере взаимодействия паразитов и других симбионтов (включая паразитов) мы должны опираться на глубокие гнотобиотические исследования с учетом видового состава микропопуляций тех или иных экопара-

зитарных систем.

Исследования эколого-паразитологического характера выполняли советские эпидемиологи и эпизоотологи, изучающие закономерности возникновения, развития и угасания заразных болезней человека и сельскохозяйственных животных. Совместно со специалистами в области гигиены и зоогигиены они обеспечивают развитие профилактического направления медицины и ветеринарии.

Большое значение для развития эпидемиологии и эпизоотологии имеют труды С. Н. Вышелесского, Л. В. Громашевского, Д. К. Заболотного, Е. И. Марциновского, Е. Н. Павловского, К. И. Скрябина, В. Л. Якимова и других крупных паразитологов, вместе с сотрудниками изучавших вопросы этиологии, инфекционные и инвазионные болезни человека и сельскохозяйственных животных, биологии возбудителей, выяснявших закономерности, лежащие в основе эпидемиологического и эпизоотического процессов, разрабатывавших теоретические основы эпидемиологии и

эпизоотологии.

Большой теоретический и практический интерес представляют исследования В. Д. Белякова [29—31] по вопросу о саморегуляции эпидемического процесса, исходящие из генетической и фенотипи-ческой неоднородности популяций паразитов и хозяев. А. Я. Лысенко [149] первым начал разрабатывать эпидемиологические аспекты паразитоценологии и предложил проблематику для развития эпидемиологической паразитоценологии (см. разд. 6.2).

Исследования в области фитопатологической паразитоценологии находятся на начальном этапе становления.

Интенсивное развитие экологической паразитологии в Совет-гя5лМ <"оюзе и ос°бенно «издание книги профессора В. А. Догеля 84] сперва на русском, а затем на английском языках привлекло внимание исследователей многих стран к экологической паразитологии и оказало плодотворное влияние на тех, кто уже работал в этом направлении» [474, с. 8].

Вопросы экологии паразитов плодотворно изучаются в социалистических странах, особенно в ПНР, ЧССР, ГДР. В ЧССР ве-йпгп) ?°ЛЪ В ЭТОМ отношении играют институты Академии наук 4LCP (паразитологии, вирусологии, зоологии позвоночных), Институт гельминтологии Словацкой Академии наук, институты эпи-



демиологии и микробиологии в Праге и Братиславе. Эколого-пара-зитологические исследования в этих научных учреждениях были связаны преимущественно с разработкой проблемы природной очаговости болезней [485]. Интересную экологическую тематику разрабатывали также паразитологи соответствующих кафедр университетов, медицинских, ветеринарных и сельскохозяйственных институтов. Вопросы экологии гельминтов, гельминтохозяин-ных отношений, в частности, изучают сотрудники Института гельминтологии Словацкой АН. Экологическая направленность исследований преобладала также в работах паразитологов

Ветеринарного' института в Брно [497 и др.].
Экологический подход к изучению явлений паразитизма развивают и многие паразитологи ПНР. Среди них следует отметить работы сотрудников Института паразитологии АН ПНР [518]. В. К. Михайлов [477] исследовал межвидовые отношения цестод (Triaenophorus lucii, Drepanidotaenia lanceolata) в промежуточном хозяине. Особый интерес представляют его работы по изучению эволюционной паразитологии [507 и др.] и хозяино-паразитным отношениям [506], а также многолетние исследования паразитических эвгленид и их экологических взаимосвязей с гостальной и внешней средой. К. Кисилевская [503], кроме изучения характера межвидовых отношений гельминтов из кишечника рыжей полевки, предприняла попытку классификации естественных группировок зоопаразитов.
Интересные работы эколого-паразитологического характера выполнили паразитологи Варшавского университета. Среди них широко известны исследования некоторых закономерностей круговорота гельминтов в гидробиоценозах озер Дружно и Голдапиво. В ряде паразитологических учреждений ПНР изучаются вопросы хозяино-паразитных отношений, взаимоотношения сочленов зоо-паразитарных систем между собой, смешанные болезни (Институт паразитологии ПАН; кафедра паразитологии ветеринарного факультета во Вроцлаве; Институт ветеринарии в Пулавах; медицинские академии в Варшаве, Вроцлаве и др.)
В ГДР исследования по вопросам экологии паразитов ведутся в ряде научных учреждений, и прежде всего в Академии наук ГДР, в университете им. Гумбольдта (кафедра паразитологии), в Берлинском естественно-историческом музее, в Потсдамском окружном институте гигиенического контроля (отдел медицинской паразитологии) и в ряде других научных учреждений биологического, медицинского, ветеринарного и фитопатологического профиля. Заслуживает упоминания книга К. Оденинга [511], в которой обсуждаются общие вопросы паразитологии. Автор поддерживает взгляд на общую паразитологию как на науку, объектом изучения которой должны быть все паразиты независимо от их таксономической принадлежности и положения в системе их хозяев. Он комментирует определения паразитоценоза, предложенные Е. Н. Павловским и другими исследователями, делит паразитоценоз на эн-до- и эктопаразитоценоз, кратко характеризует биоценотические

отношения паразита и хозяина, отмечает, что паразитоценология «исследует явления и закономерности совместной жизни различных паразитов (и других симбионтов) одного хозяина и их отношение к хозяину» (с. 117). Это определение, однако, охватывает лишь часть предмета паразитоценологии, хотя и весьма существенную (микропаразитоценоз). В заключение нельзя не отметить издание в ГДР первой монографии по смешанным болезням [408].
В Румынии особенно успешно изучаются смешанные болезни сельскохозяйственных животных. Эти работы проводятся под руководством Г. Олтяну. Представление о характере и объеме проводимых исследований можно получить при ознакомлении с теоретической статьей Г. Олтяну [512] и с содержанием сборника, в котором она помещена. О состоянии и задачах венгерской паразитологии сообщил председатель общества паразитологов ВНР Т. Кашаи [501].
Экологический подход к изучению явлений паразитизма интенсивно развивают в некоторых странах западной Европы, в Канаде, США, Австралии. Об этом свидетельствуют результаты научной деятельности широко известных паразитологов экологического профиля, воплощенные в многочисленных статьях, в коллективных монографиях, пособиях, популярных изданиях. Из книг специального внимания заслуживают следующие: «Биология паразитов» [517], «Симбиоз» в двух томах [498, 499], «Аспекты биологии симбиоза» «Биология паразитизма: введение в изучение сообществ организмов» [521], «Природа паразитизма» [514] и др.В этих изданиях наряду с другими вопросами рассматриваются основы структурной организации хозяино-паразитных систем, внут-рипопуляционные и межвидовые взаимоотношения паразитов, физиолого-биохимические проблемы паразитизма, эволюционные аспекты развития взаимоотношений сочленов симбиоценоза, происхождение внутриклеточного паразитизма и др.
Опубликовано множество научных статей о взаимосвязях и взаимоотношениях паразитов разных таксонов, начиная с вирусов, со своими хозяевами [520 и др.], о морфофизиологических, экологических, биохимических и патофизиологических аспектах хозяино-паразитных отношений, об их молекулярных механизмах, зависимости от физиологического состояния хозяев и условий окружающей среды. Специальное внимание уделяется вопросам изменчивости и эволюции хозяино-паразитных систем и генетическим проблемам паразитологии [505, 519]. Обобщения по этим и другим вопросам демэкологической паразитологии мы находим в обзорных статьях [508, 513 и др.] и пособиях [495, 510]. Из монографий выделяется объемистая сводка Т. К. Ченга [494] о морских моллюсках в качестве хозяев различных зоосимбионтов. Кроме преобладающей систематической части, в книге имеются разделы, касающиеся биологических взаимоотношений указанных симбионтов (форонтов, комменсалов, паразитов, мутуалистов) с моллюсками, анализа факторов, влияющих на эти взаимоотношения, выяснения внутрен-

них защитных механизмов моллюсков, вопросов патологии и физиологии эндопаразитов. Для паразитоценологов полезно познакомиться с работами Э. Нобля [509] и др., изучающих хозяино-паразитные связи паразитических простейших и рыб. И. Спрента [516] интересовала идея иммунологической толерантности в связи с процессом хозяино-паразитной адаптации, И. Смит [515] анализировал некоторые

аспекты эволюции хозяино-паразитных отношений. Публикации многих авторов посвящены описанию структуры тех или иных экологических группировок паразитов, а также выяснению закономерностей ее изменчивости в зависимости от абиотических и биотических факторов среды.

Подводя некоторые итоги, следует прежде всего отметить, что каждая паразитологическая дисциплина накопила огромный фактический материал. Этот процесс лавинообразного приращения эмпирических знаний продолжает осуществляться со все возрастающей интенсивностью. Обобщение обработанных материалов ведется в узкоспециальном плане. Теоретическая оценка их с об-щепаразитологических позиций, как правило, не проводится. Взаимосвязи и взаимозависимости сочленов экопаразитарных систем из разных таксонов не анализируются. В этом нет ничего удивительного, поскольку специальные паразитологические дисциплины развиваются до сих пор обособленно. Узковедомственный подход к изучению явлений паразитизма привел к изоляции паразитоло-гических дисциплин и к разобщенности паразитологов разного профиля. Правда, в последние годы обстановка в указанном отношении начинает изменяться к лучшему.

Ведомственные барьеры ответственны за то, что многие вопросы общей паразитологии еще не разрабатываются или не получили должного теоретического и методологического освещения. Так, например, жизнь свободноживущих поколений паразитов и других симбионтов в составе паразитоценогенных систем изучена плохо. Только по наиболее патогенным возбудителям болезней человека, сельскохозяйственных животных и растений ведутся систематические исследования всех элементов эпидемической, эпизоотической и эпифитотиотической цепей, включая механизм передачи и влияние хозяйственной и социальной деятельности людей. Очень скудной является собранная до сих пор научная информация о физико-химических и экологических условиях жизни разных стадий развития паразитов во внешней среде.

i

Интересы теории паразитоценологии, медицинской, ветеринарной и фитопатологическои практики требуют постановки изучения свободноживущих поколений болезнетворных возбудителей в эко-паразитоценогенной системе на один уровень с изучением их жизнедеятельности в организме хозяина. Это вызывается требованиями методологии и важно прежде всего для объективного решения вопросов лоймологии, для изучения путей циркуляции симбионтов во внешней среде и выяснения механизмов их передачи от зараженного хозяина (донора) к заражающемуся (реципиенту). Такое изучение необходимо еще и потому, что вирулентность патогенов



детерминируется не только сочленами микросимбиоценоза, но также условиями окружающей среды.

Будучи типичными компонентами биоценоза, сочлены паразитоценогенных систем находятся в прямой зависимости от условий окружающей среды. Задача паразитологов заключается в изучении состава, структуры и функционирования экологических группировок свободноживущих форм паразитов, особенностей их размещения в биоценозе [399]. В связи с решением этих задач логически возникают вопросы, связанные с выяснением путей заселения биотопов свободноживущими стадиями паразитов, закономерностей формирования их естественных ассоциаций, особенностей биоценотических взаимоотношений между ними, с одной стороны, и популяциями их хозяев — с другой. Паразитолога, естественно, должны интересовать также функции и роль экологических ассоциаций свободноживущих поколений паразитов в жизни биоценозов, их приспособления к физической среде и к условиям мест обитания, закономерности сезонных и годичных ритмов, зависимость от видового состава хозяев и других особенностей биоценотическои структуры ландшафта.

Важное значение для теории и практики борьбы с заразными болезнями имеет изучение зональных особенностей фауны паразитов, переносчиков, промежуточных и резервуарных хозяев, динамики их численности, а также влияния хозяйственной деятельности человека на видовой и количественный состав паразитарных экосистем в том или ином биогеоценозе. Всестороннее изучение всего состава паразитов в паразитоценогенных системах необходимо для развития теории паразитоценологии и создания рациональной системы противопаразитарных мероприятий. В этой связи следует обратить внимание на совершенствование методов комплексного изучения паразитологической ситуации, на разработку теоретических основ и методов прогнозирования динамики численности паразитов.

Без глубокого понимания взаимоотношений паразитов и других симбионтов между собой, а также с хозяевами, их зависимости от факторов внешней среды наше представление о явлениях паразитизма, о вирулентности паразитов и ее изменчивости, о защитных реакциях их хозяев будет неполным, далеким от объективной реальности. Только совершенное овладение объективными закономерностями паразитизма, раскрытие биоценотических связей и взаимодействий паразитов в условиях гостальной и внешней среды, выяснение особенностей эпидемиологии, эпизоотологии и эпифито-тиологии паразитов могут обеспечить правильное планирование, рациональную организацию противопаразитарных мероприятий и эффективные результаты в борьбе с заразными болезнями человека, сельскохозяйственных и промысловых животных, культурных растений.

Решение главных задач паразитоценологии требует, прежде всего, развития комплексных междисциплинарных исследований, в результате которых должны быть выяснены специфические (част-

г
ные) законы формирования и функционирования паразитарных экосистем, механизмы, регулирующие взаимоотношения их сочленов, эволюционно-генетические процессы, обусловливающие историческое развитие этих систем, биоэнергетический обмен и информацию. Междисциплинарные исследования, интеграция паразито-логической науки, разработка общего языка для всех ветвей паразитологии будут сопровождаться все более глубоким познанием сущности и закономерностей паразитизма. Без особых доказательств понятно, что ни одна из специальных паразитологических дисциплин не в состоянии решить указанные задачи самостоятельно, ни одна из них не может поднять паразитологию с эмпирического на теоретический уровень познания. Создание истинно общей паразитологии только за счет совершенствования понятий и принципов в пределах ее отдельных, упомянутых выше отраслей не представляется возможным. Указанную задачу можно решать только общими, коллективными усилиями, идейным сплочением специалистов всех разделов современной паразитологии, изучением явлений и процессов паразитизма в их всеобщности и взаимосвязи, в их взаимозависимости и взаимодействии.

Концептуальная система паразитоценологии может успешно формироваться только в условиях взаимодействия и диалектического взаимопроникновения паразитологических дисциплин, повышения уровня междисциплинарного синтеза, совершенствования научно-философского стиля мышления, внедрения новейших методов и средств познания. «На этом пути специальные науки сохраняют свою самостоятельность и качественную специфичность, не сводятся одна к другой, но их фактические данные и теоретические построения объединяются вокруг системных способов исследования как общего метода, интегрирующего научное знание в целях повышения его практической эффективности» [63, с. 15].

Системный подход представляет собой одно из важнейших направлений методологии научного познания, ориентирующее исследователей на изучение сложно организованных объектов как систем. Он способствует раскрытию целостности объекта, выявлению многообразных типов связи его компонентов, воспроизведению изучаемой системы в мышлении в форме объективной реальности. В основе системного подхода лежит представление о мире как о сложнейшей системе взаимосвязанных, взаимозависимых, взаимодействующих, иерархически соподчиненных структурно-функциональных форм материи, отражающих уровни организации, а также характер, направление и последовательные ступени ее развития [171]. Системная организация живой природы проявляется в структурном и функциональном соподчинении всех экологических систем различного конструктивного ранга и структурного уровня, объединенных в архисложной и глобальной системе — экосфере.

Системный подход имеет принципиальное значение в решении междисциплинарных проблем, поскольку интегративная направленность является одной из основных его функций. Развитие этого подхода будет способствовать совершенствованию стиля мышления



паразитологов, формированию теории и научного метода паразитоценологии. Формой системного подхода в научных исследованиях является не только системный анализ, но и системный синтез, комплекс специфических методов и средств, осуществляющих как аналитические, так и синтетические функции [138]. Указанный подход и структурно-функциональный анализ системных объектов открывают весьма плодотворный путь и для исследований в области паразитоценологии, для выяснения внутренних связей в рамках экосистемы высшего ранга, для создания методов ее регулирования.

Понятие «паразитарная система» было введено в науку Е. Мартини [403, 404]. Он различал двойные (паразит—хозяин), тройные (паразит — переносчик — хозяин) и множественные (паразит —переносчик— несколько видов хозяев) паразитарные системы. Эту идею разрабатывали в дальнейшем В. Н. Беклемишев и другие советские ученые, которые также под паразитарной системой понимали популяцию одного вида паразита вместе с одной или несколькими популяциями хозяев, обеспечивающих ее существование в пределах биоценоза. При этом специально подчеркивается, что понятие «паразитарная система» относится не к виду паразита, а только к его популяции [23]. Хотя указанный тип паразитарной системы (популяционного уровня) и представляет интерес для паразитоценологии, однако объектом ее изучения являются не они, а включающие их экопаразитарные системы более высокого, син-экологического уровня.

Понятие «экопаразитарная система» может быть применено к синэкологическим системам любой сложности и размерности, начиная с микропаразитоценоза и объединяемых им паразитарных комплексов. Кроме паразитов и условно патогенных организмов эта система включает также гостальную среду (син.: среда первого порядка, совокупность макросимбионтов — хозяев и переносчиков, живая среда симбионтов). Более определенное содержание вкладывается в иерархию эко-паразитарных систем, границы которых совпадают с границей соответствующего биогеоценоза. Под синпаразитарной экосистемой следует понимать совокупность интегрированных многовидовых комплексов паразитов и условно-патогенных организмов, обитающих в границах того или иного биогеоценоза на разных стадиях развития вместе с окончательными и промежуточными хозяевами, а также переносчиками. В состав этой системы входят две подсистемы — паразитоценоз (в новом понимании) и паразитоце-ногенная гемисистема, объединяющая гемипопуляции всех свобод-ноживущих поколений паразитов. За счет последних при проникновении их в тело одной особи соответствующего вида хозяина формируются микрогемипопуляции периодических паразитов, образующие вместе с микропопуляциями постоянных паразитов микропаразитоценозы. Все микропаразитоценозы, развивающиеся в популяции того или иного вида хозяев, составляют моноксенный

паразитоценоз, а микропаразитоценогенные гемисистемы входят в состав моноксенно-паразитоценогенной гемисистемы (рис. 1). В соответствии с представлениями В. Н. Беклемишева [24] все микро- и гемипопуляции того или иного вида паразитов принадлежат к единой популяции.

Организация экопаразитарных систем каждого уровня характеризуется своей структурой, специфическими закономерностями функционирования, особенностями взаимодействия своих компонентов, непрерывным обменом веществ и энергии с гостальной и окружающей средой. Объективное представление о характере био-ценотических связей и взаимодействий сочленов экопаразитарных систем того или иного уровня может быть получено лишь при всестороннем исследовании их биоценотических взаимоотношений в рамках системы более высокого уровня. Системный подход позво-



ляет выработать четкое представление о диалектическом единстве взаимосвязанных систем разного уровня, взаимоотношения их компонентов не только в вертикальном, но в горизонтальном направлении.

Наиболее полное и адекватное представление о паразитизме можно получить при рассмотрении его на уровне симбиоценотиче-ской экосистемы, включающей, кроме паразитов, также всех остальных симбионтов того или иного биоценоза, вступающих в од-носторонее или во взаимно облигатное сожительство, а также го-стальную среду. В пределах биоценоза симбиоценотическая экосистема представлена симбиоценозом, расчлененным на моноксенные симбиоценозы, развивающиеся в популяциях хозяев одного вида, и микросимбиоценозы (паразитоценозы по Е. Н. Павловскому), а также симбиоценогенной гемисистемой, объединяющей популяции свободноживущих стадий симбионтов (включая паразитов). Эту гемисистему целесообразно разделить на моноксенно-симбиоценогенные ассоциации и микросимбиоценогенные ассоциации, за счет которых формируются микросимбиоценозы и моноксенные симбиоценозы.

Понятно, что взаимосвязи сочленов симбиоценотической системы несравненно сложнее и многообразнее, чем в симпаразитарной экосистеме. Неизмеримо сложнее и разнообразнее также ее взаимоотношения и с другими, входящими в нее меросистемами биогеоценозов и биосферы в целом. При появлении возможностей для исследования симбиоценотических систем сущность паразитизма будет познаваться гораздо более адекватно. К сожалению, в настоящее время паразитоценология не имеет возможности охватить плановыми исследованиями эти экосистемы. Эта задача науки будущего — симбиоценологии, объектом изучения которой явится весь грандиозный мир симбионтов, включающий и паразитические организмы.

Для выяснения закономерностей жизни и развития экопаразитарных систем требуются изучение их структурно-функциональной организации, зависимости микропаразитоценоза от окружающей его микрофлоры, антагонизма и синергизма других представителей микросимбиоценоза, анализ межвидовых внутрипопуляционных отношений их компонентов, выяснение экологической структуры свободноживущих поколений паразитов, закономерностей распределения их в пределах биотопов и ландшафтов, функций и роли экологических ассоциаций свободноживущих форм паразитов в жизни биоценозов, закономерностей из сезонного и многолетнего ритма и т. п.

Медико-ветеринарная и фитопатологическая практика показывает, что в настоящее время не удается охватить паразитоценоло-гическими исследованиями весь видовой состав даже микропаразитоценоза, который у человека и у сельскохозяйственных животных бывает особенно богатым. Поэтому по необходимости приходится ограничивать исследования отдельными структурными компонентами паразитоценоза и даже микропаразитоценоза, изучая при



этом взаимодействия патогенов, непосредственно ответственных за возникновение и развитие той или иной смешанной болезни.

Расчленение паразитоценоза с целью его изучения на структурные компоненты (моноксенный паразитоценоз, микропаразитоце-нозы и др.) согласуется с требованиями научной методологии. Изучив порознь противоречивые части того или иного объекта природы, мы устанавливаем способы диалектического их воссоединения с целью представить изучаемый объект в его естественной целостности и конкретности. Понятно, что и при аналитическом изучении объекта мы не можем забывать о его исходной целостности и должны соответствующим образом направлять наши исследования, выполняя все разделы работы по единому плану.

Для разработки системного подхода и количественных методов исследования необходимо широкое использование математических моделей.

Нельзя не согласиться с В. Д. Федоровым и Т. Г. Гильмановым [284, с. 63], что «экологический эксперимент, равно как и наблюдения над экосистемами, становится наиболее эффективным только в сочетании с третьим важнейшим методом экологии — методом моделирования». Классическим объектом математической экологии является двухкомпонентная система «хищник — жертва», «паразит — хозяин». На этих примерах в главе 9 настоящей монографии показано, как может меняться состояние паразитоценоза, находящегося в некотором равновесном состоянии, при изменении внешних условий: небольшие осцилляции около равновесного состояния могут перерастать в хаотические непериодические колебания вплоть до гибели системы. В этой главе отражены все основные аспекты математического моделирования экопаразитарных систем: результаты классического качественного анализа системы «паразит — хозяин», качественный анализ сложных экосистем на ЭВМ, имитационное моделирование, методы анализа

биологических данных.
Математические, особенно вероятностные, методы исследований имеют весьма широкое применение в паразитологии. Они могут быть использованы для анализа характера и тенденций развития эпидемического и эпизоотического процессов, для отображения их зависимости от тех или иных факторов (численность промежуточных хозяев, численность и активность переносчиков, поражен-ность популяций животных, температура, влажность и др.), их динамики и т. д. Они позволяют количественно оценивать закономерности, лежащие в основе явлений паразитизма, устанавливать числовые зависимости паразитов и хозяев, прогнозировать динамику их численности и разрабатывать методы ландшафтной лоймо-логии.
Нельзя, однако, забывать, что математическая интерпретация биологических явлений и протекающих в организме нормальных и патологических процессов связана с их схематизацией; она наталкивается на большие фактологические и методологические трудности. Действительно, очень трудно вычленить и выразить ко-
32
личественно все факторы, играющие роль в развитии паразитарных процессов. К тому же невозможно учесть все то множество переменных величин, которые включает в себя биологическая система «паразит — хозяин — внешняя среда», с одной стороны, и которые, с другой стороны, связаны с активным воздействием человека на эту систему.
Хотя результаты применения математических методов изучения паразитарных процессов еще весьма далеки от адекватного отображения действительности, они все же способствуют более глубокому пониманию факторов, определяющих указанные процессы, рационализации сбора и обработки данных паразитологии.
Успешное применение математических методов предполагает правильное понимание их сущности и возможностей, а также строгий учет специфики познаваемых явлений, их зависимости от условий окружающей среды и хозяйственной деятельности человека. Необоснованное абстрагирование может привести к созданию ложных теоретических построений, к потере связи с реальной действительностью.
По мере накопления научных данных наряду с интеграцией происходит процесс дифференциации паразитоценологического знания. Так, уже в настоящее время имеет место выделение по объектам исследования и производственным принципам медицинской, ветеринарной и фитопатологической паразитоценологии. Все более ощутимой становится тенденция расчленения общей паразитоценологии по типам среды, на гидропаразитоценологию и геопа-разитоценологию, имеющим наряду с общими и ряд специфических особенностей, требующих специальных методов изучения. Общая паразитоценология как теоретическая дисциплина относится к фундаментальным наукам, а ее разделы, разрабатывающие вопросы теории применительно к медицинской, ветеринарной и фитопатологической практике, тяготеют к наукам прикладным. Все они руководствуются единой марксистско-ленинской методологией, общими принципами индуктивной логики, используют в исследованиях специфические методы и методы теории вероятностей.
Интересы успешного развития паразитоценологии требуют глубокого понимания ее специфики, значимости для общества, ее задач и потребностей. Понятно, что серьезная постановка перспективных паразитоценологических исследований будет невозможной без организации комплексного Всесоюзного института общей паразитоценологии, его филиалов в некоторых научных центрах страны, лаборатории экспериментальной паразитоценологии в существующих институтах биологического, медицинского, ветеринарного, фитопатологического профиля, без оснащения этих учреждений современной научно-исследовательской техникой и создания условий для интенсификации фундаментальных исследований. Указанный институт мог бы на высоком научном уровне осуществлять междисциплинарные исследования, разрабатывать новые методы, ускорять интеграцию паразитологических дисциплин, проводить работы по смешанным заразным болезням, по подготовке
3 - 5-99
33
соответствующих научных кадров. В этих исследованиях необходимо участие не только зоопаразитологов, вирусологов, риккетсиоло-гов, бактериологов, микологов, но и паразитологов — физиологов, биохимиков, биофизиков, иммуногенетиков, аллергологов, патологов, клиницистов, эпидемиологов, эпизоотологов, эпифитотиологов и специалистов других профилей в зависимости от характера и целей исследования. Все они должны при этом работать по единым плану и программе. К сожалению, всестороннее и глубокое изучение биоценотических взаимосвязей хозяина и населяющих его микропопуляций всех симбионтов, входящих в состав того или иного паразитоценоза, а тем более экопаразитарной системы в целом, представляет исключительно трудную и в настоящее время непосильную задачу. В связи с этим паразитоценологам приходится изучать не всю сложнейшую паразитарную экосистему, а лишь ее отдельные ведущие звенья, вопросы, связанные с установлением структуры и взаимозависимостей микропопуляций только патогенных паразитов или же сочленов малокомпонентных симбиоценозов. Чаще всего исследуются лишь те биоценотические связи и взаимозависимости паразитов, выяснение которых помогает решать конкретные задачи, как правило, имеющие важное практическое значение.
Чрезвычайная сложность стоящих перед паразитоценологией задач не может, однако, заставить нас отказаться от поисков путей и разработки комплексных методов познания объективных за-коноп жизни и развития экопаразитарных систем. Перспективной программой на этом пути является выяснение всего разнообразия взаимодействий и взаимосвязей экологических группировок паразитов, выявление факторов,

определяющих структуру и интегральные функции паразитоценозов, установление причинно-следственных связей, сложившихся между ними и их хозяевами, в процессе сопряженной эволюции. Важным разделом этой программы является также вскрытие закономерностей исторического развития па-разито-гостальной системы в составе того или иного биогеоценоза.

Паразитоценологический этап развития паразитологии характеризуется все более масштабным, глубоким взаимодействием па-разитологических дисциплин, резким повышением интереса к междисциплинарным комплексным исследованиям, результаты которых все адекватнее отражают сущность явлений паразитизма и позволяют медико-ветеринарной практике проводить все более эффективную борьбу с паразитарными заболеваниями. Планомерная разработка специфических методов исследования, специальных вопросов методологии и понятийного аппарата паразитоценологии способствует все более четкому вычленению предмета познания, определению места паразитоценологии в системе биологических наук (Иоганзен, Логачев). «Огромную роль в формировании качественно новой отрасли знания сыграла организованная по постановлению Президиума АН СССР (1976) Секция паразитоценологии в составе Научного совета по проблемам биоценологии и охраны природы при ООБ АН СССР. Задачей Секции является



идейное объединение советских паразитологов (вирусологов, медицинских, ветеринарных микробиологов, микологов, зоопаразитологов, специалистов сопредельных областей знания) для решения сложных комплексных вопросов паразитоценологии. В обязанности Секции входят также разработка перспективных проблемно-тематических планов, координация и оценка результатов парази-тоценологических исследований, в частности работ по изучению ассоциативных болезней человека, сельскохозяйственных животных и растений. Объединение усилий ученых-паразитологов, работающих в системе различных министерств и ведомств, несомненно, способствует поднятию на качественно высший уровень теории паразитологии и ее роли в решении практических задач медицины, ветеринарии, фитопатологии» [293, с. 363—364].

Из изложенного выше вытекает, что для познания явлений и процессов паразитизма во всей их сверхсложности требуются преобразование теоретической основы и системы паразитологической науки, смена старых методологических установок, унификация понятийного и категориального аппарата и новые методологические подходы в научных исследованиях [162, 165, 168, 172, 402]. Разрабатывая эти подходы и проблемы, паразитоценологи соз-дадут надежную теоретическую основу для изучения смешанных заразных болезней человека, сельскохозяйственных животных и растений. Максимальных результатов они достигнут только тогда, когда будут выяснены биологические, физиолого-биохимические и генетические особенности патогенных организмов в естественных условиях, в частности в составе той или иной экопаразитарной системы и микропаразитоценоза. Только на этом пути паразитологи смогут глубоко познать процессы, характеризующие патологические состояния и реакции организма больного, а также разработать принципиально новые, интегральные методы борьбы со смешанными болезнями человека, сельскохозяйственных животных и культурных растений. Односторонний подход к изучению явлений жизни не имеет ничего общего с философией диалектического материализма, призывающей к раскрытию явлений и процессов окружающего мира во всей их сложности и многообразии.

Понятно, что намеченная программа исследований рассчитана на весьма длительный период времени. Однако нас должно вдохновлять сознание, что уже на начальном этапе своего развития па-разитоценология приносит богатые плоды, что планомерное усиление научного поиска в намеченном направлении будет непрерывно сопровождаться повышением его результативности. Этот вывод уже и теперь подтверждают работы в области прикладной паразитоценологии, особенно в деле борьбы со смешанными болезнями человека и сельскохозяйственных животных. Плодотворность указанных работ теперь ни у кого из выполняющих их специалистов не вызывает сомнения. Особенно впечатляет ликвидация смешанных болезней путем воздействия на видовой состав микропаразитоценоза, а также попытки выяснения возможных путей нормализации моноксенного симбиоценоза. Результативная борьба с за-





разными болезнями невозможна без органической связи парази-тологической теории и практики, без непрерывного теоретического обобщения производственного опыта медиков, ветеринаров, фито-патологов, без внедрения в практику передовой научной теории. Широкое поле для практической деятельности паразитологов и тем самым для проверки правильности их научных концепций представляет выполнение комплексной Продовольственной программы на период до 1990 г. Стратегической задачей увеличения объема производства сельскохозяйственной продукции является повышение урожайности сельскохозяйственных культур, продуктивности животноводства, рыбоводства, аквакультуры. Большую роль в выполнении этой задачи будут иметь комплексные парази-тологические исследования, направленные на изучение сложных паразитоценологических проблем, на совершенствование биологических методов защиты растений и интегральной профилактики смешанных заразных болезней человека, сельскохозяйственных и промысловых животных.

## 2.2. МЕДИЦИНСКАЯ ПАРАЗИТОЦЕНОЛОГИЯ

Медицинский аспект паразитоценологических исследований в связи с социальной сущностью человека имеет свои особенности и позволяет выделить из паразитоценологии как отдельное направление

медицинскую паразитоценологию.
Исследователей-медиков прежде всего интересует влияние па-разитоценоза на состояние здоровья человека. Различная материальная обеспеченность людей, миграционные процессы и другие причины приводят к изменению биоценотичес-кого состава среды для индивидуального организма человека. Адаптация человеческого организма к новым природным условиям включает в себя, помимо реакций на факторы климатического и социального порядка, также приспособление на биологическом уровне, в частности взаимодействие организма с новыми биоценозами. Это, как правило, приводит к изменению состояния различных систем организма и развитию инфекционных состояний при наличии возбудителей в биоценозах. Так, например, советскому здравоохранению известны вспышки клещевого энцефалита, возникшие при освоении Дальнего Востока и Кузбасса, вспышки острого описторхоза среди новоселов Западной Сибири при освоении газонефтеносной провинции и другие массовые инфекционно-инвазионные заболевания.
Предмет медицинской паразитоценологии как раздел общей паразитоценологии отличается своей конкретизирующей направленностью. Им являются воздействия взаимовлияний сочетанных микропопуляций паразитических организмов на здоровье человека. Приматом в характеристике паразитирующих у человека организмов в медико-паразитоценологическом аспекте являются степень вреда, мера патогенности паразитов и их сочетаний.
Объем понятия «медицинская паразитоценология» шире объема понятия «предмет медицинской паразитоценологии». Так как зада-

ча любой науки не только получение информации о какой-то стороне, каком-то свойстве объекта, но и о взаимосвязи этих свойств с другими явлениями окружающего мира, с практическим применением полученных наукой знаний, то в понятие «медицинская паразитоценология» должна быть включена разработка мер профилактики патогенного воздействия паразитоценозов человека.
Медицинская паразитоценология — раздел общей паразитоценологии, который изучает совокупное взаимодействие сочетанных микропопуляций различных паразитов в организме человека, клинические и эпидемиологические проявления этих взаимодействий и включает разработку мер их профилактики и терапии [121].
Медицинская паразитоценология своеобразно отражает связь между вирусологией, бактериологией, микологией, протозоологией и гельминтологией, соответствующими клиническими дисциплинами и эпидемиологией. Следует учесть, что организм человека (хозяина возбудителей семи основных групп заразных болезней) неоднозначен в зависимости от факторов возрастного, этнического, профессионального и физиологического порядка. Поэтому различные по составу компонентов паразитоценозы находятся в весьма многообразных взаимоотношениях со средой обитания — организмом человека. Не исключено, что в результате таких взаимоотношений у человека могут возникать состояния паразитирования возбудителей различной природы в клинически резко выраженной типичной или атипичной форме, в латентном течении болезни или бессимптомном носительстве.
Важную роль медицинская паразитоценология играет при изучении механизма передачи возбудителей. Взаимоотношения паразитов могут практически оказывать влияние на всех этапах механизма передачи. При антагонистических отношениях может произойти разрыв цепи механизма передачи на этапах источника инфекции (инвазии) и восприимчивого организма, иногда — в факторах передачи. Синергические же отношения активизируют механизм передачи путем нарастания численности возбудителя и усиления, а иногда и своеобразного изменения способов выделения их из источника инфекции (инвазии). Взаимоотношения сочленов па-разитоценоза играют немаловажную роль и в конечном этапе механизма передачи — механизме заражения, который отражает сочетание различных способов патогенного действия возбудителей с ответными реакциями организма в их взаимодействии.
Первоочередными задачами медицинской паразитоценологии в настоящее время являются следующие:
выявление закономерностей взаимовлияния микропопуляций паразитов организма человека и установление характера этих взаимоотношений (антагонизм, синергизм, индифферентность);
установление влияния взаимодействия этих микропопуляций как сочленов паразитоценоза на способы выделения из организма хозяина, на условия пребывания во внешней среде и механизм заражения каждым из видов возбудителей заразных болезней;

определение влияния взаимодействия этих микропопуляций на патогенез и клинические проявления смешанных инфекционных и инвазионных заболеваний;
разработка методов диагностики и лечения смешанных инфекционных и инвазионных заболеваний;
разработка специфических противоэпидемических мероприятий в конкретных условиях краевой инфекционно-инвазионной патологии.
Паразитоценотические процессы чрезвычайно сложны и познание их в полном объеме в настоящее время является пока трудноразрешимой задачей. Поэтому исследователи, как правило, изучают только часть слагаемых паразитоценоза, что обусловливает отсутствие целостного представления о процессе взаимодействия. Это или отдельные экспериментальные данные, или (чаще всего) описание клиники микст-инфекций (инвазий), или отдельные эпидемиологические наблюдения. Методологически правомерна необходимость изучения конкретного паразитоценоза обязательно с учетом триады взаимоотношений.

1. Непосредственное взаимодействие сочленов паразитоценоза «в чистом виде» (изучение данного взаимодействия возможно лишь в условиях in vitro).
2. Взаимодействие сочленов паразитоценоза через функции организмов общего хозяина (клинико-патогенетический аспект исследований, которые можно проводить на человеке и экспериментальных животных, в том числе и гнотобионтах).
3. Взаимодействие сочленов паразитоценоза в эпидемическом процессе (эпидеметрическая проекция закономерностей, присущих предыдущим условиям взаимодействия компонентов паразитоценоза, эпидемиологический аспект исследований).

Для изучения паразитоценоза в условиях непосредственного взаимодействия компонентов паразитоценоза «в чистом виде» должен быть применен комплекс методик, включающий в себя приемы гельминтологических, протозоологических, микологических, бактериологических и вирусологических исследований (культивирование паразитов в искусственных питательных средах, применение дифференциальных сред, микроманипуляция, биохимические и гистохимические исследования, микрофотографирование, авторадиография и многие другие).

При изучении взаимодействия сочленов паразитоценоза через функции организма общего хозяина к этим методикам добавляется ряд других, специфичных этому уровню,— сбор анамнеза, клинические исследования, комплекс иммунологических исследований, клинико-фармакологические исследования, рентгенодиагностика и другие методические приемы.

Уровень эпидемиологических исследований паразитоценоза включает в себя эпидемиологическое наблюдение, эпидемиолого-географическое описание, эпидемиологический эксперимент, профилактические мероприятия с необходимой коррекцией и многие другие присущие эпидемиологии приемы.

Медицинскую паразитоценологию следует рассматривать как интегративное направление, объединяющее конкретные медицинские науки (клинического и эпидемиологического профиля) с конкретными биологическими (биогеоценологией, общей паразитологией и др.). Такая связь медицины с общей паразитоценологией через медицинскую паразитоценологию графически изображена на рис. 2.

К области медицинской паразитоценологии следует отнести исследования по антагонизму бактерий и практическому применению антибиотикотерапии, работы по лечению и профилактике кишечных инфекций антибактериальными препаратами, изготовленными из «нормальной микрофлоры»,— колибактерином, лактобактерином, бификолом и др. [221, 231, 266]. Полностью в раздел медицинской паразитоценологии входит проблема смешанных инфекционных и инвазионных болезней человека, интерес к которой возник в конце прошлого века и закономерно усилился в последние десятилетия, учитывая работы по изучению роли «нормальной микрофлоры» организма [58, 99, 123, 143, 162, 163, 165, 210, 215, 225, 254, 260, 346, 366].

В последние годы в нашей стране появилось много публикаций, касающихся сочетания описторхозной инвазии с различными инфекциями и инвазиями человека. Освещены частные вопросы сочетания описторхоза с туберкулезом, дизентерией, инфекционным гепатитом, сальмонеллезом, бруцеллезом, клещевым энцефалитом, токсоплазмозом, лямблиозом, дифиллоботриозом [109, 126,204,238].

Наиболее полно с позиций медицинской паразитоценологии изучены взаимоотношения компонентов паразитоценоза бактерии брюшного тифа — описторхи. При изучении непосредственных взаимоотношений этих возбудителей in vitro показано, что описторхи являются средой обитания для сальмонелл тифа [122], метаболиты описторхов служат индуктором L-трансформации бактерий брюшного тифа [125], внутренняя среда описторхов и продукты их жизнедеятельности влияют на вирулентные свойства возбудителя брюшного тифа [125]. Влияние гельминтоза на патогенез инфекции осуществляется посредством воздействия на иммунореактивность организма человека и факторы естественной резистентности [79, 86], а также в результате патологических изменений в гепатоби-лиарной системе [86, 124]. Анализ особенностей эпидемического процесса при брюшном тифе на территории гиперэндемичного очага описторхоза [97, 120, 179] позволил разработать дополнительные противоэпидемические мероприятия, внедрение которых в практику здравоохранения привело к резкому снижению заболеваемости брюшным тифом, сократило число бактерионосителей и дало значительный экономический эффект.

Внедрение принципов медицинской паразитоценологии в исследовательские работы и практику здравоохранения открывает новые перспективы по разработке методов диагностики и терапии заболеваний, методов профилактики заразных болезней и рациональных противоэпидемических мероприятий на основе фундаментальных научных знаний о закономерностях функционирования конкретных микропаразитоценозов человека.

## 2.3. ВЕТЕРИНАРНАЯ ПАРАЗИТОЦЕНОЛОГИЯ

Ветеринарная паразитоценология представляет собой раздел паразитоценологии, направленный на изучение взаимоотношений и взаимодействий сочленов микро- и моногостальных паразитоцено-зов животных, а также закономерностей и особенностей эпизоотического процесса с целью выяснения причин и условий возникновения смешанных ассоциативных болезней, их патогенеза, клиники, распространения, влияния факторов внешней среды, включая раз-



работку методов профилактики и комплексной интегрированной терапии.

Как известно, в инфекционно-инвазионной патологии животных произошли существенные перемены. Многие болезни, которые раньше вызывали опустошительные эпизоотии, либо ликвидированы, либо

сведены до минимума. Против ряда опасных болезней, таких, как сибирская язва, ящур, чума свиней и др., получены эффективные лечебные и профилактические средства, разработана точная диагностика. Наряду с этим увеличился удельный вес так называемых малых болезней, которые в отдельности не приносят больших экономических потерь, но в сочетании представляют грозную опасность. Широко распространенные пневмоэнтериты телят, например, обусловлены сочетанием двух десятков видов вирусов и бактерий, среди которых можно назвать пастереллы, кокки, па-рамиксо-, герпес-, аденовирусы и др. [355]. У птиц повсеместно встречаются микоплазмы, но микоплазмоз проявляется у них лишь в ассоциации с возбудителями других болезней вирусной и бактериальной природы [250]. Широко распространенными также оказались хламидии, проявляющие свое болезнетворное действие в ассоциации с другими инфекциями [187].

В настоящее время имеются все основания считать, что моноинфекции существуют преимущественно в опытах с гнотобиотами. В естественных же условиях, во всяком случае у домашних животных и человека, преобладают полиинфекции, возбудители которых вызывают весьма сложные, еще далеко не познанные патологические процессы. Разумеется, что смешанные заразные болезни были широко распространены и в прошлом, но они редко диагностировались.

Применение методов гнотобиологии показало, что патогенные свойства микроорганизмов зависят в значительной мере от структуры микропаразитоценоза и микросибиоценоза в целом [165]. Сальмонелла и кишечная палочка могут проявлять патогенные свойства лишь при наличии в организме других бактерий, так как в организме цыплят-гнотобиотов они утрачивают эти качества [189]. Таким образом, на характер течения смешанных болезней и даже на их возникновение влияют не только патогенные виды, но также представители «нормальной» микрофлоры и микрофауны.

В состав ассоциаций паразитов и условно-патогенных организмов (микропаразитоценозов) входят, кроме вирусов и бактерий, также патогенные грибы, простейшие, гельминты, паразитические членистоногие и др. Крупные формы сильно травмируют ткани и органы, делая их доступными для проникновения микроорганизмов. Развивающийся воспалительный процесс, обильная экссудация, выход крови — все это создает условия и формирует благоприятную среду для многих микробов. Личинки многих зоопара-зитов, мигрируя по тканям организма, активно распространяют микробы и вирусы. Так, диктиокаулез у крупного рогатого скота часто осложняется пастереллезом, поскольку диктиокаулы создают благоприятные условия для пастерелл и вызывают совместно



тяжелое заболевание [219]. Одновременное введение телятам пас-терелл и личинок диктиокаулов — типичных синергистов — приводит к молниеносной форме болезни с летальным исходом.

Проблема смешанных заразных болезней стала особенно актуальной в условиях промышленного животноводства. Эта актуальность объясняется наряду с другими причинами следующими основополагающими обстоятельствами.

1. Изменилась эпизоотическая ситуация в животноводстве, в результате которой на видное место выдвинулись хронические, латентные, персистентные инфекции, так называемые малые болезни, опасность и вредность которых сильно увеличивается при сочетании нескольких видов патогенов.
2. При большой концентрации поголовья создаются условия для многочисленных пассажей патогенов, повышаются их вирулентные свойства, возникает нестабильная эпизоотическая ситуация. Это состояние усугубляется при концентрации поступающего из разных хозяйств поголовья с разным иммунным статусом.
3. Широкое применение живых, ассоциированных вакцин из ат-тенуированных возбудителей с обязательным поступлением ослабленных патогенов в организм каждого животного вакцинируемого стада.
4. Генетическое взаимодействие вирусов, в частности их рекомбинация, обусловливает естественную эволюцию вирусов, антигенный дрейф, изменение генома. Это имеет важное значение при диагностике и профилактике вирусных инфекций.

В ассоциациях могут участвовать представители указанных выше таксонов в любом сочетании и при разном количестве сочленов ассоциата (микропаразитоценоза). В. Н. Сюрин с соавт. [264] при изучении вирусных болезней телят чаще всего устанавливал два вида вирусов, в два раза реже им встречались ассоциации из трех, а иногда и четырех партнеров. При этом патогены из других таксонов, всегда встречающиеся у крупного рогатого скота, не были приняты во внимание. Это обстоятельство, разумеется, не могло не сказаться на результатах проведенного исследования.

Смешанные инфекции, по данным А. Ф. Билибина [50] и других исследователей, протекают тяжелее, длительнее, часто с осложнениями и высокой летальностью, с меньшей успешностью лечения. Среди микроорганизмов регулярно возникают ассоциации случайного состава [249]. Могут формироваться необратимые комплексы между представителями разных групп, обитающих в теле хозяина. Такой комплекс описан на примере объединения вируса ньюкасл-ской болезни с микоплазмой, которая относится к бактериям.

Новые факты и все более неожиданные открытия в области инфекционно-инвазионной патологии требуют идейного объединения паразитологов разного профиля, новых синтетических подходов и комплексных методов исследования смешанных болезней [158, 166, 402]. Эффективная система борьбы с этими

болезнями может быть разработана только при учете результатов изучения
42
сложных и многообразных взаимосвязей и взаимодействий сочленов микропаразитоценоза (включая хозяина) и их взаимоотношений с компонентами паразитоценоза в целом. Широкое распространение смешанных болезней и все чаще проявляющаяся несостоятельность прежних подходов и методов, осуществляемых с позиций монокаузализма, обусловили возникновение новой науки — паразитоценологии, определившей начало нового этапа в развитии паразитологии.

Комплексное изучение микропаразитоценоза, взаимодействия болезнетворных возбудителей с «макроорганизмом» необходимо для познания сущности болезни, ее патогенеза, для постановки правильного диагноза. В этом отношении интерес представляет высказывание О. К. Хмельницкого [287], который считает не совсем правильным мнение о наибольшей достоверности метода выделения чистой культуры. При диагностике микозов, в частности, он рекомендует учитывать не только наличие возбудителя в тканях, но и обусловленные им патогистологические изменения.

В возникновении смешанных болезней существенную роль играет приуроченность возбудителя к той или иной ткани. Так, при поражении лимфоидной ткани в организме больного животного может развиться иммунодефицит, при котором возникает повышенный риск появления другой инфекции. Иммунодепрессивным действием обладают многие вирусы, некоторые бактерии, представители простейших и даже гельминты [150]. Возникающие иммуно-дефициты значительно повышают вероятность появления смешанных заразных болезней.

Руководствуясь принципами и методологическими подходами общей паразитоценологии, ветеринарные паразитоценологи должны также начать планомерные исследования экопаразитарных систем, имеющих прямое отношение к инфекционно-инвазионной патологии животных. Используя эти знания и достижения сопредельных наук, они смогут перейти к изучению особенностей и закономерностей эпизоотического процесса при смешанных заразных болезнях. Выясняя вопросы этиологии и патогенеза той или другой болезни, нельзя ограничиваться изучением лишь основных возбудителей, оставляя без внимания взаимосвязи последних с другими сочленами микропаразитоценоза и даже микросимбиоценоза. Без глубокого понимания этих взаимосвязей и взаимодействий, а также в зависимости от физиологического состояния хозяина и факторов внешней среды наши представления о болезнетворных возбудителях и условиях возникновения и развития болезни не будут отвечать объективной реальности. Только совершенное овладение объективными закономерностями изменчивости биологических и вирулентных свойств паразитов, их зависимости от структурно-функциональной - организации паразитоценоза, а также конституциональных механизмов организма хозяина может обеспечить наилучшие результаты в борьбе с заразными болезнями, рациональную организацию противоэпидемических и противоэпизо-отических мероприятий [164, 165, 168, 402].
43

## 2.4. ФИТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПАРАЗИТОЦЕНОЛОГИЯ

В ряду направлений, составляющих паразитоценологию, фитопа-разитоценологии принадлежит особая роль в силу исключительного значения зеленых растений для всех организмов, составляющих различные типы биоценозов. Автотрофная ассимиляция, присущая в основном только растениям, определила их биоценотичес-кую роль как основного продуцента первичной продукции для всех гетеротрофов. Экологическое значение растений усиливается еще и тем, что для многих видов организмов они являются и средой обитания. В этом заключается огромная сила растений, сложившаяся в ходе эволюции. За счет культурных растений существует примерно 50 тыс. видов фитопатогенных грибов и других микроорганизмов, более 10 тыс. видов насекомых-фитофагов, порядка 1500 видов нематод; около 2 тыс. видов сорняков вредоносны в агроценозах. Кроме того, множество видов членистоногих, теплокровных и прочих животных питается непосредственно разными органами растений.

На каждом этапе онтогенеза растения преследуются огромным количеством растительноядных организмов, которые либо уничтожают их целиком, либо повреждают в такой мере, что изменяется нормальный ход физиологических процессов (фотосинтез, дыхание, органогенез). Эти нарушения составляют суть патологического процесса, приводящего в итоге к потере продукции растений. Следует отметить, что в агроэкосистеме помимо безусловно вредных видов, представляющих предмет изучения науки по защите растений, имеются относительно нейтральные и полезные виды и виды, которые являются паразитами или хищниками животных и растений. Количество последних чрезвычайно велико, достаточно сказать, что практически каждый значимый аборигенный вредитель имеет один-два десятка, а чаще и более энтомофагов и энто-мопатогенов; многочисленны и антогонисты возбудителей болезней растений. Все эти виды связаны множеством причинно-следственных связей и оказывают ценотическое взаимовлияние в соответствии с иерархией пространственной и функциональной структур популяций каждой конкретной экосистемы.

Для сложных экосистем (биогеоценозов) характерна саморегуляция, т. е. динамичное, относительно равновесное функционально-целостное состояние. В упрощенных, искусственно созданных человеком экосистемах (агробиоценозах) механизмы саморегуляции обычно ослаблены и чаще всего не достигают уровня, удовлетворяющего •требованиям сельскохозяйственного производства.

Объективные требования экономики, поиск резервов повышения продуктивности отраслей растениеводства, внедрение малоэнергоемких технологий земледелия, охрана природных ресурсов и целенаправленное

использование их для развития агропромышленного комплекса делают исключительно насущной проблему управления всей агроэкосистемой в региональном масштабе. Фитопа-разитоценология в этом процессе должна занимать совершенно

44

определенное место, поскольку именно она является фундаментом теории и практики интегрированной защиты растений, призванной обеспечить надежное предотвращение потерь, причиняемых вредителями, болезнями и сорняками сельскохозяйственных культур. Смысл интегрированной защиты состоит в применении на практике методов управления меж- и внутривидовыми и популяционными отношениями в агроэкосистеме. Таким образом, интегрированная защита растений рассматривается как часть управления агроэкосистемой в целом.

Решающее биоценотическое значение в агроэкосистеме, безусловно, принадлежит возделываемой культуре, являющейся носителем разного рода консументов. Именно растения-продуценты составляют основу главного трехчленного ядра агроэкосистемы — триотрофа, включающего в себя консументов I порядка (вредители, фитопатогены) и консументов II порядка (энтомофаги, энто-мопатогены, гиперпаразиты, антагонисты). Триотроф представляет собой совокупность трех взаимодействующих элементов в основных экологических цепях питания. Триотроф является той активной частью биологической системы, на которую направлены в той или иной мере мероприятия по защите растений. Системный подход к анализу триотрофа позволяет шире и глубже познать прямые и обратные взаимосвязи продуцентов и консументов разных уровней, их взаимовлияние с позиции фито- и энтомопарази-тологии оценить основные направления передачи по цепям питания вещества, энергии и информации.

Исходя из того что растения в агробиоценозах выступают как источник питания и как основной средообразующий фактор, их специфические особенности и антропогенное воздействие на них приобретают функцию регулирования фитофагов и энтомофагов. Поскольку растение является основным паразитоносителем в агро-экосистеме, то через его посредство представляется возможным управлять численностью популяций вредных и полезных в фито-санитарном отношении организмов. Используя генетическую и фе-нотипическую изменчивость растений, можно культивировать такие растения и создавать такие ассоциации растений, в которых паразитические организмы-консументы I порядка будут испытывать настолько значительную депрессию, которая, будучи усилена действием консументов II порядка, снизит потребность масштабного применения химических средств защиты, негативно сказывающихся на окружающей среде. Даже при нынешнем сортовом ассортименте сельскохозяйственных культур, не обладающем в подавляющем большинстве комплексной устойчивостью к вредным организмам, удается при хорошо организованных с фитосанитарной точки зрения севооборотах и флористическом обогащении значительно снизить влияние вредителей, болезней и сорняков.

Достижения фитопаразитоценологии при необходимости будут все шире применяться при создании именно комплексно устойчивых сортов сельскохозяйственных культур. Фитопаразитоценоло-гия, используя методы общей паразитологии и ее частных направ-

. ,..._..

45

лений, представляет собой-стройное учение о паразитоносительст-ве растений и его влиянии на продуктивность и фитосанитарное состояние посевов сельскохозяйственных культур, а также вооружает специалистов по защите растений, участвующих в селекционных работах, методами интегрированного подхода к созданию сортов, комплексно устойчивых к паразитическим организмам. Анализируя особенности взаимоотношений разных видов паразитов растений и изучая их адаптации к обитанию на растениях, представляется возможным прогнозировать реакцию сортов на воздействие комплекса консументов и перспективы профилактических и истребительных мероприятий. Дальнейшее изучение экологических связей в агробиоценозах в направлении вскрытия закономерностей передачи информации, вещества и энергии в основных звеньях цепей питания расширит возможности управления экосистемами и существенного снижения химического пресса на них.

В этом плане большой интерес представляют триотрофоэнто-мофаги, энтомопатогены и антагонисты фитопатогенных микроорганизмов; изучение их и практическое освоение и применение входят в понятие биологического метода защиты растений.

Биологический метод более, чем какой-либо другой, базируется на принципах общей паразитологии. Так, один из коренных вопросов паразитологии — изучение регуляторных систем и механизмов как основы управления хозяино-паразитными отношениями и численностью популяций того и другого — является кардинальным вопросом в биологической защите растений. Столь же основополагающим для биометода является учение о специфичности паразитов к хозяевам.

Становление паразитизма и формирование адаптации паразитов в связи с образом жизни, отправлением физиологических функций и иммунитетом хозяев, а также взаимоотношения паразитов в паразитоценозе — все это проблемы, одинаково важные и в паразитологии, и в биометоде.

Принципиальное значение в биометоде, да и в защите растений в целом, имеет разработка теории и практики освоения огромных ресурсов энтомофагов, энтомопатогенов, антагонистов и других полезных организмов богатой отечественной фауны и флоры. Для пополнения арсенала новых биологических средств защиты сельскохозяйственных культур и леса необходимо всестороннее изучение как отдельных

паразитических видов, так и их комплексов, трофически связанных с тем или иным хозяином. Исследование их должно вестись путем разработки приемов повышения паразитической активности природных популяций непосредственно в аг-роэкосистемах, а также промышленного культивирования и обеспечения сельского хозяйства соответствующими биологическими препаратами. Важным является и научно обоснованное определение места эффективного использования каждого конкретного эн-томофага, энтомопатогена или антагониста в интегрированной защите растений. Опыт показывает перспективу совместного исполь-



зования паразитов разных систематических групп для подавления как одного, так и ряда вредных видов.

Большие возможности у фитопаразитоценологии раскрываются и в связи с совершенствованием химической защиты растений и решением проблемы охраны окружающей среды. Прогнозирование биоценотических и более широких экологических последствий интенсивного применения пестицидов разной природы действия на функционально целостную агроэкосистему — одна из первостепенных задач фитопаразитоценологии. Как экологически увязать и соподчинить применение химических средств защиты сельскохозяйственных культур с мероприятиями, направленными на обеспечение динамичного равновесия популяций организмов в агроэко-системе, и в какой мере химический метод может выполнять эту рОЛЬ — тоже одна из проблем фитопаразитоценологии. Наконец, в какую сторону и с какой скоростью будет меняться биоценоти-ческий состав региональных агроэкосистем в связи с дальнейшим совершенствованием путей интенсификации сельскохозяйственного производства — ответ и на этот вопрос остается за фитопаразито-ценологией. Очевидно, ряд проблем фитопаразитологии должен решаться с привлечением методов изучения и кадров медицинской и ветеринарной паразитологии.

Таким образом, по нашему мнению, фитопаразитоценологию следует понимать как самостоятельную отрасль общей паразитологии; предметом ее изучения является вскрытие закономерностей, определяющих процесс регуляции взаимоотношений в биоценоти-ческой системе триотрофа: хозяин (растение) — консумент I порядка (вредитель, фитопатоген) — консумент II порядка (энтомо-фаг, энтомопатоген, антагонисты — гиперпаразиты) и факторы, его определяющие. В таком представлении фитопаразитоценоло-гия способна глубже и точнее раскрыть закономерности, которым подчинены взаимодействия главных компонентов агроценоза, и прогнозировать возможные тенденции их изменений [93, 192, 243, 267, 272, 296, 297].

## Глава 3 ХОЗЯИНО-ПАРАЗИТНЫЕ ОТНОШЕНИЯ

### 3.1. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ПАРАЗИТИЗМ — ОСОБАЯ ФОРМА ХОЗЯИНО-ПАРАЗИТНЫХ ОТНОШЕНИЙ

Паразитизм — это форма сожительства организмов разных видов, при котором один вид (хозяин) является средой обитания для другого вида (паразита), регулирующего свои взаимоотношения с внешней средой обитания через организм хозяина и питающегося за счет последнего. Паразитизм представляет собой одну из древнейших форм взаимоотношений организмов.

На разных этапах эволюции жизни на Земле паразитизм носил различный характер. Формы его крайне разнообразны. Не существует резких границ между такими взаимоотношениями компонентов системы, когда они носят (в разной степени) антагонистический характер (паразитизм), и такими, где эти отношения взаимно выгодны (мутуализм). Поэтому многие исследователи, начиная с де Бари [342], обе эти формы сожительства объединяют одним более емким понятием симбиоза. Паразитизм возник, вероятно, еще на том этапе эволюции жизни, когда на Земле существовали лишь прокариотные организмы и который продолжался свыше миллиарда лет. Паразитами прокариотных организмов были вирусы. Об этой первоначальной стадии возникновения паразитизма мы знаем очень мало.

Хозяино-паразитные отношения, составляющие в нашем понимании существенный компонент паразитоценологического исследования, осуществляются на разных уровнях организации: популяционном, организменном, тканевом, клеточном. При этом участвуют различные биологические механизмы, осуществляются разные формы взаимных адаптации паразита и хозяина. Рассмотрим хозяино-паразитные отношения при внутриклеточном паразитизме, которые характеризуются значительным качественным своеобразием и обычно при рассмотрении общих паразитологиче-ских проблем остаются без должного внимания, которого они, безусловно, заслуживают в силу широкого распространения внутриклеточного паразитизма в природе.

Можно различать несколько форм внутриклеточного паразитизма, а именно паразитирование одноклеточного эукариотного организма в эукариотной клетке, прокариотного организма в эукариотной клетке, вирусов и фагов в эукариотных и прокариотных клетках и некоторые другие.



В процессе становления паразитизма одноклеточного организма внутри клетки хозяина возник ряд разнообразных взаимных адаптации, обеспечивающих проникновение и сосуществование клетки хозяина и паразита. Эти взаимные адаптации возникают на основе антагонистических отношений компонентов системы, которые приводят к более или менее (на определенном отрезке времени) уравновешенному состоянию. Продолжитель-'1 ность этого «равновесия сил» может быть различной. Прежде всего оно определяется генетическими факторами, контролирующими ритм чередования фаз в жизненном цикле, а также (опосредованно) факторами внешней среды. Временное равновесие может длиться несколько часов

(эндозоиты Toxoplasma, Besnoi-tia, шизонты рода Plasmodium), продолжаться несколько дней (стадии эндогенного цикла эймерий), а в отдельных случаях и несколько месяцев (гамонты гемогрегарин в эритроцитах).

Адаптации, связанные с проникновением паразита в клетку хозяина, многообразны. Познание их стало возможным лишь в последние годы в связи с успехами электронной микроскопии, ибо большинство структур лежит за пределами разрешающей способности светооптических микроскопов. Так, например, подвижные стадии кокцидий — спорозоиты и мерозоиты, служащие для проникновения в клетку хозяина, имеют сложное строение. Снаружи они одеты 3-мембранной пелликулой. На переднем конце расположен специальный сложно устроенный органоид — коноид, имеющий форму конуса и полый внутри. Ему приписывается основная роль в проникновении в клетку хозяина. С коноидом связаны особые трубчатые, заполненные электронно-плотным содержимым структуры — роптрии (ранее называемые парными органеллами). Вероятно, это своеобразные «железы проникновения» (аналогичные таковым у церкарий трематод), выделяющие вещества, способствующие внедрению паразита в клетку хозяина. Под пелликулой располагается система тончайших фибрилл, играющих либо опорную, либо сократительную функцию. Спорозоиты и мерозоиты имеют хорошо развитый комплекс Гольджи, а также митохондрии, что, вероятно, связано с энергично протекающими метаболическими процессами. Проникновение паразита внутрь клетки представляет собой сложный процесс. В большинстве случаев он связан с инвагинацией наружной мембраны клетки хозяина. В результате между паразитом и цитоплазмой хозяина образуется паразитофорная вакуоль. Последняя при внутриклеточном паразитизме играет важную роль. С одной стороны, она защищает хозяина от внедрившегося паразита. С другой стороны, через нее осуществляется взаимодействие паразита с клеткой хозяина. Обычно лизосомы клетки хозяина не сливаются с паразитофорной вакуолью. Существуют еще неизвестные барьеры, которые препятствуют этому процессу. В тех случаях, когда проникновение лизосом происходит, это приводит к гибели и перевариванию паразита. Таким путем паразитофорная вакуоль превращается в фагосому, или пищеварительную вакуоль.

4 — 5-9$

да

Размеры паразитофорной вакуоли могут быть различны. Иногда это значительного объема полость. В других случаях между телом паразита и цитоплазмой хозяина имеется лишь узкая щель (например, у гемогрегарин). Существуют и такие внутриклеточные паразиты, у которых паразитофорная вакуоль как видимое пространство между паразитом и хозяином отсутствует. Это наблюдается, например, при паразитировании малярийных паразитов в эритроцитах. Однако и в этих случаях непосредственного контакта паразита с цитоплазмой клетки хозяина нет, ибо к паразиту примыкает инвагинированная при проникновении ме-розоита мембрана эритроцита, через которую осуществляется регуляция обменных взаимоотношений клеток паразита и хозяина.

Исследования [1] над Toxoplasma gondii показали, что способ проникновения зоитов паразита в клетку хозяина может широко варьировать в зависимости от уровня вирулентности штамма паразита. Высоковирулентные штаммы токсоплазм активно проникают в клетки разных тканей, нарушая целостность поверхностной мембраны клетки хозяина. Зоиты маловирулентных штаммов фагоцитируются клетками хозяина (так называемый стимулированный фагоцитоз). В зависимости от степени вирулентности штамма положение токсоплазм в клетке хозяина, согласно Г. Т. Акиншиной [1], также варьирует. Зоиты вирулентных штаммов располагаются в непосредственной близости от ядра и даже, инвагинируя ядерную мембрану, могут располагаться внутри ядра. Зоиты маловирулентных штаммов располагаются в цитоплазме относительно далеко от ядра. Какое функциональное значение имеют указанные различия, пока неясно.

Интересно также отношение токсоплазм к возможности существования паразита в иммунокомпетентных клетках, в частности в макрофагах. Оказалось, что зоиты высоковирулентных штаммов токсоплазм способны проникать в макрофаги и активно размножаться в них. Слабовирулентные штаммы фагоцитируются макрофагами, и паразиты перевариваются в цитоплазме. Приведенные данные показывают, насколько чувствительной и подвижной является система паразит — хозяин при внутриклеточном паразитизме эукариотной клетки паразита в эукариотной клетке хозяина.

Обычно внутриклеточный паразитизм в клетках многоклеточного хозяина завершается бесполым размножением паразита или образованием гамет. И то и другое приводит к гибели клеток хозяина. Однако этому «завершающему акту» предшествует более или менее длительный период активного сопротивления клетки хозяина, в процессе которого весь метаболизм ее в большей или меньшей степени перестраивается. Эта перестройка сопровождается усилением некоторых функций, причем это способствует развитию паразита.

Для целого ряда внутриклеточных паразитов установлено, что внедрение их сопровождается повышением метаболической ак-

50

Г

тивности клеток хозяина. Эти сведения касаются паразитов разных систематических групп и связаны, вероятно, с проявлением активного «сопротивления» паразиту. Так, при заражении клеток эпителия цыплят разными видами эймерий происходят значительная гипертрофия размеров клеток и повышение метаболической активности. При этом в одних случаях ядро оказывается незатронутым или мало

затронутым и количество ДНК в нем существенно не меняется (например, у Eimeria maxima), в других случаях в ядре индуцируется дополнительный синтез ДНК, достигающий значительной степени. Так, по данным Т. В. Бейер и Т. А. Шибаловой [21], количество ДНК в клетках, зараженных шизонтами второй генерации патогенного паразита цыплят E. tenella, увеличивается почти в 6 раз (по сравнению с незараженными клетками). Следует отметить, что в ядрах с повышенным количеством ДНК наблюдается также увеличение размеров нуклеол. Этот факт указывает, по-видимому, на проходящий активный синтез РНК, на активную транскрибирующую деятельность ДНК-

Приведенные примеры касаются внутриклеточного паразитизма, при котором инвазированные клетки хозяина существуют относительно недолго (часы, несколько суток) и довольно быстро погибают. Внутриклеточная жизнь кокцидий завершается шизогонией или гематогонией, после чего паразиты выходят из разрушившейся клетки хозяина. Однако существуют и такие паразиты, которые живут в клетках хозяина гораздо более продолжительное время.

Особенно показательны такие формы внутриклеточного паразитизма, при которых существование паразита и хозяина продолжается неделями и месяцами. Примером могут служить различные гемогрегарины, относящиеся к аделеидным кокцидиям. В позвоночном животном (в рептилиях) паразиты осуществляют шизогонию и формируют гамонты. Последние локализуются в эритроцитах. Гамонты не убивают эритроцит и сохраняются в нем длительное время (месяцами). Разрушение эритроцита произойдет лишь в беспозвоночном животном — переносчике, куда зараженные эритроциты проникают при кровососании. В зараженном эритроците происходят глубокие изменения метаболизма [317]. Эритроцит увеличивается в размерах. Основная его функция — перенос кислорода — нарушается полностью, ибо разрушается гемоглобин. Вместе с тем происходит повышение дегидроге-назной активности. В цитоплазме появляются митохондрии, которые в зрелых незараженных эритроцитах не выражены. Вокруг паразита (гамонта) формируется капсула, в образовании которой принимают участие вещества, образующиеся, вероятно, в результате синтетической деятельности эритроцита. Таким образом, инвазированные эритроциты теряют свою основную функцию в теле хозяина, но сохраняют жизнеспособность и живут, по-видимому, дольше (а может быть, и существенно дольше), чем неинвазированные клетки.

,

4*

БД

Особую форму хозяино-паразитных взаимоотношений при внутриклеточном паразитизме представляет длительное переживание клеток паразита в клетках хозяина без всякого развития паразита в состоянии, близком к анабиотическому. Такие клетки получили название гипнозоитов. Приведенный выше пример длительного переживания гамонтов гемогрегарин в эритроците может быть отнесен к этой категории явлений. Однако работы последних лет показывают, что образование гипнозоитов распространено шире, чем думали еще недавно.

П. Гэрнэм доказал наличие гипнозоитов (Plasmodium cyno-molgi bostianellii) в клетках печени обезьян. Гипнозоиты могут переходить в активное состояние и приступать к размножению (шизогонии). Какие факторы вызывают активизацию гипнозои-тоз, пока неясно.

Открытие гипнозоитов представляет значительный практический интерес для эпидемиологии и эпизоотологии. Может быть, в активации гипнозоитов следует видеть причину отдаленных рецидивов малярии, природа которых до сих пор оставалась неясной.

Увеличение числа митохондрий и соответственно повышение активности окислительно-восстановительных процессов при внутриклеточном паразитизме, как показывают исследования последних лет, по-видимому, довольно часто наблюдаемое явление. Оно имеет место, в частности, при внутриклеточном паразитизме токсоплазм [20]. В этом можно видеть проявление активной защиты клетки от проникающего в него паразита.

Антагонизм при внутриклеточном паразитизме имеет различный характер. Во многих случаях это симбиоз. Однако следует отметить, что внутриклеточными симбионтами являются прока-риотные организмы — разного рода бактерии и реже эукариот-ные клетки. Из числа последних можно указать на многочисленные случаи симбиоза дрожжей в эпителиальных клетках кишечника насекомых [326].

Весьма разнообразные формы приобретает внутриклеточный паразитизм у простейших, когда хозяевами паразитов являются свободноживущие клетки — одноклеточные организмы. Важно отметить, что среди паразитов простейших по характеру хозяино-паразитных отношений мы имеем большое многообразие — от резко выраженных антагонистических взаимоотношений, приводящих к гибели хозяина, до мутуалистического симбиоза, при котором оба компонента как бы взаимно дополняют друг друга. Случаи паразитизма и симбиоза простейших и одноклеточных водорослей очень многочисленны [205, 314].

Известны случаи паразитирования разных жгутиконосцев (окрашенных и бесцветных) в других простейших. Так, динофла-гелляты часто паразитируют в радиоляриях и инфузориях тин-тиннидах. Описаны паразитические жгутиконосцы в ночесветках (Noctiluca), диатомовые водоросли — симбионты фораминифер, мелкие энтамебы — паразиты опалин, микроспоридии — паразиты миксоспоридий и грегарин (в двух последних случаях речь



идет, следовательно, о гиперпаразитизме). Сосущие инфузории иногда становятся эндопаразитами ресничных инфузорий. Ряд таких примеров отмечен А. В. Янковским [311].

Описано редко встречающееся паразитирование простейших в ядре других простейших. Примером могут служить жгутиконосцы Leptomonas karyophilus в макронуклеусе парамеций, мелкой амебы (вид не определен), в ядре крупной Amoeba proteus, а также паразитирование Toxoplasma в ядрах клеток мышей [1].
Симбиотический характер носят взаимоотношения многих инфузорий и обитающих в них зеленых водорослей. Типичными примерами могут служить виды родов Paramecium, Frontonia, Sten-tor. Экспериментально доказано, что водоросли используются инфузориями как источник пищи. Вместе с тем инфузории являются не только средой обитания водорослей и источником некоторых необходимых для их роста веществ.
Некоторые простейшие (например, виды рода Amoebidium) являются внутриклеточными паразитами нитчатых зеленых водорослей [74]. Экология этой формы паразитизма еще недостаточно изучена.
Известно паразитирование в разных простейших низших грибов. Например, в инфузориях и жгутиконосцах иногда паразитируют грибы рода Sphaerita.
Особенно многообразны и сложны формы паразитизма и симбиоза (между этими категориями мы затрудняемся провести сколько-нибудь ясную границу) прокариотных организмов (бактерий, риккетсий) с простейшими. В настоящее время бактерии — паразиты и симбионты, обнаружены в цитоплазме, а также иногда в ядрах простейших, относящихся к разным классам, в частности, многочисленны они у амеб и инфузорий. В цитоплазме инфузории Paramecium aurelia обитает не один десяток разнообразных паразитов и симбионтов. В целом формы взаимоотношений паразитов, симбионтов и простейших изучены еще недостаточно. Каждая инфузория представляет собою сложный паразитоценоз, умещающийся в одной клетке. Для некоторых симбионтов показано, что их отношения с. хозяином являются весьма тесными и существование их определяется генотипом хозяина (инфузории). Вместе с тем симбионты оказывают влияние на внутри- и межпопуляционные отношения инфузорий-хозяев [314, 427, 446]. Например, в цитоплазме парамеций существуют бактерии, получившие название «каппа-частицы». Они первоначально рассматривались как цитоплазматические гены, но в настоящее время их бактериальная природа не вызывает сомнений. Инфузории, несущие каппа-частицы, обладают свойствами «убийц». Если они оказываются в близком соседстве с инфузориями того же вида, но не имеющими каппа-частиц, то последние теряют способность к движению и погибают. Каппа-частицы выделяют в окружающую среду некий иммобилизирующий агент, по-видимому, белковой природы (иногда называемый парамеци-ном), который, однако, не действует на инфузорий, несущих

каппа-частицы. Размножение в цитоплазме каппа-частиц оказывается возможным, как показывает эксперимент, лишь при наличии в генотипе хозяина особого доминантного гена, который обозначается символом К. Инфузории, гомозиготные по этому гену (КК), содержат наибольшее число каппа-частиц. Гетерозиготы (Кк) менее благоприятны для размножения симбионтов, но тем не менее некоторое количество их в цитоплазме сохраняется и продолжает размножаться. Рецессивные по данному гену инфузории (кк) постепенно освобождаются от каппа-частиц благодаря тому, что последние перестают размножаться, и постепенно число их в цитоплазме при последовательных делениях инфузории становится все меньше и меньше, и они в конце концов практически исчезают. Из изложенного видно, что наличие каппа-частиц оказывает влияние на состав популяции хозяев. Вместе с тем паразито-хозяинные отношения здесь настолько тесные, что симбионт становится как бы частью тела хозяина и подпадает под его генетический контроль. Кроме каппа-частиц, у парамеций описан ряд других симбионтов. Среди них особенно интересны «му-частицы», которые называют «убийцами спаривания» («mate-killers»). Они также вызывают гибель «чувствительных» линий, но только это происходит в процессе их конъюгации с «убийцами». Электронно-микроскопические исследования последних лет показывают, что каппа-частицы (а возможно, и другие симбионты) представляют собою не просто бактерии, а бактерии, ассоциированные с вирусами (своеобразный симбиоз), и что свойство «убийцы» связано не с самой бактерией, а с ассоциированным с нею вирусом. В работе Квакенбуша [428] подводятся итоги изучения каппа-частиц. Оказалось, что существует по меньшей мере девять их форм (исследователь считает, что некоторые из них возникли в результате мутаций исходной формы), отличающихся друг от друга биохимически (в частности, по соотношению ГЦ/АТ нуклеотидов).
Большой интерес представляют симбионты, обитающие в ядре инфузорий. При очень высокой интенсивности инвазии они вызывают гибель хозяина. За последние годы эта группа бактерий подробно изучена Д. В. Осиповым и С. А. Подлипаевым [206]. Один вид этих бактерий («омега») локализуется исключительно в микронуклеусе, тогда как другой («йота») — в макронуклеусе. Ядерные симбионты P. caudatum отнесены к роду Holospora. Эти паразиты оказались в высокой степени видоспеиифичными. Они встречаются только в Paramecium caudatum. Многочисленные попытки заразить ими другие, даже близкие виды парамеций, оказались безуспешными. Умеренная интенсивность инвазии не вызывает значительных нарушений в поведении и физиологии инфузорий, сильное заражение вызывает распад ядра и гибель хозяина. Заражение происходит через ротовое отверстие. Изучен способ проникновения паразита в ядро.
Взаимоотношения простейших с симбионтами — бактериями— могут носить самый различный характер. В некоторых случаях

симбиоз становится настолько тесным, что существование простейшего без бактерий оказывается

невозможным. В этом отношении интересны исследования К. Хекмана [363]. Он изучал симбионтов брюхоресничных инфузорий рода Euplotes, в частности E. aediculatus, в цитоплазме которой постоянно присутствуют грамотрицательные бактерии (до 1000 на одну инфузорию) длиной 2,5—7,5 мкм, которые К. Хекман назвал «Omicron». Если E. aediculatus лишить этих бактерий, что легко достигается обработкой пенициллином, то инфузории сохраняют способность к движению и питанию, но теряют способность к делению и через некоторое время погибают. Если лишенным Omicron инфузориям ввести в цитоплазму живые клетки Omicron, то нормальные функции инфузорий восстанавливаются и они приступают к размножению. Часть видов Euplotes имеет в цитоплазме симбиоти-ческие бактерии типа Omicron, часть лишена их. Сравнение разных видов показало, что все несущие симбионтов виды Euplotes имеют 9 брюшных цирр, тогда как лишенные симбионтов—10 цирр. Таким образом, способность к симбиозу с бактериями была связана с дивергенцией в пределах рода Euplotes на две группы морфологически различающихся видов.

Могут ли бактерии Omicron жить вне тела инфузории? Можно ли их культивировать на питательных средах? Все попытки, предпринятые в этом направлении К. Хекманом, использовавшим самые разнообразные питательные среды, дали однозначно отрицательные результаты. Аналогичные попытки культивирования на питательных средах симбионтов рода Haplospora из ядра Paramecium (см. выше), предпринятые Д. В. Осиповым, тоже дали отрицательный результат. Таким образом, симбиотические бактерии инфузорий настолько адаптировались к своеобразной среде обитания (цитоплазма или ядро хозяина), что возврат к жизни вне тела хозяина стал невозможным. К. Хекман связывает это с малым размером генома Omicron. Своеобразную форму взаимоотношений псаммофильных (живущих в морском песке) инфузорий рода Kentrophoros и серобактерий описал И. Б. Райков [238]. У этих инфузорий, обитающих в сильно загрязненных песках с сероводородным брожением, на спинной стороне тела в большом количестве прикреплены серобактерии. Здесь они живут и размножаются. Часть их поступает в цитоплазму инфузорий, где^и переваривается. Это единственный источник питания инфузорий. Ротовое отверстие у них не функционирует.

Таким образом, многообразие внутриклеточного паразитизма у простейших доказывает глубочайшую древность существования этой формы жизни, при которой одна клеточная система становится средой обитания для других клеток, причем эти отношения могут быть настолько тесными, что генотип одного компонента системы контролирует другой компонент. Вместе с тем становится очевидным, что и на клеточном уровне организации паразитизм возникал многократно и независимо как у прокариотных, так и у эукариотных клеток.



## 3.2. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПАРАЗИТА И ХОЗЯИНА ПРИ ТКАНЕВОМ ПАРАЗИТИЗМЕ

Средой обитания паразитов служит организм хозяина, к которому в процессе эволюции адаптируются паразиты благодаря отбору. В этом случае они приобретают способность преодолевать защитные механизмы хозяев, а у последних совершенствуются защитные реакции. В такой непрерывной борьбе в процессе эволюции выиграли паразиты. Они стали более пластичными в ада-птациях, чем виды хозяев, и этим обеспечили себе существование [331]. Поэтому паразитические виды организмов оказались процветающими на планете. В системе паразит — хозяин, несмотря на дезорганизующее влияние партнеров друг на друга, наблюдается взаимодействие их рецепторных механизмов. Это обеспечивает целостность и динамическую устойчивость системе более высокого биологического ранга. Взаимодействие выражается в синхронизации развития паразита с особенностями хозяев, в частности со стереотипными защитными реакциями, в контролирующей роли численности ее партнеров. Это, видимо, является общей закономерностью в существовании паразитарных систем [119]. Паразит и хозяин включаются в единую энергетическую систему. При этом должен быть отрегулирован общий энергетический баланс, обеспечивающий обмен веществ для обоих партнеров в процессе сосуществования.

Паразиты вызывают не только специфичные местные тканевые реакции на свое присутствие, но приводят к значительным изменениям общих физиологических реакций хозяина, которые становятся необходимыми для длительного существования паразитов. Таким образом, тканевые паразиты в процессе эволюции приобрели способность выделять комплекс биологически активных веществ, воздействуя которыми на организм хозяина и изменяя его гомеостаз обеспечивают свое существование. В разных паразитарных системах часто четко выявляется стимулирующее влияние паразитов на энергетический обмен хозяев, газообмен, увеличение сахара в крови, массу тела, что подтверждается многочисленными публикациями.

В давно образовавшихся облигатных паразитарных системах во взаимоотношениях паразита и хозяина складывается относительное физиологическое равновесие. Как общую тенденцию в эволюции паразитов следует отметить снижение их патогенности для хозяина. Тем самым паразиты обеспечивают себе длительное существование в хозяине. Численность паразитов в одном хозяине, как правило, бывает сравнительно невысокой, что определяется многими экологическими факторами во взаимоотношениях популяций паразита и хозяина. Исследуя большое количество хищных млекопитающих (на зараженность личинками трихинелл) и грызунов (на зараженность стробилоцерками), отмечали, за редким исключением, невысокую интенсивность инвазии.

Паразиты обладают чужеродной антигенной структурой по отношению к хозяину. У них определяются специфичные многокомпонентные антигены: соматические (структурные) и метаболические антигены (выделяющиеся в процессе метаболизма). Последние имеют основное значение в формировании специфичного иммунитета хозяина. В личинках трихинелл, например, определяется 18 антигенов, в Cysticercus bovis — 9. Высокой антигенной активностью обладают также поверхностные антигены тегумента плоских червей и кутикулы нематод. Так, в тегументе шистосом определяется четыре антигена. Следовательно, паразиты высоко иммуногенны и вызывают у хозяина клеточный и гуморальный иммунитет (выработку антител и повышенной чувствительности немедленного и замедленного типов). Наиболее выражена клеточная реакция Т-лимфоцитов, обладающих цито-токсическим эффектом. В этом отношении реакция сходна с иммунной реакцией на трансплантат. В основе патогенеза некоторых инвазий, например трихинеллеза, лежит общая тяжелейшая аллергическая реакция.

Несмотря на это, паразиты в иммунном хозяине живут иногда многие годы. Наблюдается парадоксальный феномен—тканевые паразиты не подвергаются воздействию защитных систем хозяина. Изучение этого феномена было проведено на личинках многих видов трематод, цестод и нематод, паразитирующих в тканях позвоночных — промежуточных и резервуарных хозяев [32— 46]. В результате многолетних исследований было открыто новое биологическое явление во взаимоотношениях паразита и хозяина. Существование в тканях хозяев личинок гельминтов определяется способностью последних подавлять реакцию лейкоцитов хозяина и индуцировать формирование хозяином капсулы специфического строения.

Фагоцитоз как древнейший механизм иммунитета у позвоночных осуществляется лейкоцитами и макрофагами и приобретает некоторую степень специфичности. Поэтому в иммунном организме фагоцитоз происходит гораздо быстрее и эффективнее. Ведущую роль в иммунитете у позвоночных приобретают клетки лим-фоидного ряда, обеспечивающие специфичные защитные реакции. Но тем не менее фагоцитоз остается одним из важных защитных механизмов, который совершенствовался в процессе эволюции. Фагоцитарная активность лейкоцитов слагается из движения в хемотаксическом градиенте, поглощения частиц и их уничтожения или расщепления. На гистологическом уровне было обращено внимание, что паразиты подавляют воспалительную лейкоцитарную реакцию в тканях хозяина [32, 33, 36—38].

Цистицеркоиды Hymenolepis папа, около недели развивающиеся в толще ворсинок тонкого кишечника мышей, полностью подавляют лейкоцитарную реакцию. Стробилоцерки H. taeniaefor-mis, развиваясь в печени грызунов молодого возраста, подавляют воспалительную лейкоцитарную реакцию и вначале лежат непосредственно между гепатоцитами. Затем постепенно формируется


капсула из фибробластов. У промежуточных хозяев зрелого возраста резко возрастает резистентность к инвазии вследствие более выраженных защитных реакций. Поэтому развивающиеся строби-лоцерки погибают в лейкоцитарных инфильтратах и рассасываются. Так была установлена причина возрастного иммунитета у грызунов при стробилоцеркозе, который в той или иной степени выражен и при других ларвальных цестодозах [35].

Как правило, в неспецифичном хозяине, к которому паразиты не адаптированы в процессе эволюции, они не могут подавить воспалительную лейкоцитарную реакцию (например, плероцерко-иды Diphyllobothrium latum, трансплантированные в мышцы Ca-rassius carassius, и финны Alveococcus multilocularis, развивающиеся в печени человека).

Однако в популяции тканевых личинок даже в специфичном хозяине всегда происходит гибель какой-то их части на разных этапах развития (например, у личинок T. spirajis, стробилоцерков H. taeniaeformis и др.). Они постепенно окружаются лейкоцитарным валом, который уничтожает и капсулу и паразита. Уже на этом уровне происходит генетический отбор особей, способных подавлять активность лейкоцитов хозяина. То же наблюдается при массивном заражении Schistosoma mansoni специфичного промежуточного хозяина Biomphalaria glabrata. Развивалось лишь че-тыре-пять особей партеногенетического поколения, а остальные также подвергались реакции амебоцитов и погибали.

Было выдвинуто предположение, что тканевые гельминты ин-гибируют хемотаксис лейкоцитов, без которого невозможна была бы фагоцитарная защитная реакция. Прямыми опытами была доказана способность плероцеркоидов Schistocephalus solidus, Diphyllobothrium latum (Pseudophyllidea), стробилоцерков Hida-tigera taeniaeformis (Cyclophyllidea), личинок Trichinella spira-lis, T. pseudospiralis выделять вещества, достоверно угнетающие хемотаксис лейкоцитов [41, 44, 46].

Биологически активные вещества, угнетающие хемотаксис лейкоцитов, получали в солевом растворе Хенкса, куда помещали живых личинок. Хемотаксис лейкоцитов на эти экзометаболи-ты (ЭМ) исследовали in vivo и in vitro тремя методами на лягушках и белых мышах. In vivo ЭМ ингибировали хемотаксис лейкоцитов от 52 до 85 % по сравнению с чистым раствором Хенкса. Процент угнетения хемотаксиса in vitro был ниже (26—56 %), что объясняется, по-видимому, более тонким и сложным влиянием ЭМ на лейкоциты в условиях живого организма.

Наибольшей ингибирующей активностью из личинок цестод обладали ЭМ стробилоцерков H. taeniaeformis, меньшей — пле-роцеркоиды D. latum и еще меньшей — S. solidua. Это может быть объяснено с позиций филогенетической адаптации личинок к тканевому паразитизму. Последние два вида — примитивные цесто-ды (Pseudophyllidea), их плероцеркоиды — менее специализированы к тканевому паразитизму [33].

Плероцеркоид ремнеца S. solidus, паразитирующий в брюшной полости колюшек, вообще не
58
вступает в тесный контакт с тканями хозяина. H. taeniaeformis относится к высшим цестодам (Cyclophyllidea), и стробилоцерки являются уже специализированными тканевыми паразитами печени млекопитающих.

Установлено, что вещества, угнетающие хемотаксис лейкоцитов хозяина, термостабильны, имеют небелковую природу, диали-зируются и не относятся к группе летучих жирных кислот. Сходное влияние ЭМ личинок различных видов цестод и нематод на лейкоциты лабораторных животных позволяет предположить наличие в них идентичных или аналогичных по химическому составу низкомолекулярных соединений. Таким образом, угнетение личинками гельминтов хемотаксиса лейкоцитов служит выражением их эволюционной адаптации к тканевому паразитизму. Появление лейкоцитов около инкапсулированных личинок происходит, по-видимому, при нарушении у паразита синтеза соответствующих ЭМ (при его «старении»). Клеточная инфильтрация уничтожает вместе с капсулой паразита.

Таким образом, угнетение реакции лейкоцитов служит первым и абсолютно необходимым условием существования тканевых паразитов, в частности личинок паразитических червей. Механизм угнетения хемотаксиса пока не известен, известно лишь, что экстракт стробилоцерков H. taeniaeformis тормозит действие комп-лемента.

Имеется много данных, посвященных изучению реакции амебоцитов моллюсков на партеногенетическое поколение трематод. В качестве примера можно привести подавление реакции амебоцитов партенитами Fasciola hepatica в специфичном промежуточном хозяине Lymnaea truncatula, к которому адаптирован паразит, что обеспечивает ему завершение цикла развития. В других близких видах лимнеид они окружаются амебоцитами, инкапсулируются и уничтожаются [153].

В последние годы появилось много сведений об угнетении паразитами (простейшими, гельминтами) всех видов иммунитета у хозяина на сопутствующие инфекционные и инвазионные агенты. Наблюдается некоторое снижение показателей гуморального, клеточного и трансплантационного иммунитета хозяина. При трихинеллезе установлено снижение клеточного иммунитета и подавление активности Т-лимфоцитов [349—351]. Из экстракта личинок трихинелл были выделены вещества, тормозящие иммунитет на введение гетерологичных антигенов. Аналогичное угнетение иммунитета у животных оказывает и парентеральное введение экстрактов из разных видов трематод, цестод и нематод [246]. Механизм иммунодепрессии изучен еще недостаточно. Однако одним снижением напряженности иммунитета объяснить причину выживания тканевых паразитов нельзя. Как было уже отмечено, они всегда высоко иммуногенны. Тем более что угнетение иммунитета происходит в основном на другие антигены. А при инвазиях, например при трихинеллезе, вырабатывается напряженный иммунитет, препятствующий в определенные сроки реинвазии. Возмож-
59
но, что угнетение в какой-то степени паразитами иммунной реакции хозяина тоже служит фактором, но отнюдь не ведущим, преодоления его защитных реакций.

Личинки гельминтов должны защищаться от специфичных антител, неизбежно появляющихся в крови хозяина, и получать питательные вещества. Поэтому в процессе эволюции у них появилась вторая особенность — способность индуцировать (вероятно, также выделением каких-то веществ) у хозяина специфическую реакцию капсулообразования. Капсула представляет собой измененную защитную реакцию соединительной ткани, хозяина. Иногда она приобретает органоподобную структуру. Часто капсула имеет настолько характерное строение, что по нему можно определить, к какому паразиту она принадлежит (T. spiralis и др.). Капсула не пропускает антитела из крови хозяина к паразиту. Но если личинок трихинелл поместить в сыворотку крови больного трихинеллезом, то около ротового отверстия быстро образуются преципитаты. Протосколексы эхинококка преципитируют в иммунной сыворотке. На тегументе сколекса и шейки Cysticercus tenuicollis в иммунной сыворотке образуются преципитаты. Ничего подобного у инкапсулированных личинок в организме хозяина не происходит.

Известная гипотеза антигенной мимикрии паразитов [341] заключается в том, что у паразита в процессе эволюции появляются сходные антигенные детерминанты с хозяином. Такие антигены П. Дамьян [341] называл «затмевающими», на которые хозяин не реагирует иммунной реакцией и становится «толерантным». Антигенам хозяина, случайно попавшим к паразитам («загрязняющим»), он не придавал значения.

Считали [332], что сходные антигены паразит синтезирует на своей поверхности в процессе своего существования в хозяине. Действительно, у многих вирусов, бактерий и гельминтов определяются изоантигены крови, преимущественно АВО и Р. П. Дамьян [341] приводит большую сводку таких работ. У паразита имеется много специфичных антигенов, и достаточно различия лишь по одному, чтобы он был уничтожен хозяином. Тем более что это никак не может отразиться на угнетении реакции лейкоцитов. Таким образом, гипотеза не отвечает на основной вопрос, каким образом паразит, имеющий в биологическом цикле окончательных, промежуточных и резервуарных хозяев, может содержать генотипически обусловленный набор общих антигенов для всех видов его хозяев: T. spiralis — для всех млекопитающих, T. pse-udospiralis — для всех теплокровных, a Physocephalus sexalatus (Spirurata) — практически для всех позвоночных (резервуарных) хозяев [34].

Другое возможное объяснение молекулярной мимикрии П. Дамьян [341] видел в адсорбции антигенов хозяина поверхностью паразитов, в частности Schistosoma mansoni. Это предположение он подтвердил в более поздних работах. Многие исследователи также нашли общие антигены у паразитов и хозяев и доказали,

60

что это антигены хозяина, связываемые паразитами. В настоящее время в этом направлении ведутся обширные и перспективные исследования. Приводим ссылки лишь на отдельные работы. Шис-тосомы адсорбируют на поверхности тегумента антигены хозяина, в частности изоантигены крови, IgG [357, 358, 436, 443]. В тегументе эхинококковых пузырей определяются тоже IgG хозяина. При трансплантации паразитов от одного вида хозяина к другому происходит замена глобулинов [453]. Феномен связывания тканевыми паразитами на своей поверхности антигенов хозяина для избежания или смягчения иммунного ответа заслуживает большого внимания. Этот процесс имеет, вероятно, наибольшее значение для паразитов крови.

Своеобразен механизм защиты от иммунного ответа хозяина у трипаносом группы Salivaria, вызывающих хронические инфекции. Смена антигенов (гликопротеинов), локализующихся в над-мембранном слое (гликокаликсе), генетически детерминирована и осуществляется в популяциях трипаносом с определенной последовательностью по мере развития на них у хозяина специфичного иммунитета [338].

У филогенетически далеких организмов вообще не может быть антигенного сходства, так как все они обладают биологической индивидуальностью, которая определяется антигенами (белками). В природе нет двух особей даже одного вида с идентичным антигенным спектром. Антигенный фенотип организма детерминируется его генотипом. Генетический гомеостаз внутренней среды организма контролируется иммунологическим надзором, который, согласно аксиоме Бернета, различает свое и не свое. Иммунитет возникает на ранних этапах филогенеза животного мира как контроль за индивидуальностью биологической системы организма. Уже у примитивных многоклеточных (губки, кишечнополостные) это предохраняло от срастания сидячих форм и сохраняло индивидуумы [136]. Гены гистосовместимости имеют множество аллелей, что и дает такой широкий спектр антигенов тканей. Иммунологический надзор, возникший для сохранения биологической индивидуальности, в процессе эволюции вскоре стал использоваться и совершенствоваться организмом как защита от паразитов, обладающих иной антигенной структурой.

Таким образом, паразит всегда обладает чужеродными антигенами и вызывает у хозяина иммунный ответ, который он должен преодолевать механизмами, появляющимися в свою очередь у него в процессе эволюции.

Капсула, сформированная хозяином под влиянием тканевого паразита, функционирует как биологический барьер аналогично гистогематическому барьеру с избирательной проницаемостью. Капсула физиологически чрезвычайно активна, через нее идет интенсивный транспорт питательных веществ к паразиту против градиента концентрации, а следовательно, с участием ферментов и затратой энергии. Инкапсуляция паразитов — уникальное биологическое явление во взаимоотношениях тканевого паразита с

61

хозяином — к сожалению, не получило еще должной оценки специалистов.

Строение капсул изучено у личинок многих видов трематод, цестод и нематод. Капсулы имеют два типа строения (у плоских и круглых червей). У первых активные юные фибробласты располагаются преимущественно в наружном слое капсулы, а у вторых — во внутреннем [32—37]. Личинок же T. spiralis вместо юных фибробластов непосредственно окружает реактивно измененный участок саркоплазмы с размножившимися ядрами, который снаружи покрывается сначала толстым слоем гиалинизирующегося коллагена, а затем очень тонким фиброзным слоем капсулы с сосудами и чувствительными нервными окончаниями [33, 36]. Капсула и участок саркоплазмы морфологически и физиологически тесно связаны (рис. 3—5).

Основными функционирующими элементами капсул являются фибробласты и эндотелий капилляров. Капсулы личинок гельминтов всегда имеют сильно развитую сеть новообразованных кровеносных сосудов. Детально было изучено микрогемоцирку-ляторное русло капсулы стробилоцерков в печени белых крыс [39]. В капсуле стробилоцерка определяются и лимфатические сосуды. Транспорт питательных веществ к паразиту начинается из капилляров (рис. 6—8).

В эндотелии кровеносных капилляров стробилоцерков, а также личинок трихинелл наблюдается высокая активность дегид-рогеназ анаэробного и аэробного углеводного обмена. За счет этого синтезируется большое количество АТФ, энергия которой используется ферментами для трансцеллюлярного транспорта питательных веществ, в частности щелочной фосфатазой (ЩФ) для транспорта аминокислот и моносахаров. Эндотелий кровеносных и лимфатических капилляров находится в состоянии функциональной активности, о чем свидетельствует его субмикроскопическая организация (активация ядерно-цитоплазменных взаимодействий, увеличение ядерной и клеточной поверхности в результате многочисленных впячиваний, огромное количество в цитоплазме пиноцитозных пузырьков и т. д.).

У фибробластов наружного и внутреннего слоев капсулы стробилоцерка наблюдается замедленный процесс созревания (рис. 9, 10). Всегда определяется значительное количество фибробластов, которые остаются юными, метаболически и митотически активными (что связано с воздействием на них паразитов). В них так же, как и в эндотелиоцитах капилляров капсулы, высока активность углеводного обмена, АТФазной

системы и ЩФ.
В фибробластах и межклеточном веществе капсулы стробилоцерка во все сроки инвазии определяются кислые мукополисаха-риды, содержащие гиалуроновую кислоту. Наличие ЩФ и АТФ в межклеточном веществе капсулы обеспечивает активный транспорт питательных веществ через ее фиброзный слой из кровеносных капилляров к паразиту. Поэтому становится понятной способность капсул транспортировать вещества к паразиту с затра-
62
той энергии. Методом авторадиографии с применением метиони-на 35S и глюкозы 14С в эксперименте при стробилоцеркозе и трихинеллезе показан активный транспорт через ткани хозяина и капсулу к паразитам. Значительные биохимические сдвиги происходят при этом в мышцах, печени и целом организме [40—43]. Реактивные процессы в печени белых крыс при наличии в них стробилоцерков аналогичны изменениям при перегрузке органа или его регенерации.
Имеются сведения, что некоторые виды тканевых и даже кишечных паразитов, преимущественно гельминтов, путем выделения каких-то биологически активных веществ вызывают у своих хозяев повышение газообмена, увеличение массы и другие изменения. Последнее явление было названо паразитарным ожирением при спарганозе — паразитировании в тканях млекопитающих плероцеркоидов лентеца Spirometra mansonoides. Часто наблюдается гигантизм моллюсков при инвазии партенитами трематод и т. д.
Нами впервые установлено, что при паразитировании стробилоцерков цестоды H. taeniaeformis в печени промежуточных хозяев — белых крыс — происходит усиление газообмена и значительное увеличение массы животных.
Самцов неинбредных белых крыс (в возрасте 30 сут, когда они восприимчивы к инвазии) заражали яйцами от половозрелой цестоды. Крыс разделили на три группы по 10 животных. Первая группа получила по 25—30 яиц гельминта, вторая — по 75—100 яиц. Поэтому в печени первой группы крыс развивалось по 5—7 стробилоцерков, второй группы — 25—30. Третья — интактная группа — была контрольной. Масса всех животных определялась через 10, 20, 30, 40, 50, 70, 120 сут после начала опыта. Начиная с 30-х суток инвазии и до конца опыта масса слабоинвазирован-ных животных была статистически достоверно выше массы контрольной группы и достигала максимальных различий к 50-м суткам (в 1,25 раза). Группа интенсивно зараженных крыс, по-видимому, испытывая сильное патогенное влияние паразитов, имела массу к 120-м суткам в 1,49 раза меньше по сравнению с контрольной группой.
Для выяснения причин увеличения массы инвазированных животных был исследован газообмен (определялось количество потребляемого кислорода в мг/кг в час и выделяемого углекислого газа в мл/100 г массы). Оказалось, что на протяжении всего опыта у животных со слабой инвазией начиная уже с 10-х суток газообмен был значительно повышен. Например, на 50-е сутки количество потребляемого кислорода было 1880 мг/кг в час (в контроле 1695 мг/кг в час), количество выделяемого углекислого газа— 2,11 мл/100 г массы (в контроле 1,54 мл/100 г массы). При интенсивной инвазии у крыс газообмен был также несколько повышен, но в меньшей степени, чем в группе со слабой инвазией.
На протяжении опыта у всех инвазированных животных наблюдалась резкая гипергликемия. Максимальная концентрация
63
глюкозы в капиллярной крови у животных со слабой инвазией была в 2—2,4 раза выше, чем у контрольных, а у крыс с интенсивной инвазией — выше только в 1,4—1,5 раза. Причина гипергликемии, несомненно, связана с усиленным питанием хозяина, а также с интенсивным распадом гликогена в печени.
Таким образом, у стробилоцерков с промежуточным хозяином (при относительно небольшой инвазии) устанавливаются определенные отношения. Механизмы влияния паразита на хозяина пока до конца не выяснены. Все изменения в организме хозяина целесообразны для питания паразита и длительного его существования и возникли у него в процессе эволюции как адаптация к тканевому паразитизму.

## 3.3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ХОЗЯИН — ПАРАЗИТ

Характер взаимоотношений в паразитарных системах при гель-минтозах определяется множеством разнообразных факторов, включающих гено- и фенотипические особенности обоих сочленов. Основными характеристиками популяции паразита, определяющими исход его встречи с популяцией хозяина, являются численность, плодовитость, инвазионность, длительность жизни и скорость развития одной генерации, а также ряд других признаков, заложенных в генофонде данной популяции. Количественные показатели этих признаков могут варьировать в определенных пределах, лимитированных генотипом, в зависимости как от условий внешней среды, так и от ответных реакций хозяина на внедрение паразита. Среди последних основная роль принадлежит иммунным реакциям и обусловливается иммунным статусом организма хозяина. Этот статус, в свою очередь, связан с гено- и фенотипи-ческими особенностями популяции хозяина, к числу которых следует отнести степень врожденной невосприимчивости к тому или иному виду гельминта, пол, возраст, этническую принадлежность и другие факторы, обусловливающие напряженность иммунитета, приобретенного в процессе взаимодействия с паразитом. Помимо этих, так называемых внутренних, факторов на напряженность иммунитета влияют и внешние факторы, в частности условия

жизни, режим питания, вид хозяйственной деятельности населения и пр. Следует подчеркнуть, что от состояния иммунной системы хозяина зависит не только исход его встречи с паразитом, но и течение патологического и эпидемического процессов, поскольку в результате подавления жизненных функций и уменьшения численности паразитов в иммунном организме значительно понижается как тяжесть клинического течения инвазии, так и роль инвазированного хозяина в качестве ее источника.

64

3.3.1. Характеристика иммунного ответа при гельминтозах

Наблюдения показали, что иммунный ответ при гельминтозах формируется в соответствии с общими закономерностями иммунного процесса, однако имеет свою специфику, обусловленную особенностями морфологии и биологии гельминтов. К числу этих особенностей следует отнести: крупные размеры гельминтов; их межклеточную, а не внутриклеточную, как у бактерий, локализацию; чрезвычайную сложность структуры и разнообразие жизненных функций; отсутствие размножения в теле хозяина; выраженную цикличность развития со сменой мест обитания разных стадий; значительные различия морфоструктуры разных стадий, характера их обмена, антигенных и иммуногенных свойств.

В силу указанных причин имунный ответ при гельминтозах характеризуется относительно слабой напряженностью при однократном заражении, его зависимостью от количества поступающего в организм инвазионного материала, относительно коротким сроком действия, сменой напряженности и характера проявлений на разных стадиях развития инвазии [140].

Как правило, иммунитет более выражен в период личиночной стадии развития гельминтов, особенно во время линек, когда в организм хозяина поступает большое количество выделяемых личинками продуктов обмена, а также так называемой вылупляющей жидкости, обладающей иммуногенными свойствами. Так, например, при аскаридозе иммунный ответ как облигатного, так и факультативного хозяина наиболее ярко проявляется в периоды второй и третьей линек личинок и их миграции по большому и малому кругам кровообращения. В это время все феномены гуморального и клеточного иммунного ответа, проявление которых наблюдалось с 3—5-х суток инвазии, достигают максимума, после чего затухают.

При трихинеллезе наиболее иммуногенными являются трихинеллы энтеральной фазы развития инвазии, главным образом инвазионные личинки, попадающие в тонкую кишку и развивающиеся затем в преимагинальных и имагинальных паразитов. В связи с этим наиболее выраженный иммунный конфликт возникает ме-стно в кишечнике уже в первые дни развития инвазии. Генерализованный иммунный ответ развивается позднее, в период парентеральной фазы, так как стимулируется мигрирующими личинками, выделяющими свои стадиоспецифические антигены, направленные против трихинелл парентеральной фазы, развивающихся при повторном заражении [141].

При гельминтозах с менее выраженной периодичностью развития возбудителя и длительным течением, таких, как эхинокок-козы, цистицеркоз и др., цикличность иммунного ответа выражена не так четко, хотя определенная динамика клеточных и гуморальных феноменов имеет место. Особенностью иммунитета при

5 - 5-99

б5

гельминтозах является также его слабая специфичность, обусловленная гетерогенностью антигенов гельминтов.

Основными показателями иммунного ответа являются выработка антител — гуморальный иммунный ответ, включающий также реакцию гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ), и реакция Т-популяций лимфоидных клеток, сопровождающаяся развитием гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ),— клеточный иммунный ответ. •

Характеристика антител и клеточных реакций. Антитела представляют собой белки глобулиновой природы (иммуноглобулины), присутствующие в сыворотке крови и других биологических жидкостях и обладающие способностью прочно связываться с антигеном. Это высокоспецифичные белки, так как для каждого антигена имеется соответствующее антитело.

Известно пять основных классов иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD, к которым принадлежат антитела млекопитающих. Антитела, относящиеся к разным классам иммуноглобулинов, неодинаковы по способности связываться с антигеном (авидность), зависящей от числа имеющихся у них активных центров, и активности последних (аффинитет). Так, антитела, принадлежащие к макроглобулину (IgM), обладают большей авидностью, чем антитела, относящиеся к иммуноглобулину G, поскольку они состоят из трех единиц иммуноглобулина и, следовательно, имеют шесть активных центров, тогда как IgG-антитела, состоящие из двух молекул иммуноглобулина,— только четыре активных центра. Антитела можно разделить на две группы: сывороточные и реагины.

При гельминтозах вырабатываются антитела обеих групп. Сывороточные (гуморальные) антитела относятся в основном к иммуноглобулинам классов IgM. и IgG. Они вырабатываются плазматическими клетками, формирующимися в центральных лимфоидных органах — селезенке и лимфоузлах. Соотношение антител разных классов меняется в процессе развития инвазии, и, как правило, в острой фазе заболевания в сыворотке крови присутствуют макроглобулиновые антитела, сменяющиеся затем антителами класса IgG.

Реагины, или реагиновые антитела, относятся к иммуноглобулинам классов IgA, IgE и частично IgG. Они продуцируются мест-но клетками периферических лимфоидных органов, находящихся в кишечнике, легких и других органах. Отличительным признаком антител этого типа служит способность прочно и длительно

фиксироваться на тучных клетках кожи и других тканях через специальные рецепторы. Реагины, относящиеся к IgG, фиксируются на клетках гетерологической кожи и являются, таким обра зом, анафилактическими антителами, участвующими в реакциях пассивной кожной и системной анафилаксии. Реагины, относящиеся к иммуноглобулинам А и Е, фиксируются на клетках гомологичной кожи и участвуют в развитии реакций гиперчувствительности немедленного типа.



Прочно прикрепляясь к тучным клеткам и соединяясь на их поверхности с антигеном, реагины вызывают в присутствии комплемента деструкцию этих клеток, сопровождающуюся выделением активных аминов (гистамина, серотонина и др.).

Наблюдения показали, что при гельминтозах вырабатываются в основном реагины, относящиеся к иммуноглобулинам классов G и Е, причем оказалось, что гельминты обладают стимулирующим действием на продукцию иммуноглобулина последнего класса.

Так, например, при токсокарозе детей количество IgE было увеличено в 10—15 раз по сравнению с нормой [367], а у детей, инвазированных аскаридами,— в 25 раз.

Лимфоидные клетки, участвующие в иммунном ответе, дифференцируются из популяций Т-клеток. Обусловленный ими клеточный иммунный ответ развивается очень быстро, уже в первые сутки после заражения хозяина и значительно опережает развитие гуморального иммунитета. Под воздействием антигена число Т-клеток значительно возрастает по сравнению с нормой, что можно установить с помощью специального теста Т-розеткообра-зования с эритроцитами барана, к антигенам которого Т-клетки человека имеют специальные рецепторы. Увеличивается также число В-клеток, трансформирующихся затем в плазматические антителообразующие клетки. Наряду с этим клеточный иммунный ответ характеризуется усилением трансформации Т-клеток, в процессе которой они выделяют множество различных медиаторов, играющих значительную роль в формировании защитных реакций организма.

Таким образом, в иммунном ответе, развивающемся при гельминтозах, участвуют разнообразные факторы, включая выработку гуморальных антител, реагинов, реакцию разных популяций Т-клеток, ГКТ и ГЗТ, что свидетельствует о его многофакторности.

Многофакторность иммунного ответа при гельминтозах, особенности его кинетики, а также стадийность развития в значительной степени связаны с характером антигенной структуры гельминтов, имеющей свою специфику у разных стадий развития паразита.

Характеристика антигенов гельминтов. Антигены гельминтов имеют весьма сложное строение и состоят из множества компонентов, лишь незначительная часть которых специфична для данного вида. Остальные компоненты являются общими с другими, иногда таксономически далекими видами гельминтов, бактериями, вирусами, а также с антигенами тканей хозяина. По суммарным данным Биге и соавт. [319], около половины антигенов цес-тод и 1/3 антигенов трематод свойственны разным видам. Имеются также антигены, общие для представителей всех трех классов — нематод, цестод, трематод. Этот факт играет существенную роль в формировании иммунного ответа при смешанных инвазиях и инфекциях.

Среди видоспецифических антигенов имеется обычно один-два главных, антитела к которым обнаруживаются в крови подавляющего числа инвазированных хозяев. К другим антигенам антитела присутствуют в крови значительно реже.

Гельминтам свойственна неодинаковая антигенная структура на разных стадиях развития. Эти различия распространяются как на функциональные антигены (секреты — экскреты гельминтов), так и на тканевые и, что особенно важно, на поверхностные антигены (кутикулярные), через которые осуществляется взаимодействие паразита с иммунокомпетентными структурами хозяина. Способность гельминтов при переходе из одной стадии в другую «сбрасывать» поверхностные антигены и заменять их новыми направлена, как правило, в сторону их сближения с антигенами хозяина и обусловливает смену иммунного ответа на разных этапах развития возбудителя. Наибольшая схожесть имеется между белковыми антигенами паразитов и их хозяев млекопитающих. Наряду с этим у гельминтов обнаружены общие с млекопитающими полисахаридные и мукополисахаридные антигены. К их числу относится антиген Форсмана, а также группоподобные антигены, в первую очередь системы АВО, реже Р и других систем. А- и В-изоантигены обнаружены в настоящее время у аскарид, трихинелл, шистосом, эхинококка и др.; Р-антиген присутствует в большом количестве в эхинококковой жидкости [139].

Многокомпонентное^ антигенной мозаики гельминтов и множество перекрестно реагирующих антигенов играют большую роль в характере взаимоотношений паразита и хозяина при сложных паразитарных системах и наличии в организме хозяина нескольких инфицирующих агентов (этот вопрос будет рассмотрен ниже). Сложность антигенной структуры гельминтов может иметь чисто практическое значение и должна учитываться при разработке иммунодиагностических тестов и создании вакцин, поскольку она, с одной стороны, влияет на специфичность иммунологических реакций, а с другой — обусловливает возможность применения гетерологичных защитных препаратов.

### 3.3.2. Протективный иммунитет

При гельминтозах можно выделить три основных защитных механизма, имеющих универсальное значение,— действие антител, цитотоксическое действие клеток, феномен «самоосвобождения». Действие антител. Наблюдения показали, что личинки разных видов нематод, помещенные in vitro в соответствующую иммунную сыворотку, погибают быстро (например, личинки аскарид — через 12—20 ч,

тогда как в нормальной сыворотке сохраняют жизнеспособность 5—6 сут). Установлено также, что введение реципиенту больших доз сыворотки или выделенного из нее гамма-глобулина иммунного донора частично защищает от проверочного заражения. Однако механизм защитного действия антител остается пока недостаточно ясным. Из литературы известно, что



антитела, являясь основным показателем иммунного ответа, непосредственным защитным действием не обладают. Они могут действовать на инфицирующий агент лишь опосредованно, активизируя систему комплемента, стимулируя адгезивную активность и цитотоксичность эффекторных клеток, усиливая фагоцитоз, ад-сорбируясь на поверхности макрофагов и повышая их сродство с антигеном и др. Вместе с тем образование in vitro и in vivo при многих гельминтозах преципитатов антиген — антитело, облепляющих личинок гельминтов, дает основание считать, что наблюдающаяся при этом гибель паразитов обусловлена нарушением обменных процессов, вызванных, возможно, как механической закупоркой выводных отверстий, так и специфическим действием антител.

Цитотоксические действия клеток. Большое значение в защитных механизмах иммунитета при гельминтозах придается цито-токсическому действию эффекторных клеток, вызывающему гибель паразита — мишени [142]. Оно установлено в настоящее время при шистосомозах, фасциолезе, эхинококкозах, гименолепидо-зе, филяриатозах, аскаридозе, трихинеллезе и др. Механизм этого явления сложен и включает приближение клетки к паразиту мишени, осуществляемое в силу хемотаксиса, прикрепление к его тегументу и взаимодействие с ним иммунным путем, т. е. при участии антител и комплемента. Вызванная таким путем активация эффекторных клеток и превращение их в клетки-«убийцы» получила название «антителозависимой комплементобусловленной цитотоксичности». Механизм ее таков: молекула антитела одним концом соединяется с активным участком наружной мембраны паразита по принципу антиген — антитело; другим концом она через Fc-участок константной области тяжелых цепей вступает в реакцию с эффекторной клеткой, имеющей на поверхности специальные рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов того или иного класса. Такие рецепторы обнаружены в настоящее время на мембранах лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, тучных клеток, а также клеток некоторых тканей.

В силу специфичности указанных рецепторов антитела того или иного класса иммуноглобулинов могут соединяться лишь с определенным типом клеток. Наибольшей цитофильностью обладают антитела субклассов IgG 1—4, так как рецепторы к ним имеются у всех типов клеток. Антитела IgA-класса могут связываться с нейтрофилами, а гомологичные IgG и IgE и гетерологич-ные IgG 2a-антитела адсорбируют базофилы и тучные клетки, тогда как антитела класса IgE и субкласса IgG2 — эозинофильь Те и другие соединяются с клетками только в ассоциированном состоянии. В клетках, активизированных фиксированными на них антителами, происходят сложные биохимические процессы, приводящие к дегрануляции с выделением из гранул ряда ферментов и других биологически активных веществ, вызывающих деструкцию тегумента паразита. Цитотоксичность активизированных клеток значительно возрастает под воздействием третьего компо-



нента (С3) системы комплемента, в свою очередь активизированной комплексом антиген — антитело.

Главную роль в активации адгезивной активности клеток играют при гельминтозах реагины класса LgE и субкласса LgE2a, а клетками-«убийцами» служат главным образом макрофаги, ней-трофилы, эозинофилы.

Феномен самоосвобождения. Этот феномен установлен в экспериментальных и полевых условиях на животных при многих не-матодозах, отдельных цестодозах (гименолепидоз) и трематодозах (фасциолез). Наблюдения на людях подтверждают универсальность феномена «самоосвобождения» при гельминтозах и его роль в защитных реакциях организма. Сущность данного феномена состоит в том, что при повторном заражении иммунного хозяина из его организма быстро выделяются все или почти все гельминты, развившиеся у него не только в результате реинвазии, но и оставшиеся от первичного заражения. Механизм этого феномена изучен пока недостаточно полно, однако получено много данных, свидетельствующих о том, что он происходит в два этапа. Первый этап носит специфический характер и состоит в повреждающем действии иммунных реакций на паразита. По-видимому, основную роль играют антитела, которые опосредованно, путем антителозависимого комплементобусловленного цитотокси-ческого действия клеток повреждают тегумент паразита. Развитие при этом аллергической реакции немедленного типа способствует повышению проницаемости сосудов и притоку антител к месту обитания паразита [377]. Второй неспецифический этап заключается в развитии в кишечнике воспалительной аллергической реакции замедленного типа, обусловливающей усиленную перистальтику кишечника, что приводит к элиминации поврежденных паразитов. Аналогичная реакция может развиваться в легких и других органах.

Указанные защитные механизмы формируются уже в процессе развития первичной инвазии, но при повторной встрече паразита и хозяина значительно усиливаются. Это обусловливает ту или иную степень снижения интенсивности повторной инвазии и ограничение жизнедеятельности паразитов, проявляющееся в сокращении сроков жизни и замедлении онтогенетического развития, угнетении репродуктивной активности, обрыве инвазии на ранней стадии развития возбудителя. При ряде повторных заражений напряженность иммунитета возрастает и может приводить к полной невосприимчивости хозяина к данному виду возбудителя.

### 3.3.3. Иммунологическая ареактивность

В ряде случаев функциональная активность иммунной системы под воздействием тех или иных факторов может нарушаться, что приводит к развитию иммунологической ареактивности. Это состояние получило название вторичного иммунодефицита, т. е. недостаточности иммунного ответа на присутствие возбудителя (под
70
первичным иммунодефицитом подразумевается врожденный, генетически детерминированный дефект иммунной системы).

К числу причин возникновения у хозяина вторичного иммунодефицита можно отнести облучение, кортикостероидную терапию, голодание, удаление тимуса или селезенки, действие инфицирующих агентов и др.

Механизмы вторичной иммунной недостаточности не совсем ясны и могут быть, по-видимому, неоднозначны даже в одной системе хозяин — паразит. К их числу относится, например, избыточная продукция Т-супрессоров, подавляющих иммунный ответ нормальных Т- и В-клеток. Возможно также возникновение дефекта макрофагов, нарушающее нормальное освоение и предоставление ими антигена Т-хелперам.

В ряде случаев при гельминтозах приходится наблюдать явление истинной иммунологической толерантности, состояния, возникающего в результате перегрузки антигеном незрелых популяций Т- и В-клеток. Толерантность может иметь как антигенспецифи-ческий, так и антигеннеспецифический (гетерологичный) характер, Т-клетки супрессоры подавляют метаболизм клеток-мишеней и таким образом предотвращают их деление, пролиферацию и дифференциацию. Клетками-мишенями служат в основном разные типы Т-лимфоцитов, а в некоторых случаях и В-лимфоциты, а медиаторами супрессии — особые растворимые вещества, выделяемые Т-супрессорами, а-простагландины. Имеются данные, что роль супрессоров могут играть и незрелые В-клетки.

Нередко состояние толерантности возникает в результате контакта хозяина с паразитом или с его антигенами в эмбриональном периоде. Толерантность может также возникнуть при заражении или иммунизации антигенами вскоре после рождения и проявляться в отсутствии выработки антител в ответ на введение этого же антигена. При гельминтозах иммунологическая толерантность была установлена у белых крыс, иммунизированных в однодневном возрасте эхинококковой жидкостью, у щенков, инвази-рованных пренатально личинками анкилостом и др.

Высказывается предположение, что, поскольку заражение хозяина в раннем возрасте снижает в дальнейшем его иммунологическую реактивность к данному виду гельминта, охрана детей от инвазии может играть определенную роль в ограничении уровня пораженности населения [376].

В последнее время большое значение в развитии иммуносуп-рессии придается обусловленной реакцией гиперчувствительности замедленного типа активизации макрофагов селезенки, которые непосредственно или в результате взаимодействия с Т-клетками могут подавлять иммунные реакции организма. Не исключено, что эти механизмы играют роль и в иммуносупрессивном действии гельминтов. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что антигены гельминтов могут стимулировать Т-супрессор-ные клетки кортикоидного участка тимуса, обусловливающие их выход в кровоток.
71
Особый интерес представляет выделение паразитами, в том числе гельминтами, особых веществ, подавляющих иммунные реакции хозяина. Так, в настоящее время при ряде паразитозов обнаружены лимфоцитотоксические, лимфоцит-супрессивные факторы, а также показано, что некоторые паразиты могут угнетать иммунитет непрямым путем, вызывая изменения физиологических функций организма хозяина.

Значение вызываемой паразитами иммунной недостаточности очень велико и может обусловливать повышенную восприимчивость к другим агентам, хроническое течение многих паразитарных болезней, подверженность развитию опухолей, снижение эффективности профилактической вакцинации и др. Вместе с тем вызываемая гельминтами супрессия иммунной системы хозяина рассматривается как одна из основных причин возможности их длительного выживания в организме хозяина. Существуют и другие гипотезы для объяснения того парадоксального явления, что гельминты, несмотря на стимулированные ими защитные реакции, могут приживаться в теле хозяина и длительно сохраняться в нем.

Согласно одной из гипотез, причина кроется в наличии у паразитов поверхностных антигенов или антигенных детерминант, общих с антигенами хозяина. Вследствие этого хозяин не может распознавать паразита как «не свое» и потому не вырабатывает против него защитных реакций. Косвенным подтверждением этой гипотезы может служить тот факт, что иммунный ответ хозяина на адаптированных к нему паразитов выражен значительно слабее, чем на неадаптированных.

Другая гипотеза основана на морфологических, молекулярных и антигенных изменениях поверхностных структур паразита в процессе его онтогенетического развития. Показано, что при этом паразит утрачивает ряд активных центров тегумента, посредством которых осуществляется его связь с антителами, комплементом и цитотоксическими клетками, т. е. факторами, обусловливающими его гибель [397]. Предполагается также, что активные центры тегумента паразита могут блокироваться иммунными комплексами антиген — антитело, что также ограничивает повреждающее действие иммунных механизмов [333].

Таким образом, можно считать, что равновесие, устанавливающееся в системе хозяин — паразит,

поддерживается за счет ряда приспособительных механизмов, возникших у обоих сочленов системы в процессе их филогенетического развития и взаимоадаптации.
Гельминты могут стимулировать у хозяина не только специфические иммунные или иммуносупрессивные, но и неспецифические реакции, распространяющиеся на других сочленов биоценоза. В результате этого при смешанных инвазиях и инфекциях нередко приходится сталкиваться с явлениями так называемой гетерологичной иммуностимуляции и иммуносупрессии.
72
3.3.4. Гетерологичная иммуностимуляция и иммуносупрессйя при гельминтозах
Гетерологичная иммуностимуляция. Способность гельминтов стимулировать иммунные механизмы хозяина по отношению к другим инфицирующим агентам установлена у разных видов нематод, трематод и цестод. При этом оказалось, что гельминты обладают иммунизирующей активностью не только к таксономи-чески родственным, но и к далеким видам, в связи с чем парази-тирование в организме хозяина представителя одного класса паразитических червей нередко ведет к ограничению его восприимчивости к представителям другого класса, а также к простейшим и бактериям.
С иммунологических позиций наиболее объяснимой является стимуляция иммунного ответа к таксономически близкому виду, поскольку в настоящее время хорошо известны наличие перекрестно реагирующих (ПР) антигенов у родственных таксонов и прямая корреляционная зависимость между степенью филогенетического родства и числом общих антигенных компонентов. Естественно поэтому, что специфическая стимуляция иммунокомпетент-ной системы хозяина антигенами одного вида может привести к развитию ряда гуморальных и клеточных реакций, направленных против ПР-антигенов родственного вида. Этот тип неспецифической защиты хорошо прослеживается у представителей рода Schistosoma.
Так, например, заражение мышей церкариями S. bovis, S. mat-theei, S. rodhaini и обезьян церкариями S. mattheei в значительной степени предохраняло их от проверочного заражения церкариями S. mansoni спустя 6—8 недель, т. е. в тот период, когда у животных уже сформировался иммунитет, обусловленный конкурирующими видами. Выявилась и обратная зависимость, согласно которой заражение овец и телят церкариями S. mansoni на 80— 90 % снижало у них интенсивность проверочного заражения церкариями S. mattheei [371].
Интересны в практическом аспекте наблюдения, показавшие, что в местах, где моллюски заражены только церкариями шисто-сом человека (некоторые районы Кении, эндемичные в отношении S. haematobium), инвазия у местного населения протекает очень тяжело. В районах, где моллюски заражены церкариями не только шистосом человека, но и животных (Западная Кения), шистосомоз у местных жителей протекает легко. Следовательно, заражение людей не свойственными им шистосомами животных предохраняет их от заражения видами, адаптированными к человеку. Это подтверждается экспериментальными данными, показавшими, что заражение резусов зоофильным штаммом S. japo-nicum с Тайваня, заканчивающим свое развитие в теле человека на стадии шистосомулы, в значительной степени защищало их от проверочного заражения антропофильным филлипинским штаммом того же вида [417].
73
Хотя механизмы гетерологичной защиты пока не изучены, можно предполагать, что в них участвуют те же конечные специфические эффекторы, что и в гомологичном иммунитете.
Наблюдения показали, что иммунизирующая активность гельминтов может проявляться и в отношении агентов, не имеющих с ними перекрестно реагирующих антигенов, но характеризующихся общей локализацией или путями миграции в организме хозяина. В этом случае в защитной реакции, очевидно, участвуют неспецифические конечные эффекторы, стимулированные специфическими антигенами первого возбудителя. Примеров такой формы иммунологической защиты имеется немало. В частности, известно, что феномен «самоосвобождения», действующий при реинвазии личинками трихинелл, проявляется у зараженных трихинеллами животных и при инвазии гетерологичным видом. Так, рядом исследователей установлено снижение (по сравнению с контролем) интенсивности проверочного заражения личинками Nippostrongylus brasiliensis и S. ratti у крыс или Aspicularis tet-raneum у мышей, инвазированных трихинеллами.
Не исключено, что тот же механизм играет роль в защите инвазированных гельминтами животных от некоторых кишечных бактерий. Установлено, например, что мыши, инвазированные трихинеллами и через 14—15 сут получившие большие дозы Listeria monocytogenes, были защищены от заражения, хотя перекрестных серологических реакций, указывающих на наличие общих антигенов, у них не наблюдалось. Аналогичная картина была выявлена у мышей, зараженных личинками трихинелл, а затем получивших культуру Clostridium perfringes, содержащую 10~5 микробных тел. Оказалось, что контрольные мыши все погибли, тогда как животные, получившие культуру бактерий через 72 ч после заражения трихинеллами, выжили. Обратной зависимости в обоих опытах не наблюдалось, что, возможно, обусловлено тем, что указанные бактерии не вызывали в кишечнике столь интенсивной воспалительной реакции, как трихинеллы.
Действие неспецифических эффекторных механизмов может проявляться не только в кишечнике, но и в других органах, в частности в печени или легких, где стимулированная одним видом гельминтов воспалительная гранулематозная реакция обусловливает задержку личинок конкурирующего вида, мигрирующих через эти органы. Наглядным примером может служить развитие сопротивляемости у мышей,

инвазированных личинками аскарид и спустя 1—4 недели — церкариями S. douthitti. Оказалось, что шистосомулы, мигрирующие через печень и легкие, задерживались в этих органах вследствие развития в них клеточных реакций. В свою очередь, у мышей, зараженных церкариями S. mansoni и через 60 сут (не ранее) — яйцами аскарид, вырабатывалась сопротивляемость к этой инвазии, обусловленная задержкой мигрирующих личинок в печени, где развивалась интенсивная воспалительная реакция в ответ на откладку яиц ши-стосом.

74

Анализ имеющихся в литературе данных свидетельствует о том, что гельминты оказывают адекватное действие на Т-систему иммунитета и таким образом могут усиливать генерализованный клеточный иммунный ответ хозяина. В этом отношении показательны опыты, в результате которых у мышей, инвазированных трихинеллами, значительно усиливалась ГЗТ на введение живой или убитой вакцины БЦЖ, что было установлено с помощью реакции «отека лапы» на туберкулин. Возможно, что такое неспецифическое усиление клеточного иммунитета антигенами гельминтов может играть роль в защите хозяина от ряда других инфицирующих агентов. Неспецифическое потенцирование клеточного иммунного ответа хозяина, возможно, играет роль и в недавно установленной способности цистицерков Cysticercus te-nuicollis защищать на 95 % овец от заражения фасциолами, произведенного спустя 12 недель (не ранее). Выявившаяся резистен-тность сохранялась и после лечения овец мебендазолом. Заслуживает внимания также тот факт, что, согласно опытам, проведенным на овцах, иммунизация их иррадиированными личинками Tichostongylus colubriformis вызвала значительный защитный эффект не только по отношению к данному виду, но и к Nematodirus spaniger при условии их одновременного введения. Между тем перекрестно реагирующие антигены у этих двух видов отсутствовали.

Наряду с формами гетерологичной защиты, имеющими в основе иммунные механизмы, может наблюдаться непосредственное взаимодействие конкурирующих агентов механического или физиологического характера. Оно имеет место между паразитами, не обладающими способностью стимулировать иммунокомпетент-ную систему хозяина, или в тех случаях, когда иммунонекомпе-тентным является первый из конкурирующих паразитов. В этих случаях преждевременное выбрасывание особей конкурирующего вида может быть связано со скоплением большого числа паразитов на ограниченном пространстве, недостатком пищевых ресурсов и др.

Таким образом, установленный в последние годы феномен ге-терологического усиления защиты хозяина от инфицирующих агентов может иметь в своей основе ряд разнообразных механизмов.

Практическое значение данного феномена чрезвычайно велико и должно прежде всего учитываться при изучении факторов, влияющих на формирование эпидемического и патологического процессов при той или иной инвазии в разных географических зонах. Возможно, что заражение населения или животных распространенным в данной местности непатогенным для них видом паразитов будет ограничивать заражаемость патогенным видом или ослаблять тяжесть вызванной им инвазии, как это было показано выше в отношении разных видов шистосом.

Возможность развития перекрестного иммунитета чрезвычайно важна также для проблемы вакцинопрофилактики отдельных

75

гельминтозов, привлекающей в последнее время внимание исследователей в качестве одного из важных элементов программы борьбы с тропическими гельминтозами, в частности филяриатоза-ми и шистосомозами. Возможно, что иммунизация наиболее ранимых контингентов аттенуированными церкариями или шистосо-мулами непатогенных шистосом животных ограничит заражаемость и снизит интенсивность передачи инвазии в очагах шистосомозов человека.

Наличие перекрестно реагирующих антигенов у таксономиче-ски далеких видов гельминтов может найти практическое применение и при приготовлении антигенов, используемых в иммунодиагностике. Этот аспект имеет особенно большое значение при разработке иммунологических тестов для гельминтозов, возбудители которых труднодоступны для получения в достаточных количествах (например, филяриатозы или шистосомозы). В настоящее время имеются сведения об успешном использовании для диагностики филяриатозов (онхоцеркоза, вухереriоза, лоаоза) антигена, приготовленного из полостной жидкости аскарид, и для диагностики шистосомозов — антигена из фасциол. Следовательно, дальнейшее изучение механизмов и феноменов гетерологично-го иммунитета может сыграть положительную роль в совершенствовании методов борьбы с гельминтозами.

Гетерологичная иммуносупрессия. Гельминты отягощают течение микробных и вирусных болезней. В основе указанных явлений, по-видимому, могут лежать разнообразные причины: способность гельминтов инокулировать микробную флору, повреждать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, облегчать проникновение патогенной флоры в ткани, изменять под действием гельминтов кислотность желудочного сока, снижать его бактерицидную активность, изменять состав нормальной кишечной микробной флоры у больных гельминтозами.

К этому можно добавить возможность длительного сохранения бактерий и вирусов в теле гельминтов, на что указывает установленный еще в 1893 г. факт переживания возбудителя холеры в кишечной трубке аскарид, а также обнаружение возбудителей брюшного тифа в теле описторхисов.

Недавно в результате наблюдений получены данные, подтверждающие отягощающее действие гельминтов

на течение инфекционного процесса именно этим путем. Так, в Сан-Паулу установили быстрое излечение затянувшегося сальмонеллеза у больного шистосомозом Мансона после назначения ему антиши-стосомного препарата.

Иммунные механизмы тормозящего действия гельминтов на защитные реакции хозяина по отношению к другим инфицирующим агентам изучены отнюдь недостаточно, хотя имеющиеся по этому вопросу данные уже позволяют предполагать разнообразие путей гетерологичной иммуносупрессии при гельминтозах. Одним из них может быть, например, конкуренция антигенов, т. е. по-



давление иммунного ответа хозяина на какой-либо антиген, вызванное другим антигеном.

Механизм антигенной конкуренции зависит от тимуса и связан с клетками, вовлекаемыми в иммунный ответ, и их взаимодействием. Предполагается, что факторы, выделяемые Т-клетка-ми, активизированными первым антигеном, подавляют способность В-лимфоцитов вырабатывать антитела на второй антиген.

Вторым путем, которым, по-видимому, может осуществляться угнетение иммунного ответа хозяина на гетерологичный антиген, является состояние гетерологичной иммунологической толерантности, которое может возникнуть на фоне специфической иммунологической реактивности организма. Необходимым условием является также наличие у конкурирующих агентов перекрестно реагирующих антигенов, так как в этом случае первый инфицирующий агент вызывает угнетение активности незрелых Т- и В-клеток по отношению ко второму агенту.

Большого внимания заслуживает выделение паразитами особых растворимых веществ, угнетающих иммунокомпетентную систему хозяина. Это угнетение может быть направлено не только в отношении паразитов, его вызвавших, но и других инфицирующих агентов и, следовательно, служить основой гетерологичной иммуносупрессии. Последняя может осуществляться на разных уровнях и обусловливать выключение отдельных звеньев, участвующих в иммунном ответе.

Гетерологичная иммуносупрессивная активность изучена пока у ограниченного числа видов гельминтов, в основном у аскарид, трихинелл, шистосом, и лишь единичные работы посвящены изучению этого вопроса у других видов паразитических червей.

Гетерологичное иммуносупрессивное действие аскарид вначале было выявлено в опытах на мышах, инвазированных личинками Ascaris lumbricoides и A. suum или иммунизированных полостной жидкостью взрослых паразитов. Результаты этого исследования показывают, что у животных угнетается процесс антителообразования к бактериям паратифа В. При наблюдении за детскими организованными коллективами было установлено, что инвазия аскаридами угнетает образование антител к поливирусам, а у взрослых лиц, вакцинированных против брюшного тифа и паратифа В, снижает титры антител к этим антигенам. Позднее иммуносупрессивная активность личинок аскарид была изучена в экспериментах по иммунизации эритроцитами барана мышей, инвазированных A. suum. Подавление иммунного ответа на антиген эритроцитов имело место в острый период инвазии и исчезало через 2—3 мес после однократного или многократного заражения. Оно проявлялось в значительном снижении числа плазматических клеток, синтезирующих макроглобулин, и уровня IgM-антител, а также в угнетении ГЗТ, выявляемом с помощью реакции «отека лапы», возникающей в ответ на внутрикожное введение эритроцитов. Последняя реакция наблюдалась только у мышей, сенсибилизированных эритроцитами внутривенно, но не



внутрикожно, что указывало на развитие генерализованной реакции, связанной с клетками селезенки, и таким образом давало основание предполагать участие макрофагов, связанное с ГЗТ.

Анализируя приведенные выше данные, можно думать о разных формах гетерологичной иммуносупрессии, вызванной антигенами аскарид. Так, их иммунодепрессивное действие в отношении бактерий паратифа В и эритроцитов барана, возможно, связано с истинной иммунологической толерантностью, обусловленной наличием перекрестно реагирующих антигенов. Как известно, бактерии паратифа В и эритроциты барана имеют антигены, относящиеся к системе АВО, а в тканях тела и секретах — экскретах личинок и взрослых аскарид обнаружено значительное количество группоподобных А- и В-антигенов. Поэтому не исключено, что указанные выше антигены аскарид могут подавлять незрелые клетки стимулированной ими популяции Т- и (или) В-лымфоцитов, участвующих также в иммунном ответе на антигены бактерий и эритроцитов барана. Следует отметить, что период ареактивности мышей к гетерологичным антигенам совпадал с острой фазой ларвального аскаридоза, когда у хозяина формируется специфический иммунный ответ на антиген личинок аскарид. Проявление иммуносупрессивного действия аскарид в отношении других чужеродных антигенов (в частности, угнетение антителообразования к поливирусам) может быть связано с феноменом конкуренции антигенов или с действием иммуносуп-рессоров, хотя последние у аскарид пока не выявлены.

Подавление иммунного ответа на эритроциты барана бью обнаружено также у мышей, инвазированных Nematospiroides dubius, и у хомяков, инвазированных Dipetalonema viteae. У тех и у других наблюдалось значительное снижение процента бляш-кообразующих клеток в селезенке и уровня IgM-антител, тогда как уровень антител класса G не изменился. Последнее указывало на сохранение антигенной стимуляции по отношению к этому клону антителообразующих клеток и наряду с отсутствием данных о наличии антигенов АВО у приведенных выше видов-гельминтов свидетельствовало скорее в пользу участия в механизме иммуносупрессии феномена конкуренции антигенов, чем истинной толерантности.

Исследования показали, что N. dubius оказывает иммуносуп-рессивное действие в отношении антигенов не

только эритроцитов барана, но и разных видов гельминтов. У мышей, зараженных сначала личинками нематоспироидес, а через 7 сут N. brasilien-sis, на 14-е сутки инвазии было обнаружено значительно больше и более длительно сохраняющихся паразитов, чем у контрольных животных, инвазированных только последним видом. До 14-х суток этой разницы не наблюдалось. Хотя точные данные относительно общности антигенной структуры N. dubius и N. brasilien-sis отсутствуют, известно, что все представители класса Nemato-da обладают значительным числом перекрестно реагирующих антигенов и что набор антигенов у них меняется в процессе онто-



генетического развития. Поэтому можно предположить, что подавление иммунного ответа хозяина на антигены N. brasiliensis связано с феноменом как последовательной конкуренции антигенов, так и иммунологической толерантности.

Изучению иммунодепрессивного действия трихинелл посвящено много работ. Одними из первых исследованием этого вопроса занялись Г. Я. Свет-Молдавский и соавт. [247]. Они установили у мышей, инвазированных личинками Trichinella spiralis, феномен задержки отторжения аллотрансплантата, подавление реакции трансплантат против хозяина и цитотоксической активности лимфоцитов in vitro, снижение уровня агглютининов к вирусу оспенной вакцины, введенной через 15 сут после заражения. Супрессивное действие трихинелл на противовирусный иммунитет было показано также в экспериментах с вирусом японского энцефалита. Оказалось, что заражение мышей личинками трихинелл за 7 сут до введения вируса обусловливало снижение титров антител и значительное сокращение срока жизни животных по сравнению с получившими вирус, но незараженными мышами. Между тем при введении вируса на 21-е сутки инвазии этого не наблюдалось.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что иммуносу-прессивное действие трихинелл, проявляющееся лишь в ранний период инвазии, связано с определенной стадией развития паразитов — личинками, мигрирующими из лимфатических сосудов в кровоток. Иммуносупрессивная активность мигрирующих личинок подтверждается опытами in vitro, в которых трихинелл, находящихся на разных стадиях развития (взрослых, мигрирующих личинок, мышечных личинок), помещали в миллипорные камеры, содержащие нормальные клетки селезенки и эритроциты барана. Угнетение бляшкообразующей активности клеток селезенки в ответ на воздействие эритроцитов барана наблюдалось только в камерах, содержащих мигрирующие личинки.

Наиболее ярко иммуносупрессивное действие трихинелл проявлялось в опытах по иммунизации мышей эритроцитами барана. В этом случае у зараженных трихинеллами животных наблюдалось значительное снижение числа бляшкообразующих клеток и титров агглютинирующих антител.

Приведенные данные позволяют предполагать разнообразие иммунологических феноменов, обусловливающих иммуносупрессивное действие трихинелл. Эксперименты, проведенные in vivo, свидетельствуют о возможном участии антигенов, выделяемых мигрирующими в крови личинками, имеющими, как известно, компоненты системы АВО, что обусловливает возможность перекрестных реакций с эритроцитами барана и вирусом оспы. Этот феномен толерантности лежит, очевидно, в основе отмеченного выше снижения уровня агглютининов к вирусу оспенной вакцины, а также подавления иммунного ответа на введение эритроцитов барана. В замедлении отторжения аллотрансплантата, возможно, участвует феномен иммунологического усиления, т. е. состояния,



связанного с действием особых блокирующих антител, специфически реагирующих с антигенами пересаженной ткани, продукция которых может подавляться антигенами трихинелл.

В явлении иммуносупрессии при трихинеллезе, по-видимому, играет также роль «наводнение» организма зараженных животных Т-супрессорными клетками кортикоидного участка тимуса, поскольку в литературе имеются сведения об исчезновении тимо-цитов из этого участка у мышей, инвазированных личинками трихинелл.

Что касается данных, полученных в опыте in vitro, то выявившееся в нем непосредственное действие личинок трихинелл на активность клеток селезенки в отношении эритроцитов барана, возможно, связано с выделением личинками особых растворимых веществ, обладающих иммуносупрессивным действием. Продукции трихинеллами иммуносупрессоров многие авторы придают большое значение. Эксперименты показали, что начиная с 7-х суток после заражения мышей личинками T. spiralis их сыворотка и солевой экстракт личинок оказывали избирательное цитотокси-ческое действие на гомологичные лимфоциты. Молекулярная масса выделенного из солевого экстракта личинок активного вещества, подавляющего иммунный ответ хозяина, составляла 340-103 дальтон.

В опытах in vivo это вещество снижало продукцию антител к эритроцитам барана, а in vitro вызывало агглютинацию лейкоцитов [429].

Следует предположить, что трихинеллы обладают способностью подавлять как гуморальный, так и клеточный иммунитет, однако последний угнетается сильнее, о чем свидетельствуют развитие у экспериментальных животных феномена иммуносупрессии только на тимусзависимые антигены (например, эритроциты барана) и отсутствие его в отношении тимуснезависимых антигенов, таких, как поливинил, пиролидин или Vi-антиген; снижение у зараженных трихинеллами мышей реакции бласттранс-формации на Т-, но не на В-митогены.

Иммуносупрессивная активность шистосом изучалась в экспериментах на животных и путем наблюдений на людях в эндемичных по шистосомозу местностях. Анализируя полученные данные, можно предположить, что не во всех случаях отмеченное отягощение шистосомами инфекционного процесса связано с явлениями иммуносупрессии. Так, при исследовании сывороток крови жителей о-ва Мартиники, где мочеполовой и кишечный шисто-сомозы имеют довольно широкое распространение, было установлено наличие австралийского антигена (вируса гепатита В) у 10 % лиц, инвазированных S. mansoni, и лишь у 2 % лиц, свободных от этой инвазии, что указывало на наличие более благоприятных условий для вируса в первой группе. Однако в данном случае длительное сохранение вируса в теле шистосом, по-видимому, более вероятно, чем иммуносупрессивное действие последних. Показательно, что выявившаяся закономерность была уста-



новлена лишь при кишечном шистосомозе, возбудитель которого (S. mansoni) паразитирует в сосудах стенки кишечника и печени, тогда как у лиц, инвазированных S. haematobium, паразитирующей в сосудах мочевого пузыря, этого не наблюдалось. Более убедительны в отношении иммуносупрессивного действия шистосом данные, полученные в Гамбии, где в эндемичных по шистосомозу местностях у лиц, инвазированных S. haematobium, по сравнению с незараженным местным населением и экспатриантами наблюдалось угнетение реакции гиперчувствительности замедленного типа на разные гетерологичные антигены (туберкулин, стрептококковый антиген, грибы), а также реакции бласттранс-формации на фитогемагглютинин [458].

Имеющиеся в литературе экспериментальные данные позволяют предполагать участие разнообразных механизмов в иммуно-супрессивном процессе при шистосомозах, а также развитие его лишь в период паразитирования взрослых гельминтов, но не ши-стосомул. Так, определенное значение, по-видимому, имеет иммунологическое усиление, о чем свидетельствуют эксперименты, показавшие замедление отторжения кожного аллотрансплантата на 3—5-е сутки у мышей, зараженных церкариями S. mansoni за 60 (но не за 30) сут до операции. Можно также предположить, что шистосомы выделяют растворимые иммуносупрессоры, поскольку в опытах in vitro было показано подавление сывороткой больного шистосомозом реакции бласттрансформации клеток селезенки и лимфатических узлов мышей, зараженных S. mansoni, на неспецифические митогены (ФГА, КонА). Действием иммуносупрессоров объясняется, возможно, и наблюдавшееся у мышей через 15 недель после заражения церкариями S. mansoni снижение титров РИГА с антигеном столбняка в ответ на иммунизацию этим антигеном. Интересны сведения об угнетении продуктами жизнедеятельности самок шистосом, имеющих низкую молекулярную массу (500—1000 дальтон), пролиферации клеток лимфатических узлов и селезенки, вызванной Т-зависимыми митогенами. Представляется возможным двоякое объяснение данного факта. С одной стороны, можно предположить наличие в продуктах жизнедеятельности паразитов специальных иммуносупрессоров, а с другой — не исключено, что благодаря низкой молекулярной массе эти продукты являются истинными иммуногенами и, проникая в тимус, активизируют Т-супрессорные клетки. Значение феномена толерантности в иммуносупрессивном воздействии шистосом на организм хозяина косвенно подтверждается присутствием в крови зараженных людей и животных большого количества циркулирующих антигенов и антигенных комплексов, хотя точными данными о том, являются ли они перекрестно реагирующими с антигенами конкурирующих агентов, мы не располагаем. Участие указанного механизма предполагается также в установленном недавно явлении гомологичной иммуносупрессии, вызванной взрослыми S. mansoni, у мышей по отношению к шистосому-лам того же вида.



Иммуносупрессивное действие шистосом распространяется в основном на клеточные реакции иммунитета, что, помимо приведенных выше данных, подтверждается также наблюдавшимся у мышей через 26 недель после заражения церкариями шистосом угнетением теста «отек лапы», развивающегося в ответ на введение эритроцитов барана. Наряду с этим имеются сведения, свидетельствующие об иммуносупрессивном действии шистосом на В-систему иммунитета. Так, было установлено, что у мышей через 4 недели после заражения церкариями S. mansoni наблюдалось угнетение реакций бляшкообразования и розеткообразования на эритроциты барана, хорошо коррелирующее с интенсивностью инвазии. Поскольку в опытах in vitro было показано угнетение продуктами жизнедеятельности шистосом пролиферации культивируемых раздельно Т- и В-лимфоцитов селезенки, вызываемое различными митогенами, следует считать, что иммуносупрессивное действие паразитов распространяется на обе системы иммунитета [413].

В целом явление гетерологичной иммуносупрессии при гель-минтозах, проявляющейся в угнетении гельминтами иммунного ответа хозяина на чужеродные антигены, можно считать установленным. Оно наблюдается в определенные периоды биологического цикла гельминтов, что, возможно, связано с изменением их антигенной структуры на разных этапах онтогенетического развития. Заслуживает внимания тот факт, что гетерологичная им-муносупрессия развивается параллельно с видоспецифическим иммунным ответом, что, по-видимому, объясняется рядом причин. Одна из них — феномен иммунологической толерантности, который, как указано выше, может играть роль в иммуносупрессивном действии гельминтов и возникает в результате активизации иммунокомпетентных Т-клеток антигеном гельминтов, перекрестно реагирующим с антигеном конкурирующего агента. Возможно также, что имеют значение и реакции ГЗТ,

которые развиваются в ответ на поступление антигенов гельминтов. Известно, что эти реакции стимулируют продукцию лимфоцитами факторов, усиливающих экзоцитоз макрофагов селезенки, ферменты которых обладают иммунодепрессивным действием. Наконец, из приведенных выше данных видно, что гельминты выделяют иммуносупрес-соры в определенный период жизни, совпадающий в ряде случаев с периодом продукции иммуногенов и развитием специфических защитных реакций.

Значение явления иммуносупрессии чрезвычайно велико и должно учитываться при изучении разных аспектов характера взаимоотношений в системе паразит — хозяин. Иммуносупрес-сия играет, по-видимому, регулирующую роль в развитии не только гетерологичного, но и гомологичного иммунитета и потому способствует сохранению равновесия в системе. Наряду с этим она может отрицательно влиять на состояние резистентности хозяина к разным инфицирующим агентам (бактерии, вирусы, простейшие организмы) и таким путем отягощать течение инфек-



ционного процесса, снижать уровень поствакцинального иммунитета, подавлять его развитие.

Явление гетерологичной супрессии должно учитываться при изучении патогенеза смешанных инфекций и инвазий, а также характера эпидемиологического процесса в смешанных очагах. В связи с тем что в настоящее время установлено и обратное действие разных инфицирующих агентов на иммунитет при гельминтозах, необходимо комплексное изучение проблемы гомологичной и гетерологичной супрессии.

## 3.4. ГОСТАЛЬНО-ПАРАЗИТОЦЕНОТИЧЕСКИЕ ОТНОШЕНИЯ ПРОСТЕЙШИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

Значительные успехи в развитии иммунологии, биохимии, генетики позволили применить новейшие методические приемы при решении кардинального вопроса паразитологии — изучении особенностей взаимоотношений паразита и хозяина. Совокупность полученных к настоящему времени фактов показывает, что система паразит — хозяин существует практически только в модельном варианте — экспериментах с безмикробными животными. В естественных условиях функционирует сложнейшая биологическая система паразитоценоз — хозяин. При ее оценке необходимо анализировать взаимоотношения не только хозяина и собственно паразита, но и возможное влияние окружающей бактериальной флоры, вирусов, других паразитов, т. е. всех сочленов паразитоценоза, а также окружающей среды.

Согласно современным представлениям о важной роли нормальной микрофлоры в жизнедеятельности организма хозяина, следует учитывать, что аутофлора проявляет антагонистическую активность в отношении патогенных микроорганизмов, стимулирует механизмы естественного иммунитета, участвует в процессах пищеварения, белкового обмена, синтеза витаминов.

Изменения состава аутофлоры в отдельных органах могут служить предрасполагающим фактором при наслоении протозой-ной инфекции. В норме в верхних отделах тонкого кишечника бактериальная флора практически отсутствует. При заселении гонкого кишечника грибами или энтеробактериями очень легко устанавливается инвазия лямблиями, что рассматривается как свидетельство существования синергических отношений между Candida или Enterobacteriaceae и лямблиями. Заселение верхнего отдела тонкого кишечника энтеробактериями и представителями фекальной флоры (Bacteroides sp.) при наличии лямблий сопровождается развитием синдрома нарушения всасывания и стеатореей. Последнюю объясняют появляющимся в связи с жизнедеятельностью микрофлоры избыточным количеством освобождающихся из конъюгатов солей желчных кислот (эти симптомы исчезают после антибактериальной терапии).



яя

Становление протозойных инвазий обеспечивается различными условиями.

1. Заражение большой дозой патогена. Так, заражение человека Sarcocystis suihominis и S. bovihominis происходит при употреблении в пищу термически плохо обработанного мяса — свинины или говядины, интенсивно пораженного саркоцистами.
2. Отсутствие конкурирующих микроорганизмов. Например, заражение вагинальными трихомонадами происходит значительно легче в отсутствии лактобацилл, препятствующих колонизации трихомонад.
3. Подавление неспецифической резистентности хозяина (в том числе вследствие нарушения питания, авитаминозов и т. д.). Известно разное течение амебиаза в зависимости от характера диеты хозяина: при бедной протеинами или в избытке насыщенной железом диете амебная инфекция протекает тяжело; при богатой углеводами диете наблюдается бессимптомное ее течение.
4. Неблагоприятное влияние факторов внешней среды (облучение и т. п.) на иммунный статус хозяина. Известно развитие острого амебиаза у облученных, после травм (в том числе ожогов), после перенесенной операции.
5. Медицинские манипуляции, при которых возбудитель попадает в организм хозяина, где имеются условия для проявления его патогенных свойств. Примерами являются переданные через шприц возбудители трипаносомоза африканского и американского, а также малярии, развивающиеся после переливания крови.
6. Длительное применение препаратов, снижающих иммунологическую реактивность организма хозяина. Известно развитие тяжелых форм малярии, амебиаза, лейшманиоза и других протозойных инвазий после применения кортикостероидов, цитостати-ков и др.

Инвазию можно определить как комплексный ответ хозяина на проникшего и размножившегося в его организме паразита.

Паразитарные инвазии (в том числе протозойные) характеризуются хроническим течением с длительным персистированием паразита в организме хозяина. В связи с этой особенностью паразитические простейшие обладают разными механизмами, обеспечивающими выживание при действии защитных механизмов хозяина. Таковы антигенная изменчивость паразитов (африканские трипаносомы, малярийный плазмодий и др.)> способность к развитию в клетках макрофагальной системы хозяина (лейшмании, токсоплазмы и др.). свойство некоторых паразитических простейших специфически подавлять клеточный иммунный ответ хозяина (лейшмании, дизентерийная амеба и др.).

Иммуносупрессию, наблюдаемую при протозойных инвазиях, считают одним из мощных механизмов уклонения паразитов от атаки иммунной защитной системы хозяина, обеспечивающих выживание паразита в его организме.

Учитывая выраженное влияние протозойных инвазий на ответ хозяина на другие антигены, характеристику гостально-пара-зитоценотических отношений простейших следует провести прежде всего с позиций оценки многообразия форм реализации ответа хозяина на двойную инвазию. Смешанные инвазии, вызванные возбудителями, занимающими одну и ту же или разные экологические ниши, представляют особый интерес. Гостально-паразито-ценотические отношения будут проанализированы последовательно в отношении энтеропатогенных и кроветканевых простейших.

Очевидно, что интеракцию паразитов при сочетанных инвазиях наиболее четко удается проследить в эксперименте. Кокци-дий и нематод — трихинелл и ниппостронгилюсов — обитателей одной экониши нередко использовали в качестве модельных организмов при анализе их взаимоотношений. Что касается кокцидий, их паразитирование в тонком кишечнике сопровождается воспалительной реакцией, но именно неспецифическую воспалительную реакцию в кишечнике хозяина считают ведущей причиной элиминации трихинелл и других нематод из кишечника. Анализ поведения этих паразитов при конкурентных инвазиях показал их способность значительно менять реакцию хозяина на смешанную инвазию [324].

У инвазированных кокцидиями крыс при заражении их трихинеллами отмечают не только уменьшение численности популяции взрослых трихинелл, но и изменение локализации гельминтов в тонком кишечнике, снижение плодовитости самок и численности трихинелл в мышцах. При заражении кокцидиями крыс, инвазированных трихинеллами, отмечали только некоторое снижение выделения ооцист [448]. Эти данные рассматриваются как свидетельство определенного антагонистического влияния паразитов друг на друга при первичном заражении. Существенно изменяется ответ хозяина на вторую инвазию под влиянием первой.

При двойной инвазии крыс кокцидиями и ниппостронгилюсами значительно увеличивался срок выживания нематод под влиянием эндогенных стадий кокцидий, что указывало на определенное подавление феномена изгнания нематод [324], вызванное имму-носупрессией, обусловленной кокцидиями. Подобный эффект наблюдали у иммунизированных трихинеллами крыс: их ответ на разрешающее заражение трихинеллами подавлялся сопутствующей инвазией кокцидиями [347]. Таким образом, при двойной инвазии эффект этих паразитов на организм хозяина кумулиру-ется и его можно характеризовать как синергический.

С целью расшифровки характера влияния паразитов друг на друга пытались анализировать гостально-паразитоценотические отношения одних и тех же простейших с другими неродственными паразитами, в том числе обитателями одной экологической ниши. Так, антагонистический характер взаимоотношений лямблий и аскарид, отмечавшийся во многих отечественных и зарубежных работах на основании клинико-эпидемиологических наблюдений, нередко связывают с особенностями метаболизма аскарид, в



частности с выделением последними особого вещества (аскаразы) с антиферментной активностью, ингибирующей трипсин и химо-трипсин. Хотя это может отражаться на интенсивности мембранного пищеварения, к изменению которого лямблии, обитающие в зоне мембранного пищеварения, чрезвычайно чувствительны, однако для окончательного заключения требуются тщательно контролируемые наблюдения.

При смешанной инвазии лямблиями и трихинеллами у мышей выявлена длительная супрессия лямблиозной инвазии, которая, как полагают, обусловлена почти полным сглаживанием ворсинок под влиянием трихинелл и которая после удаления гельминтов постепенно возрастает до первоначальной величины [431]. Таким образом, взаимоотношения этих двух паразитов можно рассматривать как пример «экологического баланса».

Экспериментальные наблюдения над сочетанными инвазиями— дизентерийной амебой и гельминтами — показали значительное повреждение системы механизмов защиты, приводящих к нарушению естественной резистентности хозяина под влиянием этих паразитов. Так, мыши, зараженные нематодами — власоглавами или сифачиями, паразитирующими в толстом кишечнике, становятся высоко восприимчивыми к дизентерийной амебе. Выявлена прямая корреляция между интенсивностью инвазии гельминтами и амебами [454]. Принципиальное значение имеет локализация амебных поражений в местах прикрепления власоглавов к слизистой оболочке кишечника [385]. Результаты модельных опытов подтвердили данные клинических наблюдений [356] о том, что инвазия власоглавами предрасполагает к тканевой инвазии дизентерийной амебой. Действительно, нематоды вызывают в кишке физиологические изменения, благоприятные для колонизации амебой; повреждают слизистую, открывая путь амебной инфекции в ткани;

вызывают иммуносупрессию. В результате у мышей, весьма устойчивых к заражению дизентерийной амебой, возникает тканевая инвазия амебами.

О подобных синергических отношениях амеб и шистосом свидетельствуют результаты экспериментального и клинического изучения сочетанных инвазий дизентерийной амебой и шистосо-мой Мансона. Особенности развития шистосомной инвазии, с одной стороны, и способность дизентерийной амебы проникать в ткани — с другой, предопределяют возможность определенных взаимоотношений этих паразитов в организме хозяина. На основании экспериментального изучения [386] длительности инвазии шистосомами при последовательном заражении мышей цер-кариями и дизентерийной амебой, влияния плотности двуполой и однополой шистосомной инвазии на заражаемость и течение амебной инфекции установили благоприятное действие инвазии шистосомами на развитие тканевой инвазии амебами. Принципиально важно, что препатентный период не предрасполагает к амебной инвазии, пусковым моментом для интеракции этих паразитов является откладка шистосомами яиц. В ткани около яиц,



окруженных острой воспалительной реакцией, локализуются амебные язвы. Полагают, что некротическая реакция тканей обеспечивает особенно благоприятные условия для размножения амеб. Существенно, что животные с однополой шистосомной инвазией также более чувствительны к амебной инфекции по сравнению с интактными мышами. Последнее можно рассматривать как доказательство серьезных нарушений иммунной защиты хозяина и кумулятивного эффекта этих двух инвазий.

Эти данные имеют существенное прикладное значение, так как зараженность населения дизентерийной амебой высока в большинстве стран, где эндемичен кишечный шистосомоз. Результаты экспериментальных наблюдений свидетельствуют о принципиальной важности углубленного анализа случаев соче-танного течения амебиаза и шистосомоза Мансона. Немногочисленные клинические наблюдения подтверждают прямую корреляцию между тяжестью течения этих двух смешанных паразитарных инвазий. Острая амебная инфекция с наличием гематофагов достоверно чаще встречается у больных с шистосомозным полипозом толстого кишечника. В связи с выраженной иммуносупрессией на фоне измененного иммунологического статуса хозяина вызванные шистосомами повреждения слизистой, наличие некротизиро-ванной ткани с избытком слизи и крови способствуют не только выживанию и бурной пролиферации амеб, но и приводят к изменению агрессивности паразита, что реализуется проникновением амеб в ткани. При этом цитопатогенная активность амеб, в свою очередь, благоприятствует полипозному процессу и даже усугубляет его [348].

Наряду с угнетением защитных реакций хозяина на воздействие гетерологичного антигена при некоторых паразитарных инвазиях наблюдается феномен повышения неспецифической резистентности. Известно, что трихинеллы могут повышать резистент-ность хозяина к бактериальным инфекциям. В эксперименте удалось показать, что при смешанной инвазии трихинеллой и дизентерийной амебой хозяин на определенном этапе развития первой инвазии становится невосприимчив ко второй. В опытах на хомяках, чрезвычайно чувствительных к внутрипеченочному заражению амебами, при последовательном заражении личинками трихинелл и амебами установлена почти полная невосприимчивость животных к амебной инвазии на 7—14-е и даже 21-е сутки развития трихинелл [409].

Приведенные примеры характеризуют многообразие форм паразитоценотических отношений с участием энтеропатогенных простейших. В основе этих отношений лежит не только иммуно-супрессивное влияние сочетанных патогенов, но и неспецифическая резистентность, особенности метаболизма паразитов и даже отсутствие какого-либо взаимного влияния паразитов, как при двойной инвазии дизентерийной амебой и эхинококком [424].

Влияние некоторых протозойных инвазий на функциональное состояние системы клеточного и гуморального иммунитета может



проявляться повышением резистентности хозяина. В частности, хроническая инвазия токсоплазмой, как известно, индуцирует неспецифическую резистентность хозяина к филогенетически неродственным патогенам: грибам, вирусам и простейшим. Полагают, что механизм этой устойчивости — неспецифическая активация макрофагов. Так, при конкурентном заражении Tгурапо-soma cruzi мышей с хронической инвазией токсоплазмой развивалась более низкая паразитемия [312]. С другой стороны, у мышей с хронической инвазией токсоплазмой, реинокулирован-ных одноименным паразитом и зараженных трипаносомами, паразитемия оставалась на том же уровне, что и в первом случае, с небольшой задержкой трипаносом в кровяном русле. Одним из возможных объяснений такого течения второй инвазии является конкуренция за клетки-мишени, пригодные для развития трипаносом.

При смешанных инвазиях, вызванных внутриклеточными паразитами — токсоплазмой и малярийным плазмодием, наблюдается значительное усиление патогенного эффекта. У животных с присоединившейся малярийной инфекцией наблюдались снижение массы тела, выраженная анемия, высокая паразитемия и гибель [449]. Эти данные свидетельствуют о кумуляции супрессивного действия обоих паразитов.

При сочетанной инвазии экологически несвязанными паразитами — токсоплазмой и шистосомой Мансона, каждый из которых, как известно, оказывает выраженное иммуносупрессивное действие на организм хозяина, наблюдалось ослабление грану-лематозной реакции на шистосом, снижение давления в системе портальной вены и отсутствие коллатеральной циркуляции [398]. Такое более легкое течение шистосомоза

под влиянием инвазии токсоплазмой указывает на антагонистические отношения этих паразитов.
Протозойная инвазия может изменять способность хозяина отвечать на другую, не связанную с ней инвазию, которая может быть усилена или подавлена. Различия в ответах хозяина на вторую инвазию проявляются в изменении механизмов специфической и неспецифической резистентности и зависят от сроков и последовательности воспроизведения этих инвазий. При моделировании двойных инвазий их конечный результат зависит от последовательности попадания в организм хозяина сочетаемых паразитов. При заражении мышей тирхинеллами, а через 1—6 недель токсоплазмой в мозге животных развивалось значительно больше цист вследствие подавления трихинеллами защитных реакций хозяина на токсоплазму. При обратной последовательности воспроизведения этих инвазий — сначала токсоплазмой, а через 1—2 недели трихинеллой, наблюдалось сильное подавление развития популяции взрослых трихинелл, как полагают, вследствие неспецифической стимуляции токсоплазмой защитных сил организма хозяина [463].
Изучение сочетанных инвазий кровепаразитами — трипаносо-
мами, плазмодиями, лейшманиями и такими гельминтами, как шистосомы, филярии,— представляет большой практический интерес, так как эти паразитозы широко встречаются на одних и тех же территориях в эндемичных районах земного шара и нередко являются компонентами паразитоценозов, представляющих феномен полипаразитизма.
Изучение двойной инвазии возбудителем американского трипаносомоза и шистосомой Мансона, воспроизведенной на мышах, выявило ряд исключительно важных особенностей, имеющих эпидемиологическое значение. Для сочетанной инвазии характерна исключительно длительная паразитемия. При раннем конкурентном заражении шистосомой животных с трипаносомной инвазией гельминтов развивается меньше. Наблюдаются задержка созревания шистосом и замедление продукции ими яиц по сравнению с такими же процессами при более позднем заражении, когда развивающаяся при трипаносомной инвазии неспецифическая имму-носупрессия ослабляет гуморальную и клеточную реакции хозяина на шистосомные антигены. При конкурентном заражении трипаносомами животных с инвазией шистосомами прослеживается выраженное нарушение продукции яиц [384]. Исключительная по длительности паразитемия при двойной инвазии является результатом подавляющего действия шистосом на организм хозяина. Предполагают также возможность попадания и развития кровяных форм трипаносом в организме шистосомы, их последующего освобождения, которое может обеспечивать и поддерживать столь длительную паразитемию, наблюдающуюся у хозяев в эксперименте с двойной инвазией [383]. Последнее напоминает длительное носительство патогенных бактерий, поддерживаемое гельминтами.
Вероятность сочетанных инвазий с участием малярийных плазмодиев еще выше в связи с широким распространением малярии. Результаты проведенных наблюдений свидетельствуют о значительном разнообразии форм влияния двойной инвазии на организм хозяина, которое обусловлено, с одной стороны, особенностями развития разных видов и штаммов малярийных паразитов, а с другой — особенностями течения гельминтозов. В этом отношении наибольший интерес представляют сочетанные инвазии малярийными плазмодиями с шистосомами или филяриями, а также с бактериальными инфекциями.
Интеракция плазмодиев и шистосом, обитателей разных экологических ниш, проявляется только при двуполой патентной инвазии шистосомами. При экспериментальном заражении Plasmo-dium chabaudi наблюдается подавление паразитемии, обусловленное защитным эффектом первой инвазии. При заражении P. yoelii отмечено развитие более высокой паразитемии, отражающей кумулятивный эффект обеих инвазий. При заражении P. berghei не выявлено какого бы то ни было взаимного влияния плазмодия и шистосомы [390]. На основании экспериментальных Данных модификацию ответа хозяина с шистосомной инвазией на

заражение разными видами плазмодиев связывают с особенностями развития последних в организме хозяина [396]. Так, при двуполой патентной инвазии шистосомами в организме хозяина вследствие потери крови, вызванной взрослыми шистосомами и выходом яиц в просвет кишки, происходит стимуляция эритропоэ-за, что проявляется в преобладании в периферической крови ре-тикулоцитов. Ретикулоцитоз, как известно, является благоприятным фактором для размножения P. yoelii, который развивается в незрелых эритроцитах. Но ретикулоцитоз тормозит размножение P. chabaudi, развивающихся только в зрелых эритроцитах.
Сведения о влиянии сопутствующего филяриатоза на течение малярии у человека отсутствуют. Но на человекообразных и низших обезьянах, зараженных филяриями и имеющих разный уровень микрофиляриемии, удалось наблюдать разную степень защиты против малярийной инфекции. Инфекция P. falciparum (пять разных штаммов из Уганды, Малайзии и Вьетнама) протекала менее тяжело у обезьян с сопутствующей инвазией только Tetrapetalonema barbascalensis либо в комбинации с другими видами филярий по сравнению с течением этой инфекции у обезьян, свободных от филярий или зараженных T. panamensis, которая вызывает значительно менее интенсивную микрофиляриемию [433]. В качестве вероятного механизма, с помощью которого пер-систирующая филяриатозная инвазия оказывает защитный эффект против P. falciparum, наряду со стимуляцией специфических и (или) неспецифических факторов защитной системы хозяина предполагают изменение под влиянием филярий структуры и химических характеристик эритроцитов, которые перестают обеспечивать развитие плазмодиев.
Хорошо известно, что дети с тяжелой малярией часто страдают от сопутствующих бактериальных инфекций. Экспериментально доказано, что нарушение микробицидной функции макрофагов при

малярийной инфекции и вследствие этого последующее заражение хозяина сальмонеллами (и другими возбудителями бактериальных инфекций) приводят к генерализации сальмонеллеза и гибели животных с ассоциированными инфекциями [415].

Приведенные примеры гостально-паразитоценотических отношений показывают значительную вариабельность течения смешанных инвазий и модификации ответа хозяина на них, что свидетельствует об определяющей роли иммунологического статуса хозяина. В связи с этим, говоря о значении смешанных инвазий в патологии человека, следует коротко остановиться еще на одном состоянии, а именно синдроме приобретенной иммунной недостаточности (СПИН). В последнее время множественные, в том числе «оппортунистические», инвазии вирусами, грибами, простейшими и гельминтами описаны у лиц со СПИН. Это состояние характеризуется глубоким прогрессивным нарушением клеточного иммунитета, связанного с кожной анергией, снижением численности Т-лимфоцитов, обратным соотношением Т-хелперных и Т-супрес-сорных клеток, сниженной реакцией пролиферации лимфоцитов



в ответ на различные митогены и антигены при сохранившемся относительно неизменным гуморальном иммунитете. У лиц со СПИН часты случаи множественных инвазий: туберкулез легких в ассоциации с токсоплазмозом ЦНС, кандидозом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), криптококковым менингитом; кандидоз ЖКТ в сочетании с токсоплазмозом ЦНС и прогрессирующей инфекцией Herpes simplex; милиарный туберкулез в сочетании с анкилостомозом, трихоцефалезом, молочницей ротовой полости и изоспорозом; молочница ротовой полости в ассоциации с амебиа-зом, изоспорозом, трихоцефалезом и туберкулезной инфекцией; молочница ротовой полости с токсоплазмозом ЦНС, легочной инфекцией микобактериями и изоспорозом, а также кандидоз ЖКТ в сочетании с лямблиозом и токсоплазмоз ЦНС в сочетании с вирусной или грибковой инфекцией.

Сообщают, что митотическая активация Т-лимфоцитов паразитами (в том числе простейшими) в случаях множественных или рекуррентных инфекций создает условия для вирусной инфекции и репликации предполагаемого «СПИН-вируса».

Особенности гостально-паразитоценотических отношений простейших представлены преимущественно примерами сочетан-ных двойных инвазий, так как проблема полипаразитизма, несмотря на ее большое практическое значение, еще не получила должного освещения в литературе. Эффект полипаразитизма часто клинически не проявляется, хотя, как следует из проанализированного материала, комбинированные инвазии могут в одних случаях утяжелять клиническое течение паразитозов (как в случаях амебиаз — шистосомоз, малярия — шистосомоз), а в других — подавлять, смягчать (маскировать) симптомы болезни (как в случаях сочетанного течения лепры и лейшманиоза, лямблиоза и трихинеллеза).

При антагонистическом характере интеракции между паразитами имеет место защитный эффект в отношении хозяина со множественными инвазиями. Один из вариантов этих взаимоотношений при подавлении одной инвазии под влиянием другой можно охарактеризовать как «экологический баланс» (например, при двойной лямблиозно-трихинеллезной инвазии), обеспечивающий оптимальные условия существования хозяина и паразитов. Имеется единственное сообщение [416] о том, что при очень тяжелой инвазии аскаридами возможно подавление малярийной инфекции у детей. После освобождения от аскарид с помощью пиперазина через две недели после применения антигельминтика у 51 % детей развились приступы малярии, но ни одного приступа не наблюдали у детей контрольной группы, получивших плацебо.

Решение проблемы полипаразитизма в клиническом (наличие множественных инвазий у одного и того же индивидуума) и в эпидемиологическом (коэндемичность паразитарных болезней в целой популяции населения) аспектах тесно связано с трудностями в диагностике множественных инвазий [327, 328, 329].

Известно, что сочетание инвазии дизентерийной амебой и стронгилоиде-



сом протекает особенно тяжело [335], но при жизни у больных амебиаз редко удается выявить. В связи с частой встречаемостью амеб в ассоциации со стронгилоидесом считают необходимым рекомендовать определять сопутствующий амебиаз в каждом случае тяжелого стронгилоидоза.

В связи с возможной модификацией течения (в том числе утяжелением) смешанных инвазий на разных этапах развития несвоевременное распознавание их этиологии может приводить к гибельным для организма хозяина последствиям. Это положение справедливо и в отношении двойных инвазий паразитами, не взаимодействующими в организме хозяина. Известен, например, случай, когда проведенное лечение по поводу эхинококкоза обострило течение амебной инвазии, которая ранее не была распознана [424].

Рациональная химиотерапия смешанных инвазий должна учитывать особенности интеракции возбудителей этих инвазий. При двойной инвазии вагинальными трихомонадами и гонококками очень важна последовательность специфического лечения. Про-тивотрихомонадное лечение должно предшествовать противогоно-рейному. Другой аспект проблемы заключается в возможном снижении эффективности лекарственных препаратов при смешанных инвазиях. Получены экспериментальные данные о снижении эффективности хлорохина в отношении паразитемии, вызванной P. yoelii, при двойной инвазии шистосомами [388].

В развивающихся странах при возрастающей роли полипаразитизма и сочетанных инвазий возрастает значение применения противопаразитарных препаратов широкого спектра действия, таких, как производные нитроимидазола, 4-аминохинолина, амфо-терицин В, нифуртимокс. Однако многие из этих препаратов

оказывают модифицирующее влияние на иммунные реакции хозяина. Известно, что широко применяемый при протозойных инвазиях и некоторых гельминтозах метронидазол оказывает иммуносуп-рессивное действие на клеточный иммунитет [361]. Амфотерицин В в одних случаях проявляет иммуносупрессивную активность, а в других — иммунопотенцирующую. Нифуртимокс также оказывает влияние на иммунные реакции хозяина; ингибирование иммунных реакций наблюдается и под действием хлорохина. Следовательно, для успешной борьбы с паразитоценозами требуется такой препарат, который наряду с подавлением паразита усиливал бы иммунный ответ хозяина.

В заключение следует отметить, что предпринятая попытка краткого анализа гостально-паразитоценотических отношений простейших показала чрезвычайное многообразие взаимоотношений сочленов паразитоценоза и их модификацию на разных этапах развития системы паразит — хозяин. На этом основании очевидна важность проведения всестороннего глубокого изучения интеракции возбудителей сочетанных инвазий с определением ведущей роли компонентов паразитоценоза и их влияния на исход инвазии для разработки рациональных профилактических мероприятий.

## Глава 4 ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 4.1. ЭВОЛЮЦИОННАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАРАЗИТОЛОГИИ

Существующие взгляды относительно питания паразитических организмов в значительной степени основываются на классических представлениях о механизмах поглощения и переваривания пищевых веществ и их эволюции, сформировавшихся в конце XIX —первой половине XX в. [47, 131, 147, 208, 316, 285, 330] и сохраняют свое значение и до настоящего времени [234, 304]. Эти взгляды хорошо иллюстрируются схемой, в основу которой положены типы питания [197, 280]. В соответствии со схемой три живых компонента экосистемы (продуценты, фаготрофы и сапротро-фы) рассматриваются как три функциональных царства природы. На основании такой классификации для растений характерен фотосинтез, для животных — переваривание, а для грибов — всасывание. Protista и Мопега обладают всеми тремя процессами.

Согласно классическим представлениям, основанным на теории И. И. Мечникова [183], а затем развитым Х. Иорданом [379, 380], М. Флоркэном [285], Х. С. Коштоянцем [131] и др., было принято считать, что в пределах царства животных эволюция шла от примитивного внутриклеточного пищеварения, характерного для одноклеточных и низших многоклеточных организмов, к более сложному и высокоэффективному полостному пищеварению у высших форм. Что касается паразитических организмов, то предполагалось, что они обладают типом ассимиляции, характерным для данной группы паразитов и представленным в сохраненном или в различной степени редуцированном виде [132].

При изучении физиологии питания у паразитических организмов оказалось, что все они имеют некоторые общие черты. Во-первых, если следовать новой системе классификации, то все представители этой группы являются полными биотрофами. Другими словами, паразиты по крайней мере на одном из этапов жизненного цикла всю совокупность пищевых веществ получают за счет хозяина. Во-вторых, все они адаптированы к определенному способу питания.

В настоящее время фундаментальные концепции усвоения пищи и эволюции пищеварительных процессов подверглись радикальному пересмотру. Это, в свою очередь, изменило не только представления об ассимиляции пищевых веществ в целом, но и взгляды на проблему паразитизма. Кроме того, появились прямые экспериментальные данные, существенно изменившие представления о механизмах усвоения пищевых веществ у паразитов.



Гл а в а 4 ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
4.1. ЭВОЛЮЦИОННАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАРАЗИТОЛОГИИ
Существующие взгляды относительно питания паразитических организмов в значительной степени основываются на классических представлениях о механизмах поглощения и переваривания пищевых веществ и их эволюции, сформировавшихся в конце XIX —первой половине XX в. [47, 131, 147, 208, 316, 285, 330] и сохраняют свое значение и до настоящего времени [234, 304]. Эти взгляды хорошо иллюстрируются схемой, в основу которой положены типы питания [197, 280]. В соответствии со схемой три живых компонента экосистемы (продуценты, фаготрофы и сапротро-фы) рассматриваются как три функциональных царства природы. На основании такой классификации для растений характерен фотосинтез, для животных — переваривание, а для грибов — всасывание. Protista и Мопега обладают всеми тремя процессами.
Согласно классическим представлениям, основанным на теории И. И. Мечникова [183], а затем развитым Х. Иорданом [379, 380], М. Флоркэном [285], Х. С. Коштоянцем [131] и др., было принято считать, что в пределах царства животных эволюция шла от примитивного внутриклеточного пищеварения, характерного для одноклеточных и низших многоклеточных организмов, к более сложному и высокоэффективному полостному пищеварению у высших форм. Что касается паразитических организмов, то предполагалось, что

они обладают типом ассимиляции, характерным для данной группы паразитов и представленным в сохраненном или в различной степени редуцированном виде [132].

При изучении физиологии питания у паразитических организмов оказалось, что все они имеют некоторые общие черты. Во-первых, если следовать новой системе классификации, то все представители этой группы являются полными биотрофами. Другими словами, паразиты по крайней мере на одном из этапов жизненного цикла всю совокупность пищевых веществ получают за счет хозяина. Во-вторых, все они адаптированы к определенному способу питания.

В настоящее время фундаментальные концепции усвоения пищи и эволюции пищеварительных процессов подверглись радикальному пересмотру. Это, в свою очередь, изменило не только представления об ассимиляции пищевых веществ в целом, но и взгляды на проблему паразитизма. Кроме того, появились прямые экспериментальные данные, существенно изменившие представления о механизмах усвоения пищевых веществ у паразитов.

4.1.1. Основные типы пищеварения

Первый этап ассимиляции пищи — ее деградация до мономеров, способных к всасыванию,— осуществляется с помощью трех основных типов пищеварения: внеклеточного, внутриклеточного и мембранного (рис. 11).

Внеклеточное пищеварение характеризуется тем, что синтезированные секреторными клетками ферменты выделяются во внеклеточную среду, где реализуется их гидролитический эффект. У большинства высокоорганизованных животных и человека секреторные клетки расположены достаточно далеко от места действия ферментов, поэтому принято говорить о дистантном или экстракорпоральном пищеварении. Внеклеточное дистантное пищеварение, происходящее в специальных полостях, обозначается как полостное [14, 15, 208, 275, 279, 378]. Дистантное пищеварение может происходить и за пределами организма, продуцирующего ферменты, что характерно для многих паразитов, некоторых насекомых и ряда бактерий. При внеклеточном пищеварении ферменты растворены в жидкой фазе и их распределение носит вероятностный характер. В связи с этим возможна любая ориентация активных центров ферментов в отношении субстратов, а структурная организация ферментных систем ограничена или невозможна. Такая гибкость ориентации способствует расщеплению сложных молекул субстратов и надмолекулярных агрегаций. Полостное пищеварение не обеспечивает эффективного перехода от гидролиза к транспорту, так как резорбирующая мембрана клеток и освобождающиеся в процессе гидролиза мономеры находятся на значительном расстоянии и требуется определенное время, чтобы мономеры достигли всасывающей клетки. Существует также вероятность утилизации продуктов гидролиза бактериями, населяющими полость тонкой кишки млекопитающих.



Внутриклеточное пищеварение происходит после проникновения нерасщепленных или частично расщепленных субстратов внутрь клетки [131, 275, 368, 378, 460]. Различают два типа внутриклеточного пищеварения. Первый связан с транспортом небольших молекул (димеров, тримеров и, возможно, тетрамеров) через клеточные мембраны и последующим гидролизом ферментами [407] цитозоля. Второй тип внутриклеточного пищеварения в большинстве случаев связан с механизмами эндоцитоза, при котором определенные фрагменты мембраны, впячиваясь, образуют везикулы, или вакуоли, заполненные растворенными или взвешенными пищевыми субстратами. Как известно, этот тип переваривания пищевых веществ был открыт И. И. Мечниковым [183]. В существовании второго типа пищеварения важную роль играют лизосомы — субклеточные структуры, которые содержат широкий набор гидролитических ферментов [83, 228, 343]. В этом случае субстраты поступают в клетки путем пиноцитоза или фагоцитоза. Соединяясь с пиноцитозными или фагоцитозными вакуолями, лизосомы образуют фагосомы, где происходит гидролиз соответствующих субстратов и создается экстраплазматическая область переваривания. Образовавшиеся продукты гидролиза всасываются через мембрану фагосом, которая после завершения пищеварительного цикла выбрасывается за пределы клетки путем экзоцитоза. Внутриклеточное пищеварение лимитировано проницаемостью мембраны и процессами эндоцитоза, т. е. пиноцитоза и фагоцитоза, которые характеризуются низкой скоростью и, по-видимому, не могут играть существенную роль в обеспечении нут-ритивных потребностей высших организмов. Тем не менее они могут способствовать проникновению через клетки тонкой кишки во внутреннюю среду организма некоторых уникальных веществ, в частности иммуноглобулинов [354, 373, 456]. Эндоцитозам придается важное значение в ассимиляции пищевых веществ в период раннего постнатального развития.

Мембранное пищеварение было открыто в конце 50-х годов [274—277, 279]. Этот тип пищеварения осуществляется с помощью ферментов, фиксированных на границе между вне- и внутриклеточной средами. Эти ферменты в большинстве случаев представляют собой олигомерные трансмембранные молекулы, которые синтезируются данной клеткой. В ряде случаев ферменты, реализующие мембранное пищеварение, имеют другое происхождение. Они адсорбированы в гликокаликсе и на поверхности клеточной мембраны (рис. 12), но синтезируются другими клетками. Так, у высших животных и человека ферменты, адсорбированные на поверхности кишечных клеток, поступают в полость тонкой кишки в составе панкреатического сока. Адсорбированные ферменты могут быть синтезированы и другими организмами. Это замечание весьма существенно для понимания некоторых сторон жизни паразитов и взаимоотношений паразит — хозяин.

Имеются физико-химические аналогии между мембранным пищеварением и гетерогенным катализом на неоднородных поверхностях [275, 276]. Так как ферменты, осуществляющие мембранное пищеварение, иммобилизованы, то их активные центры ориентированы определенным образом по отношению к мембране и водной фазе. Свободная ориентация каталитических центров адсорбиро- ферментов по отношению к субстратам невозможна. Этим мембранное пищеварение существенно отличается от полостного и внутриклеточного типов, если последний происходит в фагосомах.

В связи с тем что мембранное пищеварение (по крайней мере, у большинства высокоорганизованных животных и человека) происходит на поверхности щеточной каймы энтероцитов, то оно малоэффективно при расщеплении крупных молекул и надмолекулярных агрегаций. Этот механизм является основным в реализации промежуточных и конечных стадий гидролиза нутриентов. Кроме того, мембранное пищеварение обеспечивает совершенное сопряжение пищеварительных и транспортных процессов. Так как гидролиз завершается, а транспорт начинается на одной и той же поверхности энтероцитов, то оба эти процесса максимально сближены в пространстве и во времени. Последнее достигается благодаря специальной организации пищеварительной и резорбтивной функций клеточной мембраны.

После обнаружения мембранного пищеварения и в особенности после того, как дискуссия по его теоретическим и экспериментальным аспектам показала, что этот тип пищеварения представляет собой витальный механизм ассимиляции пищевых веществ, возник ряд важных вопросов. Первый из них — какова реальная схема эволюции пищеварительных процессов в мире живых организмов с учетом мембранного пищеварения, второй — какова реальная схема переваривания пищи с учетом мембранного пищеварения. На этом основании были созданы новые схемы ассимиляции пищи и эволюции ассимиляторных процессов.

4.1.2. Полный ассимиляторный цикл

Какой из типов пищеварения является более совершенным? Этот вопрос был связан с развитием идей о более примитивном внутриклеточном и более совершенном внеклеточном пищеварении. Многочисленные исследования с применением современных методов анализа показали, что внеклеточное пищеварение — это эффективный механизм начальных стадий деградации пищевых веществ. Растворенные ферменты могут расщеплять сложные молекулы пищевых полимеров. Активные центры этих ферментов определенным образом ориентированы относительно гидролизуемых связей, что способствует эффективному разрушению крупных молекул и надмолекулярных агрегаций.

Вместе с тем внеклеточное пищеварение оказывает незначительный эффект в реализации промежуточных и заключительных стадий расщепления биополимеров, так как в полость тонкой кишки почти не секретируются ферменты, осуществляющие эти стадии гидролиза. Кроме того, собственно гидролиз еще не обеспечивает контакта образовавшихся конечных продуктов с резор-бирующими поверхностями клеток.

Напротив, мембранное пищеварение из-за того, что ферменты фиксированы и отделены с помощью гликокаликса от полости тонкой кишки, мало эффективно в отношении крупных молекул и тем более надмолекулярных агрегаций. Экспериментально было показано, что мембранное пищеварение начинается со сравнительно мелких молекул: около 10—12 глюкозидных остатков продуктов гидролиза полисахаридов [276, 277, 407] и около 10—80 аминокислотных остатков продуктов гидролиза белков. В этом случае гидролиз осуществляется непосредственно на в'сасывающей поверхности кишечных клеток. Кроме того, ферменты вместе с транспортными системами образуют сложные молекулярные ком-

плексы, которые реализуют процессы конвейерного типа [277, 451]. В результате этого мономеры, которые образуются при гидролизе олигомеров, например глюкоза и аминокислоты, могут всасываться быстрее, чем свободные мономеры.

В соответствии с современной схемой (рис. 13), в желудочно-кишечном тракте имеет место чрезвычайно эффективная цепь ассимиляции: полостное пищеварение — мембранное пищеварение — всасывание, что обеспечивает высокие скорости и последовательность усвоения различных пищевых субстратов. Более того, в рамках этой схемы часть пищевых веществ ассимилируется с помощью процессов внутриклеточного пищеварения, причем, вероятно, в этом случае наблюдаются обе модификации внутриклеточного гидролиза, которые описаны нами выше.

Итак, ассимиляция пищи происходит не в два этапа (полостное пищеварение — всасывание), как постулировалось ранее, а в три (полостное пищеварение — мембранное пищеварение — всасывание) с более или менее выраженными компонентами внутриклеточного пищеварения. Относительная роль каждого из этих типов пищеварения зависит от характера питания. В частности, роль полостного пищеварения уменьшается в случае питания низкомолекулярными веществами, как это имеет место у некоторых паразитических форм или у млекопитающих в период молочного питания.

4.1.3. Современная схема происхождения и эволюции пищеварительных процессов

Обнаружение мембранного пищеварения потребовало пересмотра не только основной схемы процессов ассимиляции пищевых веществ, но и основной схемы эволюции пищеварительных процессов. Первоначально нами было высказано предположение, что мембранное и внеклеточное пищеварение развиваются из примитивного внутриклеточного путем дифференциации последнего.

Однако исследования последних лет, проведенные с использованием современных научных методов и с учетом существования мембранного пищеварения, приводят к другому выводу. На всех уровнях организации животных (от простейших до млекопитающих) встречаются все три основных типа пищеварения. Справедливым следует признать лишь указание на то, что у высокоорганизованных животных

внутриклеточное пищеварение как механизм усвоения пищевых веществ утрачивает свое значение.
Интересно, что у большинства групп животных работа пищеварительной системы происходит как результат взаимодействия полостного, мембранного и иногда внутриклеточного пищеварения. Однако имеющиеся сведения противоречат представлению о том, что внеклеточное и мембранное пищеварение возникли в филогенезе позже внутриклеточного и на основе последнего. Более того, можно предположить, что именно внутриклеточное пищеварение на основе фагоцитоза и пиноцитоза является менее древним, чем

внеклеточное дистантное и мембранное. Действительно, внутриклеточное пищеварение осуществляется как под действием ферментов, растворенных в содержимом вакуоли, так и ферментов, связанных с внутренней поверхностью мембраны, ограничивающей пищеварительную вакуоль [83, 228, 343]. Другими словами, в пищеварительной вакуоли реализуется миниатюрный вариант полостного и мембранного пищеварения.
Итак, можно допустить, что внутриклеточное пищеварение фагоцитарного и пиноцитарного типов образовалось на основе дистантного и мембранного пищеварения в результате их сочетания с эндоцитозами. Такое усложнение могло возникнуть тогда, когда переваривание пищевых веществ не могло происходить за пределами клетки (например, у простейших).
Таким образом, на основании имеющихся данных можно прийти к выводу, что все три основных типа пищеварения существуют на всех уровнях организации живых систем, и отказаться от общепринятой схемы эволюции от внутриклеточного пищеварения к внеклеточному. Это означает, кроме того, что основные механизмы ассимиляции пищевых биополимеров сформировались на ранних этапах эволюции. Следовательно, внутриклеточное пищеварение является более сложным способом обработки пищи, возникшим на более поздних этапах эволюции. Эта гипотеза, высказанная первоначально нами в середине 60-х годов [275, 276], в дальнейшем получила подтверждение. В частности, было показано, что внутриклеточное пищеварение эндоцитарного типа появляется только у эукариотов, т. е. даже позднее, чем полостное и мембранное.
Вероятно, все типы переваривания возникли в ходе эволюции очень рано. Причем они неоднократно появлялись и модифицировались в зависимости от особенностей питания. Так, у близких форм бактерий одни и те же пептиды могут быть гидролизованы с помощью секретируемых, связанных с плазматической мембраной и внутриклеточных ферментов, т. е. при участии трех различных механизмов [422, 423].

#### 4.1.4. Адаптивные перестройки пищеварительных процессов

Мембранное пищеварение осуществляется у большинства организмов в тонкой кишке, но в некоторых случаях и в ее дериватах, например в гепатопанкреасе ракообразных [277, 279]. Мембранное пищеварение, по-видимому, имеет место и в щупальцах погонофор [103], структурных наружных покровов некоторых бескишечных паразитов [12, 394, 450] и двух видов стригеидных споро-цист, эктодермальная поверхность которых покрыта типичной щеточной каймой [71].
Как правило, мембранное пищеварение происходит на поверхности структур, осуществляющих всасывание пищи. Это положение оказывается абсолютно справедливым, так как и во внутренней среде (например, в мембранах клеток печени, почечных канальцев и ряда сосудистых зон), т. е. в той области, где наблюдается интенсивная реабсорбция пищевых веществ, существует мембранное пищеварение.

#### 4.1.5. Особенности процессов пищеварения и всасывания у паразитов

Впервые гипотеза о возможности мембранного пищеварения как механизма усвоения пищи у паразитических форм была высказана А. М. Уголевым [275] и затем получила подтверждение других исследователей [302, 444].
При анализе особенностей пищеварения у аскарид, обитающих в тонкой кишке млекопитающих, было обращено внимание на поразительное сходство структуры щеточной каймы кишечника круглых червей и тонкой кишки высших животных [270, 276]. В частности, было обнаружено, что свободная поверхность кишечных клеток аскарид образует микроворсинки длиной около 6,0 мкм и диаметром около ОД мкм. Характерно ветвление микроворсинок и наличие изгибов.
Обращает на себя внимание сходство ферментного спектра тонкой кишки хозяина и средней кишки паразита (круглого червя). При этом важна также локализация ферментных систем. Так, гистохимическое исследование аминопептидазы у аскарид показало, что в кишке (материал фиксирован формалином) этот фермент сосредоточен в двух третях клетки, прилегающих к свободной поверхности [321]. Существуют указания на то, что пеп-тидазы кишечника аскарид чрезвычайно прочно связаны с клеточными структурами и солюбилизируются с большим трудом [203]. Одновременно было отмечено отсутствие у этого паразита полостного пищеварения [304]. Кишечный паразитизм можно рассматривать как случай питания, где паразит утрачивает полостное пищеварение и сохраняет собственное мембранное пищеварение и механизмы активного транспорта. При этом паразит использует не только пищу хозяина, но и первый этап обработки пищи, т. е. полостное пищеварение хозяина. У нематод — паразитов рас-' тений — имеет место дистантное полостное пищеварение. В этом случае пищеварительные ферменты впрыскиваются в растение вместе с секретом пищеварительных желез, так как начальные этапы гидролиза реализуются экстракорпорально.
Во внешних покровах скребней гистохимическими методами также выявлено значительное количество гидролитических ферментов, в том числе щелочная фосфатаза и лейцинаминопептида-за. У скребней наблюдается также всасывание поверхностью тела глюкозы и ряда других небольших молекул. Кроме того, у этих червей были обнаружены случаи инвагинации плазматической мембраны, что увеличивает

всасывающую поверхность тела, а это позволяет предполагать существование процессов эндоци-тоз а.Мембранное пищеварению

Мы не будем касаться структуры и функций различных органелл, связанных с поверхностью тегумен-та, т. е. внешних покровов цестод. Эти вопросы подробно рассмотрены в обзоре Смита [444]. Отметим Фермент лишь, что ультраструктура внешних покровов тела плоских червей сходна с таковой круглых, т. е. состоит из микроворсинок (микротрихий), покрытых гликокаликсом.

При исследовании ленточных Рис. 14. Упрощенная схема мем-червей, у которых пищеварительная IZZIZ^^T^Z*™ система полностью отсутствует, бы- каЛизованных на головке эхино-ло показано, что на внешних по- кокка. (Цит. по: [50]) кровах их тела происходит фиксация ферментов хозяина, осуществляющих мембранный гидролиз углеводов и белков [12, 89, 90, 302, 389, 444, 450]. Таким образом, не только пища, но и физиологически активные вещества, необходимые для ассимиляции, заимствуются у хозяина.

Имеются сведения, что структуры внешних покровов ленточных червей содержат ряд гидролитических ферментов. Так, цитохимическим методом было показано, что фосфогидролазы и липазы у этих паразитов локализованы в области внешней поверхности тела [444]. Существует гипотеза, что в мембранном пищеварении эхинококков (в области их головки) принимают участие ми-тохондриальные ферменты (рис. 14). Эти ферменты поступают в окружающую среду при экзоцитозе митохондрий и их последующей деградации, а затем адсорбируются на структурах внешней поверхности тела паразита [444]. Однако эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения. На том основании, что в тегументе ленточных червей обнаружены секреторные гранулы, высказывается предположение о мембранном пищеварении за счет ферментов, секретируемых с компонентами секрета этих гранул [389].

Вместе с тем изменения ассимиляторных механизмов значительно разнообразнее и интереснее, чем мы первоначально предполагали, т. е. они не сводятся к ослаблению лишь внеклеточного пищеварения или только к адсорбции ферментов хозяина. По-видимому, механизмы пищеварения зависят от микроэкологии паразитов. Например, некоторые виды аскарид, живущих в наиболее проксимальных и наиболее дистальных отделах пищеварительного тракта, т. е. в области, где концентрация продуктов промежуточного гидролиза низка, не утрачивают собственное полостное пищеварение. У них могут быть обнаружены развитые пищеварительные железы. У таких форм сохраняется трехзвенная цепь ассимиляции пищи, т. е. полостное пищеварение — мембранное пищеварение — всасывание. Напротив, у некоторых паразитических форм, которые приспособились к поглощению пищевых ве-



ществ из щеточной каймы тонкой кишки хозяина, т. е. к поглощению продуктов полного гидролиза, исчезает система мембранного пищеварения и ассимиляторная цепь состоит только из последнего звена — всасывания. Следовательно, исчезает как внеклеточное пищеварение, так и мембранное и сохраняется лишь система активного транспорта.

Вероятно, к числу организмов, лишенных собственных пищеварительных функций и собственных ферментных систем, следует отнести лямблии. Последние, насколько можно судить по современным данным, питаются продуктами полного гидролиза, образующимися в результате мембранного пищеварения хозяина.

Таким образом, перестройка ассимиляторных процессов зависит от особенностей внутренней экологии организма или, как ее принято обозначать в настоящее время, от эндоэкологии [278]. Так, по-видимому, существуют серьезные различия между механизмами ассимиляции паразитов, живущих в полости тонкой кишки, у которых редуцируется полостное пищеварение и сохраняются два последних звена, и паразитическими формами, обитающими в желудке и толстой кишке, у которых сохраняются все три последовательных звена ассимиляции, включая мембранное пищеварение. Можно полагать, что бактерии и простейшие, живущие на поверхности щеточной каймы и использующие продукты полного гидролиза пищевых веществ, утрачивают также не только полостное, но и мембранное пищеварение, приобретая способность выделять ингибиторы, позволяющие им (по крайней мере, частично) обеспечивать выход питательных веществ как эндогенного, так и экзогенного происхождения из щеточной каймы.

Возможно, паразиты, проникающие через кишечные покровы хозяина, вырабатывают не только мощные протеазы, но и вещества, индуцирующие локальный аутолиз, который был обнаружен А. М. Уголевым и В. А. Цветковой как важный механизм естественного пищеварения [278, 279].

Итак, после того как было обнаружено существование мембранного пищеварения, стал накапливаться материал по сравнительной физиологии и биохимии мембранного пищеварения и его распространении, а также о распространении других типов пищеварения. В конечном счете было обнаружено, что все три типа пищеварения (внеклеточное, внутриклеточное и мембранное) наблюдаются на всех этапах эволюции. Этот вывод важен для понимания биологии паразитизма, а также ряда других биологических проблем, так как становится ясным, что любой из типов пищеварения может быть обнаружен у представителей каждой систематической группы любого из пяти царств бионта. Это означает также, что широко принятая в биологии и экологии схема [197, 280] не является правильной.

Существование всех трех типов пищеварения на всех уровнях эволюционной лестницы, изменение их локализации и функционального значения в широких пределах позволяют предполагать, что переход к паразитическому образу жизни связан с использо-

ванием значительно более широкого спектра нутритивных перестроек, чем это можно было предполагать ранее. Направление таких перестроек в значительной степени определяется многими факторами, к числу которых следует отнести также локальные особенности эндоэкологии хозяина.

## 4.2. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СОЧЛЕНОВ МИКРОПАРАЗИТОЦЕНОЗА

Частота и интенсивность заражения паразитами обусловлены экологическими, эпизоотологическими и эпидемиологическими факторами. Однако становление организма как паразитоценоза (симбиоценоза) зависит от сложных интимных биохимических связей внутри ценоза. Микропаразитоценоз представляет собой динамическую ассоциацию микропопуляций паразитов из различных систематических групп (вирусов, риккетсий, бактерий, простейших, гельминтов, клещей, насекомых и др.), находящихся в иммунобиологическом взаимодействии между собой и организмом хозяина. Это взаимодействие сочленов ценоза может быть как индифферентным, так и антагонистическим и синергическим. Можно предположить, что между паразитами и их хозяином, а также между всеми сочленами микросимбиоценоза (см. 2.1) устанавливаются тесные обменные процессы, приводящие к становлению симбиоценоза, характеризующегося определенным биохимическим динамическим гомеостазом. Однако специальных исследований по биохимическим взаимоотношениям сочленов симбиоценоза при сочетанных инвазиях в доступной нам литературе почти не обнаружено. В работах, посвященных биохимическим исследованиям при микст-инфекциях, микст-инвазиях и при сочетании тех и других, как правило, лишь констатируются те или иные изменения в организме хозяина, но не вскрываются дифференцированно причинные механизмы, вызвавшие эти изменения при множественных поражениях.

Тем не менее ясно, что симбионты (паразиты) изменяют метаболические процессы как самого хозяина, так и других сочленов симбиоценоза каждый по-своему. Это может выражаться:

в использовании отдельными компонентами симбиоценоза необходимых для своего существования веществ из кишечника хозяина или его тканей, а может быть, и из организма других сочленов симбиоценоза;

в том, что продукты метаболизма отдельных компонентов симбиоценоза обладают токсическим и аллергогенным действием на те или иные компоненты симбиоценоза; более того, появление в среде какого-либо одного вещества влечет за собой образование ряда новых (ферментов), разнообразно действующих как на хозяина, так и на других сочленов симбиоценоза;

в том, что отдельные сочлены ценоза могут оказывать неблагоприятное влияние на использование пищевых компонентов, необходимых в метаболизме хозяина и тех или иных сочленов ас-


социации, что создает конкурентные и антагонистические взаимоотношения;

в способности некоторыми компонентами симбиоценоза синтезировать вещества, необходимые как для своего существования, так и используемые хозяином и рядом сочленов ассоциации, что создает синергические отношения;

в появлении в организме хозяина токсических и аллергоген-ных веществ в результате гибели и разрушения тех или иных сочленов симбиоценоза;

в изменении фенотипических (а может быть, и генотипиче-ских) свойств одних сочленов симбиоценоза под влиянием биохимических веществ других сочленов.

Изучение биохимических изменений, которые паразиты вносят в обменные процессы хозяина и всего симбиоценоза, дает возможность попытаться расшифровать причины хотя бы некоторых случаев антагонистических и синергических взаимоотношений.

О. А. Шишова-Касаточкина [132] приводит многочисленные примеры исследований, в которых установлено интенсивное поглощение гельминтами (трематодами, цестодами, нематодами) незаменимых аминокислот из гостальной среды. При этом в первую очередь поглощаются аргинин, лизин, гистидин, глутамино-вая и аспарагиновая кислоты.

Есть указания [234], что различные виды избирательно интенсивно поглощают какие-либо определенные аминокислоты. В результате из полноценных пищевых белков, поглощенных хозяином, образуется смесь аминокислот имбалансного состава. Но не только поглощение, но и экскреция аминокислот паразитами в полость кишечника нарушают их соотношение, что также может ухудшить условия усвоения аминокислот. Таким образом, наличие одного вида паразитов создает неблагоприятные условия для усвоения необходимых веществ другими.

Именно этими биохимическими процессами, по-видимому, можно объяснить антагонистические взаимоотношения таких кишечных паразитов, так Taenia hydatigena и Diphyllobothrium latum; Toxocara canis и D. latum; Ascaris lumbricoides и Hymenol epis папа; токсаскариды и кокциды, и в ряде других пар партнеров.

Часто виды мелких размеров могут оказаться более конкурентоспособными, чем крупных. Ведь у мелких животных более энергичный обмен, поэтому они, особенно при большой численности, успевают обогнать конкурентов в усвоении незаменимых аминокислот, микроэлементов и витаминов и создают неблагоприятные условия существования для других сочленов симбиоценоза. Вероятно, именно этим можно объяснить антагонистическое влияние лямблий на ряд гельминтов.

Паразитические простейшие трипаносомы и плазмодии интенсивно поглощают лизин и аргинин [440]. Гельминты накапливают незаменимые аминокислоты, микроэлементы, витамины [132, 255, 302].

Отмечается снижение содержания ряда аминокислот, микро-
104
элементов, гликогена в крови, печени и других органах животных, больных токсоплазмозом и гельминтозами [261, 308]. Изменяя химический состав тканей хозяина, одни сочлены паразито-ценоза создают неблагоприятные условия для других. Описано, что при тройной инвазии эхинококком, фасциолой и дикроцелами у рогатого скота эхинококк подавляет двух других паразитов. При двойной инвазии пораженность фасциолами приводит к почти полному исчезновению ланцетовидного сосальщика. В данном случае может иметь место также экскреция одним из гельминтов токсических веществ для других. Известно, что гельминты из гистидина образуют токсические вещества.

Причиной антагонизма может быть синтез одним из компонентов ценоза веществ, токсичных для других. У крыс Entamoeba histolytica не встречается вместе с Streptococcus faecalis, продукт жизнедеятельности которого — молочная кислота, непереносимая дизентерийной амебой (цит. по: [84]).

При паразитозах может происходить не только снижение содержания микроэлементов в ряде органов, но и их перераспределение. В. П. Сисмеев [252] установил, что при инвазии кишечными гельминтами в клетках почти всех органов наблюдается диссоциация высокомолекулярных металлоорганических комплексов: меди, железа, марганца, титана, алюминия и кремния. Далее происходит мобилизация биоэлементов в крови и накопление их в диализируемой форме в некоторых тканях. Степень распада этих комплексов в тканях зависит от вида и сочетанности видов гельминтов. С увеличением видового состава смешанной гельминтозной инвазии степень распада металлоорганических соединений в тканях возрастает. Не исключено, что снижение содержания микроэлементов в печени, скелетных мышцах и других органах при гельминтозах обусловлено повышением разрушения биокомплексов и изменением самих белковых молекул в макроорганизме, вследствие чего резко уменьшается их способность образовывать биокомплексы. Мобилизация биоэлементов из тканей хозяина, перевод в диализированное состояние способствуют накоплению их в теле паразита. Распад металлоорганических соединений в тканях хозяина происходит под действием продуктов метаболизма паразита, а также в результате образования аутоантигенов, возникающих в результате поражения органов и тканей.

При трихинеллезе, как показал В. П. Сисмеев в экспериментах на крысах, в поздние сроки после заражения благодаря уменьшению распада металлоорганических соединений под действием токсических веществ паразита наблюдается тенденция к нормализации содержания биоэлементов, возобновляется синтез металлоорганических соединений в органах и тканях хозяина.

При паразитозах описано перераспределение между органами не только микроэлементов, но и аминокислот, а также активизация некоторых ферментов [18, 65, 118, 146, 362, 438]. Эти изменения, как правило, особенно в начале заболевания направлены на
105
мобилизацию защитных свойств хозяина. Если в это время наступит заражение новыми паразитами, то хозяин может оказаться невосприимчив к ним. В таких случаях создается впечатление антагонистических взаимоотношений между старыми и новыми сочленами симбиоценоза.

Аллергические реакции хозяина, так характерные для гель-минтозов, также могут иногда создать впечатление антагонистических взаимоотношений сочленов симбиоценоза. В процессе пара-зитирования гельминтов в организме хозяина происходит накопление продуктов секреции и экскреции гельминтов, а также ауто-антигенов за счет распада тканей [78, ПО, 198, 301].

В силу этого развивается аллергическая реакция, которая может стать причиной избавления хозяина от находящихся в нем паразитов.

Взаимовыгодные мутуалистические взаимоотношения сочленов симбиоценоза наблюдаются в тех случаях, когда какие-либо из его компонентов синтезируют соединения, необходимые как им самим, так и хозяину. Классическим примером в этом отношении являются бактерии, синтезирующие ряд витаминов. По-видимому, этим объясняется, что нередко паразитические простейшие и черви существуют в кишечнике хозяина лишь при наличии в нем определенных видов бактерий. Так, индюшата заражаются гисто-монадами лишь при наличии в их кишечнике Streptococcus fae-calis или Escherichia intermedia. Однако гораздо чаще синерги-ческие взаимоотношения, приводящие к множественным поражениям хозяина, сочетанным инвазиям и инфекциям, зависят от других факторов. Как отмечалось выше, паразитические организмы значительно изменяют обменные процессы хозяина, извлекая ряд аминокислот, особенно незаменимых, а также жизненно важных микроэлементов и витаминов. У хозяина, пораженного паразитами, недостаток витаминов Bi, Bi2, С, А и каратиноидов приводит к снижению защитных свойств организма. Параллельно с уменьшением общего белка в органах пораженных животных идет снижение уровня сульфгидрильных групп в сыворотке крови и тканях органов хозяина. В. Н. Сисмеев [252] считает, что в этом проявляется неспецифическая защитная реакция организма, так как известно, что SH-группа способна связывать токсические продукты.

Блокада сульфгидрильных групп одновременно влечет за собой нарушение активности тиоловых ферментов, обеспечивающих, в частности, белковообразующую и гликогенобразующую, антитоксическую и другие функции печени.

Поскольку SH-группы имеют большое значение в иммунобиологических реакциях организма, то блокада их токсическими веществами одного из паразитов, усугубленная дефицитом витаминов, микроэлементов и

незаменимых аминокислот, снижает защитные свойства против других паразитов.
При всех гельминтозах, когда проводились соответствующие исследования, констатировано падение уровня АТФ в тканях всех

органов. Это приводит к нарушению энергетического и пластического обмена, уменьшению синтетических процессов в тканях, с чем также связано снижение иммунобиологических свойств.
Есть основания полагать также, что токсические продукты паразитов и продукты распада тел погибших сочленов симбиоценоза могут изменять пространственные конфигурации белков, бел-коволипидов, белковоуглеводов, металлопротеидных структур хозяина и других сочленов ценоза. В результате этого могут измениться их специфические признаки и произойдет потеря первичной антигенности. Одновременно возникнут новые антигенные свойства. Все это не может не отразиться на иммунобиологических защитных реакциях организма хозяина.
По-видимому, именно снижением иммунобиологических свойств хозяина под действием одного из паразитов следует объяснить часто встречающиеся сочетания карликового цепня с лямблиями, более легкое и более интенсивное заражение токсоплазмозом подопытных животных, инвазированных трихинеллами, случаи большей восприимчивости к инфекционным болезням и более тяжелого течения инфекционной болезни (бактериальной и вирусной этиологии) у людей, пораженных гельминтозами.
Итак, паразиты (простейшие и гельминты), изменяя биохимические процессы в организме, приводят к снижению иммунных свойств хозяина и способствуют развитию смешанных инфекций и инвазий.
Важным следствием совместного обитания в симбиоценозе может быть фенотипическое изменение вирулентных свойств сочленов ценоза. На это впервые обратил внимание Г. В. Кондин-ский с соавт. [125]. Они обнаружили такие изменения у бактерий брюшного тифа при пассировании их через организм описторхисов и считают их следствием воздействия метаболитов трематоды.
Следует отметить, что биохимические изменения, обнаруженные в организме хозяина при протозоозах и гельминтозах, хотя и вызывают нарушения в его метаболизме и часто влекут за собой развитие патологического процесса, все же обычно не настолько серьезны, чтобы быть причиной гибели хозяина. Иногда они направлены против конкурентов симбиоценоза, но во многих случаях симбионты разных видов уживаются, что свидетельствует об адаптации друг к другу сочленов симбиотической системы с облигатным хозяином.

# Глава 5
# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МИКРОПАРАЗИТОЦЕНОЗА

Как частный случай биогеноза паразитоценоз развивается по общим молекулярно-генетическим законам эволюции живой материи. Однако в основе паразитоценоза лежит уникальное, но широко распространенное биологическое явление — паразитизм, и это определяет особенности молекулярно-генетических механизмов адаптации и эволюции сочленов паразитоценоза. Эти механизмы очень различны и для большинства паразитов недостаточно изучены. Предлагаемый обзор касается в основном эукарио-тов. Из него исключены эктопаразиты, в частности кровососущие членистоногие, у которых эволюция к паразитизму шла особым путем, и основное внимание уделено паразитам, для которых организм хозяина является первичной средой обитания на одной из стадий цикла развития. Своеобразие этой среды — пространственная и временная ограниченность, стабильность строения, химического состава, физико-химических параметров, способность к ответным защитным реакциям — определяет своеобразие молекулярных механизмов конкуренции, сожительства или сотрудничества, которые имели место между сочленами паразитоценоза в процессе его становления и развития.

## 5.1. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПАРАЗИТА С ХОЗЯИНОМ

Переход к эндопаразитизму требует решения нескольких трудных общебиологических проблем. Прежде всего встает вопрос обеспечения энергетических потребностей паразита в среде с пониженным окислительно-восстановительным потенциалом и непостоянным содержанием кислорода (в кишечнике, желчных путях, тканях хозяина). По существу это задача термодинамики: биологически доступная энергия соединений, потребляемых в качестве энергетического материала, зависит от $pO_2$ среды. В аэробных условиях жирные кислоты и углеводы служат источником биологических макроэргических связей, в анаэробных условиях только углеводы сохраняют часть своей энергетической ценности. При переводе энергетического обмена на анаэробные пути не только понижается коэффициент эффективности обмена, но и возникает проблема удаления отбросов — конечных продуктов брожений:

чем ниже среднее окислительное число конечного продукта, тем эффективней обмен, но тем хуже растворимость конечного продукта в воде.
Биохимические механизмы конкуренции за кислород и адаптации к более или менее полному анаэробиозу в принципе одинаковы у свободноживущих и паразитических организмов, но более резко выражены у последних. По возможности снижаются энергетические затраты на подвижность и обмен. Изменяются концентрации и свойства внеклеточных и внутриклеточных переносчиков кислорода и цитохромной системы, что выражается в повышении сродства к кислороду и появлении независимого типа дыхания [447]. Возникают дублирующие пути аэробных и анаэробных ферментации, на которые частично или полностью

переключается энергетический обмен паразита [258, 323, 447]. С эволюционной точки зрения это означает возврат к филогенетически более древним путям обмена. Данное явление описано у многих одноклеточных и многоклеточных паразитов, оно может сопровождаться потерей некоторых путей обмена (например, цикла Кребса) на отдельных стадиях жизненного цикла паразита или появлением дополнительных цепочек ферментативных реакций (например, путь синтеза разветвленных Cs-кислот с дополнительным фосфорилированием на уровне фумаратредуктазной реакции или при дисмутации малата).

Во всех случаях переход к анаэробному энергетическому обмену сопровождается повышенным потреблением углеводов, как правило, за счет хозяина. В анаэробных условиях церкарии Schistosoma mansoni быстро гибнут из-за истощения своих энергетических запасов, но могут временно переносить анаэробиоз, находясь в организме хозяина — улитки Australorbis glabratus. Когда паразиты располагают неистощимым запасом глюкозы (например, кровепаразиты — трипаносомы или филярии), они могут удовлетворять энергетические потребности за счет гликолиза несмотря на то, что живут в среде, богатой кислородом, и содержат в митохондриях полноценную цепочку переноса электронов (их митохондрии сформируются и станут функционально активными в организме насекомого-переносчика). Что касается реокис-ления NADH, необходимого для поддержания интенсивного гликолиза, то кровепаразиты выработали у себя специфические реакции, как, например, глицерофосфатный цикл у трипаносом: диоксиацетонфосфат окисляется в глицерин-3-Р за счет окисления NADH, после чего происходит обратное превращение глице-рин-3-Р в диоксиацетонфосфат с участием кислорода.

Вторая биохимическая проблема, которая возникает при переходе к паразитизму,— это обеспечение строительным материалом, в том числе незаменимыми компонентами, интенсивный биосинтез, связанный с быстрым ростом и размножением паразитов или высокой активностью их репродуктивной системы (яйцекладкой у гельминтов). Известны потребности паразитов в аминокислотах, отдельных пептидах, витаминах и кофакторах роста, в минераль-



ных элементах [132, 144, 230]. Особый интерес представляет возникновение у паразитов специфических путей обмена, которые можно рассматривать как биологическую адаптацию к экономному расходованию строительных материалов и кофакторов, а также к смягчению конкуренции с хозяином, что важно для выживания и стабилизации системы паразит — хозяин. Примером могут служить пути реиспользования (salvage-synthesis) пуринов и пиримидинов, играющих большую роль в нуклеотидном обмене у паразитических полуанаэробных простейших. Вместо синтеза de novo и деградации (например, пуринов в мочевую кислоту и мочевину) у паразитов возникли более экономные пути реиспользования биохимических полуфабрикатов. При этом паразиты потеряли ряд этапов биосинтеза и распада и приобрели новые ферментативные системы, не обычные для хозяев. Примером служит обмен пуриновых и пиримидиновых оснований у Tritrichomo-nus foetus — паразитического жгутикового простейшего с анаэробным обменом, подтверждающий отсутствие у него митохондрий и наличие активных гидрогенозом [357, 366, 414]. Показана неспособность Tritrichomonas foetus синтезировать пурины и пи-римидины из более простых предшественников (глицина, форми-ата) ввиду отсутствия дигидрофолатредуктазы и других необходимых энзимов. Паразит поглощает извне аденин, гипоксантан и инозин, превращая их в инозинмонофосфат, и тимидин, который фосфорилируется специфической фосфотрансферазой. Ключевую роль играет гипоксантингуанинксантинфосфорибозилтрансфераз-ная активность, осуществляемая, возможно, несколькими ферментами. Такая необычная система обеспечивает экономный обмен пуриновых оснований. Подобные пути обмена, с некоторыми изменениями, найдены у Trichomonas vaginalis, Plasmodium berghei, P. lophurae, разных видов Babesia, Schistosoma mansoni, у половозрелых Mesocestoides tetrathyridia и др. В то же время синтез de novo пуриновых рибонуклеотидов сохранился у Angiostrongy-ius cantonenis, Metastrongylus aprei и др. Следовательно, можно только с большой осторожностью говорить об общих закономерностях биохимической адаптации обменов в системе паразит — хозяин: в зависимости от вида паразита адаптация более или менее выражена.

Биосинтетические процессы зависят от биоэнергетического обеспечения. Это четко проявляется при внутриклеточном паразитизме, когда масса паразита сопоставима с массой клетки-хозяина. Рассмотрим особенности нуклеотидного обмена в процессе шизогонии малярийного плазмодия [440, 462]. При развитии от стадии кольца до стадии зрелого шизонта содержание ДНК и РНК у Plasmodium lophurae возрастает почти в 4 раза, для чего требуется 8,7-10~16 моль пурина. Из этого количества в эритроците содержится не более 23 %. Следовательно, основная масса пуринов, необходимых плазмодию, должна производиться за счет интенсификации биосинтеза в эритроците (как сказано выше, паразит лишен способности синтезировать пурины). Эритроцит



справляется с этой дополнительной нагрузкой и удерживает внутриклеточную концентрацию АТФ на постоянном уровне на протяжении почти всего цикла развития паразита. Но на стадии зрелого шизонта, когда паразит достигает крупных размеров, биосинтетические системы эритроцита не выдерживают нагрузки и значительно снижается содержание АТФ. Наступают необратимые структурные и функциональные повреждения эритроцита. На примере интеграции нуклеотидного обмена плазмодия и клетки-хозяина хорошо видно, что пути «реиспользования» (salvage-pathways) пуринов не только биоэнергетически выгодны паразиту, но и приводят к разрушению клетки-хозяина в нужный момент.

Механизмы интеграции и конкуренции между паразитом и хозяином проявляются не только на уровне организма или клетки, но и на уровне метаболических путей и биологически активных молекул. Интересные примеры адаптивных биохимических изменений у паразитов можно привести из области белкового питания и протеолитических ферментов [302].

Следует отметить, что биохимическая адаптация к паразитизму проявляется в изменении свойств гомологических ферментов, в потере звеньев обмена или приобретении новых путей (например, синтез de novo тетрагидрофолевой кислоты у плазмодиев). В исключительных случаях наиболее далеко зашедшего облигатно-го внутриклеточного паразитизма паразит может использовать для своих нужд готовые фрагменты макромолекул, готовые пути обмена и субклеточные структурные системы хозяина (при паразитировании вирусов).

Преодоление структурных барьеров (биологических мембран) и защитных механизмов хозяина — третья биохимическая проблема, возникающая при переходе к паразитизму. У многих гельминтов известны биохимические системы защиты от протеолитических ферментов хозяина (например у кишечных и тканевых паразитов) и механизмы преодоления слизистых и кожных покровов (у личинок анкилостомид и других гельминтов). Описаны специфические ингибиторы и ферменты (гиалуронидаза), проявляющие свою активность на отдельных стадиях развития гельминтов. Но, вероятно, наиболее ярко выражены примеры адаптации к преодолению биологических мембран у паразитических простейших.

На апикальном конце мерозоитов Plasmodium falciparum имеются специфические молекулярные структуры, способные распознавать сиалогликопротеиновые рецепторы на поверхности эритроцитов и прочно связываться с ними в момент, предшествующий инвагинации мембраны и проникновению плазмодия в эритроцит с образованием паразитофорной вакуоли. Имеются экспериментальные доказательства того, что мерозоиты распознают гликофо-рины А и В, которые входят в состав рецепторов на поверхности мембраны эритроцитов [370]. Подобный биохимический механизм обеспечивает прикрепление Entamoeba histolytica к эпителиальным клеткам кишечника при помощи олигосахаридного pent

цептора [410, 411]. Пектингликопротеиновое взаимодействие обеспечивает распознавание и внедрение в клетки трипомастигот Trypanosoma cruzi [365].

Особый интерес представляет взаимодействие паразитов, одноклеточных и многоклеточных, с фагоцитами, нейтрофилами, эозинофилами и макрофагами. Описаны распознавание паразита и прикрепление к нему фагоцитов, выделение последними щелочных белков с токсическими свойствами или ферментативной активностью (пероксидаза). При этом центральную роль, видимо, играет «взрывная» активация обмена фагоцита, который поглощает значительные количества кислорода, превращая его в токсичный супероксидный анион, который, в свою очередь, превращается в перекись водорода. Взаимодействуя с H2O2, супероксидный анион (Ог~) дает гидроксильный радикал (ОН*) и активированный кислород (Ог')- Так образуется ряд токсических соединений, оказывающих губительное действие на паразита [382].

Несомненный интерес представляют молекулярно-генетические механизмы, выработанные паразитами для противодействия иммунному ответу хозяина. Примером могут служить трипаносомы, особенно вид T. brucei, который наиболее хорошо изучен в этом отношении.

После заражения хозяина метациклическими формами паразита, попавшими в кровь с секретом слюнной железы мухи це-це, болезнь развивается волнообразна с чередованием нарастания паразитемий и ремиссий. При этом у кровяных форм трипаносом происходят антигенные вариации: размножившаяся в крови популяция паразита подавляется другими антигенными свойствами. Особо следует отметить своеобразие биохимических механизмов в паразитоценозе: в молекуле гликопротеина, покрывающего сплошным слоем кутикулу паразита, изменяется каждый раз чередование аминокислот. Последовательные изменения первичной структуры пептидной части одной молекулы размером 60 тыс. дальтон определяют взаимоотношения хозяина и паразита и выживаемость последнего. Предположительно возможны сотни вариаьтов структуры гликопротеиновой молекулы [412, 445].

Антигенные вариации, подобные вариациям, описанным у трипаносом, найдены у Plasmodium knowlesi [325], двух видов Babesia [340, 425], у личинок Trichinella spiralis.

## 5.2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАБИЛИЗАЦИИ МИКРОПАРАЗИТОЦЕНОЗА

Приведенные выше примеры биохимических адаптации к паразитизму являются отдельным, частным случаем молекулярных взаимоотношений в природном паразитоценозе, в котором взаимодействуют популяции паразитов, их промежуточных и дефинитивных хозяев. Между популяциями имеются сложные отношения (от конкуренции до сотрудничества) и связующие трофические



цепи. Взаимодействующие популяции генетически неоднородны, прошли длительный отбор, что определило стабилизацию микро-паразитоценоза и дальнейшую эволюцию. Приведем отдельные примеры. Малярия прошла длительную эволюцию от малярии обезьян к малярии человека. Путем молекулярных мутаций и отбора произошла дивергенция видов малярийных возбудителей, адаптированных к разным хозяевам, и в каждом случае были закреплены те особенности, которые наиболее благоприятны для стабилизации паразитоценотических систем. То, что малярия — древнейшая болезнь, доказывают значительные различия в первичном строении ДНК у разных видов возбудителей: мг % Г+Ц у Plasmodium knowlesi — 37,2, P. berghei — 24, P. vinckei — 24, P. lophurae — 20, P. gallinaceum—18, P. falciparum — 37,2, по одним данным, и 19 — по другим [340]. Анализ изозимного спектра ряда ферментов P. falciparum показал

относительно небольшую степень дивергенции внутри вида в разных частях ареала тропической малярии.
У возбудителя отобраны и закреплены те варианты, которые обеспечивают высокую заражаемость хозяина и переносчика и обладают достаточно низкой патогенностью, чтобы не приводить к быстрой гибели хозяина. На примере Plasmodium yoelii показано, что вирулентность возбудителей малярии обусловлена генетически и зависит от мутаций в геноме, а на примере P. berghei — что заражаемость комаров при кормлении на больных мышах зависит от процента повторов в ДНК плазмодия [320].
В зависимости от группы крови и поверхностных факторов эритроцитов человек более или менее восприимчив к трехдневной и тропической малярии: при Eu(a~") Finland и Eu(a~) England понижена восприимчивость к P. falciparum, группа Fy(a~b~) невосприимчива к P. vivax. Интересен случай с Даффи-отрицатель-ным фенотипом, который широко распространен среди коренных жителей Западной Африки. Показано, что детерминант в Даффи-положительных эритроцитах связан с восприимчивостью к трехдневной малярии, но сам по себе не является рецептором для мерозоитов P. vivax, поскольку при обработке хемотрипсином Даффи-положительные эритроциты становятся невосприимчивыми, а при обработке трипсином или нейраминидазой восприимчивыми. Эритроцит — единственная клетка, в которой не находит экспрессии ген высокополиморфной системы HLA, но ряд генов, выраженных в эритроците, высокополиморфны и прошли селективный отбор под прессом малярии. Точечная мутация в бета-цепи гемоглобина (HbS) изменяет его растворимость и функциональные свойства: при снижении парциального давления кислорода инвазированные эритроциты AS деформируются, принимая серповидную форму, и уничтожаются ретикулоэндотелиальными клетками. Если бы тропическая малярия была распространена во всем мире, мы бы, вероятно, считали, что HbS является нормальным гемоглобином человека, а НЬА — мутантом, предрасполагающим к заболеванию малярией.
8 — 5-99
13
Мутация локуса на Х-хромосоме приводит к дефициту глюко-зо-бР-дегидрогеназы (Г6РДГ). При ГбРДГ-дефиците резистент-ность к тропической малярии проявляется не у гомозиготов dh~/dh~, а у гетерозиготов dh+/dh~, у которых половина популяции эритроцитов имеет нормальную активность Г6РДГ, половина— дефицит фермента. Это объясняется тем, что возбудитель, последовательно попадая в нормальный и дефицитный эритроциты, погибает прежде, чем успевает выработать собственную Г6РДГ.
Защитное значение при тропической малярии, вероятно, имеют и мутации в двух кластерах генов, кодирующих глобин (разные формы талассемии). Значение гемоглобинов HbC, HbLepore и других еще слабо изучено.
Молекулярные механизмы адаптации комаров к выполнению роли переносчиков малярии не изучены, но и здесь, несомненно, происходил отбор видов и рас.
В целом тропическая малярия является примером молекуляр-но-генетических механизмов адаптации у трех гетерогенных популяций (возбудителя, хозяина и переносчика) в стабилизации природного паразитоценоза. Большое значение для стабилизации очага болезни имеет «дремлющая» форма преэритроцитарной стадии возбудителя трехдневной малярии в гепатоцитах. В последнее время появились два дополнительных мощных фактора отбора: широкое применение инсектицидов и противомалярийных препаратов. Они вызвали адаптивные генетические мутации у переносчиков и возбудителей тропической малярии [340]. Развитие резистентности у возбудителя может быть вызвано мутацией одного гена (в случае резистентности к пиримитамину) или нарастать за счет нескольких мутаций в разных локусах генома (в случае резистентности к хлорохину).
К молекулярным формам взаимоотношений сочленов микро-паразитоценоза относятся также интеграция обменов паразита и хозяина и конкуренция между паразитами за общего хозяина. Многие паразиты, как гельминты, так и простейшие, не синтезируют холестерин de novo и используют холестерин, синтезированный в тканях хозяина, для выработки необходимых им активных соединений и сложных липидов. Другим примером интеграции обменов может служить обмен углеводов у кровепаразитов: получая глюкозу от хозяина, они возвращают конечные продукты гликолиза — пируват, малат, ацетат — тканям хозяина, где происходит их расщепление до $CO_2$ и $H_2O$. Конкуренция паразитов за хозяина может проявляться в виде борьбы за питательные вещества или факторы роста (например, между гельминтами кишечника), в виде подавления при помощи токсических продуктов, выделяемых паразитом, внедрившимся в хозяина, других паразитов (своего или другого вида), которые пытаются инвази-ровать того же хозяина. Такой механизм найден у паразитоидных насекомых, например у Nemeritis и Horogenes, личинки которых развиваются в гусеницах Ephestia [318]. Этот механизм играет
114
несомненную роль в регуляции численности сочленов и в конечном счете в стабилизации микропаразитоценоза.
Интересным и пока малоизученным механизмом стабилизации паразитоценоза является регуляция экспрессии во времени генетической информации, необходимой на последовательных этапах жизненного цикла паразитов. Как показало подробное изучение смен путей обмена у гельминтов (Ascaris lumbricoides) и простейших (T. cruzi), возможность быстрого переключения их при переходе паразитов из одной среды в другую (из дефинитивного хозяина в промежуточный или от хозяина во внешнюю среду и обратно) обеспечивается уникальным механизмом регуляции экспрессии информации генома. Ферменты, пути

обмена и целые ор-ганеллы (например, митохондрии), которые потребуются в новой среде, синтезируются на предшествующей стадии жизненного цикла, но приобретают функциональную активность только тогда, когда образуется недостающий ключевой энзим, биосинтез которого индуцируется в момент перехода из одной среды в другую. В геноме паразитов не только записана информация, необходимая для всех этапов цикла развития, но имеются также программа последовательной экспрессии этой информации и триггерные механизмы запуска нужных метаболических путей [258, 447].

## 5.3. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ГЕНОМА У ПАРАЗИТОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МИКРОПАРАЗИТОЦЕНОЗА

Сложность строения генома зависит от положения организма в эволюционном ряду; строение различно у про- и эукариотов. Эволюция генома и хранимой в нем информации является одним из основных механизмов биологической эволюции ' в целом, и в частности эволюции микроиаразитоценоза. В процессе эволюции усложнялись и уточнялись механизмы регуляции синтеза белков. Появились механизмы, определяющие дифференциацию тканей. При этом ядра с содержащейся в них генетической информацией не теряют своей мультипотенции, но находятся под влиянием регуляторов и проявляют лишь часть своих потенциальных возможностей. Сохранение мультипотенции ядрами дифференцированных клеток можно доказать, перенося эти ядра в энуклеиро-ванную яйцеклетку.

Возрастающую роль регуляторных систем в филогенетическом ряду предположительно связывают с возрастающим числом повторностей копий фрагментов генома: 104—106 повторностей у вирусов, 106—107 — у бактерий, 108—10й—у кишечнополостных, 109—1012 — у позвоночных. О медленных темпах эволюции генома можно судить по темпам эволюции отдельных белков у позвоночных: гистоны — 500 млн. лет, цитохром С—20, гемоглобин— 5,8, фибринопептиды— 1,1 млн. лет.

Переход к паразитизму и становление микропаразитоценоза наложили свой отпечаток на строение и функциональную актив-

8*



ность генома сочленов. Выше мы рассматривали прямую зависимость между числом повторов в геноме плазмодия и его способностью развиваться в переносчике. Интересно также наличие у бактерий эффективного механизма обмена немитохондриальным генетическим материалом в виде плазмид. Это кольцевые молекулы ДНК с молекулярной массой от 0,3 до 300-106 дальтон. Они играют роль носителей информации, дополняющей информацию генома, и способны к самостоятельной репликации и переносу из клетки в клетку. Высокой мобильностью обладают не только плазмиды, но и гены плазмид — транспозоны. Ent-плазми-ды кодируют синтез двух классов эндоксинов, Kab-плазмиды — синтез факторов, облегчающих прикрепление к слизистой хозяина и проникновение в ткань, R-плазмиды — синтез ферментов, разрушающих антибиотики и химиотерапевтические соединения. Получены данные о возможности передачи плазмид от бактерш к паразитическим простейшим (E. histolytica).

В геноме эукариот содержится необходимая информация дл5 синтеза всех клеточных органелл (рибосом, лизосом, аппарата Гольджи, эндоплазматического ретикулума), кроме митохондрий. Для биосинтеза митохондрий необходимо взаимодействие двух генетических систем: генома ядер и генома митохондрий. Причем в митохондриальном геноме обнаружены нарушения универсальности триплетного кода (триплет ТГА кодирует триптофан). Строение ДНК митохондрий изучено у некоторых одноклеточных: у Tetrahymena и Paramecium митохондриальная ДНК имеет линейную структуру, в кинетопласте Leishmania tarentolae, Trypa-nosoma brucei и Crithidia sp. митохондриальная ДНК состоит из многочисленных — до 20 тыс.— миниколец и десятков максико-лец, сцепленных между собой (общая молекулярная масса 1010 дальтон). Биологическая роль миниколец неизвестна, максиколь-ца несут генетическую информацию. Рестрикционный анализ ДНК миниколец использован для определения степени родства штаммов гемофлагелят, а эксперименты с культурами кровяных форм T. brucei показали роль максиколец в биогенезе системы транспорта электронов в митохондриях, которые появляются у проци-клических трипомастигот и приобретают функциональную активность в кишечнике переносчика [258, 323]. Изучение ядерной ДНК T. brucei показало, что последовательные варианты иммуно-генного кутикулярного гликопротеида возникают в результате экспрессии различных генов. Предполагается наличие у паразита чувствительного к иммунному ответу хозяина механизма запуска экспрессии многочисленных генов, кодирующих варианты гликопротеида [318].

## 5.4. ЭВОЛЮЦИЯ ПУТЕЙ ОБМЕНА И ПРОБЛЕМА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МИКРОПАРАЗИТОЦЕНОЗА

Эволюция среды, организмов и генетической информации в их геноме — три взаимосвязанных аспекта эволюции биосферы. Возникновение паразитоценоза — не случайность в биологической



эволюции, возникшая в результате проб и ошибок, а закономерное явление, подготовленное предшествовавшим развитием биосферы. Отсюда массовость явления паразитизма, общность его основных закономерностей, стабильность отношений между сочленами микропаразитоценоза.

Можно предложить следующую схему становления паразитоценоза. Древнейшие пути анаэробного обмена гетеротрофов были закреплены в геноме. Эволюция от анаэробных путей обмена к аэробным прошла через фазу факультативного аэробиоза, и у бактерий, грибов, в геноме простейших и низших беспозвоночных была закреплена информация, необходимая для существования как в анаэробных, богатых органикой, так и

в аэробных, бедных органикой, условиях. Появилась возможность перехода из одной среды в другую на отдельных стадиях жизненного цикла, возник прообраз будущих циклов развития паразитов.
Темпы эволюции животных различны. Когда жизнь вышла на сушу и пути аэробного обмена стали преобладающими, рядом с облигатными аэробами, утратившими генетическую информацию о более древних путях обмена, оказались бактерии, грибы, простейшие, низшие беспозвоночные, сохранившие в геноме более или менее полную информацию о древнем анаэробном обмене и жизненных циклах с чередованием сред обитания. Для них переход к паразитизму, по крайней мере на одной из стадий жизненного цикла, был естественным путем развития, поскольку они обладали необходимой пластичностью путей обмена. Возник микро-паразитоценоз.
Эволюция микропаразитоценоза шла по пути взаимной адаптации сочленов и включала морфологическую, биохимическую и молекулярно-генетическую адаптацию. Она выражалась как в упрощениях (потере или деградации органов чувств, пищеварения, нервной системы, отдельных путей обмена), так и в усложнениях (развитии половых органов, способов размножения), возникновении новых биохимических звеньев, чередовании путей обмена на последовательных стадиях развития, появлении моле-кулярно-генетических механизмов преодоления защитных систем хозяина).
У метазоа — сочленов микропаразитоценоза — произошла деградация на уровне организма, но это вряд ли имело место на уровне клетки и ее органелл: решались сложные проблемы биохимической адаптации. У протозоа можно скорее ожидать дифференциации и специализации в связи с молекулярно-генетиче-ской адаптацией к паразитизму и изменением функций мембран и субклеточных органелл.
Закономерно возникший и сложившийся микропаразитоценоз обладает свойствами многокомпонентной и саморегулирующейся системы с высокой устойчивостью к внешним воздействиям. Молекулярная биология, сравнительная биохимия и генетика — компоненты учения об эпидемиологии паразитарных болезней и микропаразитоценозе.
Гл ав а б
ЗНАЧЕНИЕ ПАРАЗИТОЦЕНОЛОГИИ
ДЛЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
6.1. ПРОБЛЕМА САМОРЕГУЛЯЦИИ
В МЕДИЦИНСКОЙ ПАРАЗИТОЦЕНОЛОГИИ
Системные свойства биологических популяций проявляются при их взаимодействии с другими популяциями и внешней средой. Наиболее показательны процессы адаптации биологических популяций в биоценозах. Биоценоз выступает как высокосинхронизиро-ванная урегулированная система, где каждое изменение в одной популяции вызывает строго определенное ответное изменение в другой. Эта закономерность особенно четко проявляется в парази-тоценозах, в качестве сочленов которых выступают патогенные микроорганизмы. Вызываемые ими эпидемический, эпизоотический и эпифитический процессы характеризуются выраженной фазно-стью течения [31]. В основе подобных синхронизированных изменений в экопаразитарных системах лежит взаимодействие гено- и фенотипически неоднородных популяций паразита и хозяина, являющееся движущей силой их развития [31].
В ходе эпидемического процесса уровень и характер неоднородности популяций закономерно меняется [31]. На примере различных инфекций продемонстрированы последовательные изменения степени вирулентности, токсигенности, колициногенности, ан-тигенности и других свойств микробных популяций. В межэпидемический период преобладают мало- и невирулентные штаммы, в период эпидемического распространения — высоковирулентные.
Проведенный нами анализ изменений уровня неоднородности популяций показал, что в период относительного соответствия среде (фазы эпидемического распространения и резервации) гетерогенность популяций снижена, а в периоды изменения этого соответствия (переход от фазы эпидемического распространения к фазе резервации и обратно) — повышена.
Результаты исследований А. П. Ходырева [289] показывают, что в переходный период от фазы резервации к фазе эпидемического распространения от носителей выделяются возбудители, не однородные по антигенной структуре.
О повышении неоднородности популяции при формировании эпидемического штамма может свидетельствовать более высокая высеваемость НАГ-вибрионов перед вспышкой холеры [156]. Популяции холерных вибрионов находятся в состоянии повышенной неоднородности и в период формирования резервационных штаммов (действия иммунологического пресса). На этом этапе также

наблюдается повышенная высеваемость НАГ-вибрионов [31]. Подобные изменения происходят и в инфекционном процессе. В иммунном организме возрастает количество О-форм и НАГ-вибрионов [156]. Таким образом, можно предположить, что НАГ-вибрионы представляют собой мало- и невирулентные формы возбудителя холеры, которые наряду с L-формами необходимы для сохранения возбудителя в межэпидемический период и становления эпидемического и резервационного штаммов, когда выражен иммунитет к главным антигенным вариантам.
При вирусных инфекциях (грипп) о повышении неоднородности в период становления эпидемического штамма свидетельствует циркуляция различных антигенных вариантов возбудителя. Некоторые из них содержат антигены, которые соответствуют будущему эпидемическому штамму [29, 30].

В начале фазы эпидемического распространения гетерогенность популяции снижена. Прослеживается тенденция к преобладанию ведущих антигенных вариантов высоковирулентного возбудителя [229]. Стафилококковые эпидемии в стационарах вызываются строго определенными для данного коллектива фаговара-ми возбудителя [442].

Таким образом, в ходе эпидемического процесса наблюдается фазовое изменение состояния популяции микроорганизмов. Повышение уровня неоднородности необходимо популяции для более полного соответствия среде.

Снижение неоднородности связано с установлением относительного соответствия. Какие же процессы лежат в основе изменения неоднородности популяции?

Популяции микроорганизмов находятся в сфере действия определенных факторов среды и проявляют тенденцию к соответствию этим факторам. Изменение состояния популяции происходит как за счет процессов гибели особей, не соответствующих среде, т. е. отбора, так и за счет узнавания определенных факторов среды и реакции на них, т. е. индукции и репрессии. Рассмотрением этих двух взаимосвязанных механизмов и ограничивалась классическая микробиология. Интегративный подход позволяет выделить в популяции микроорганизмов особую группу адаптационных процессов, определяющихся чувствительностью самой популяции к ее состоянию в целом, а следовательно, и к степени благоприятности для нее условий среды.

Системно-структурный анализ популяций микроорганизмов позволяет рассмотреть адаптационные перестройки на разных структурных уровнях организации поляризации. При этом становится возможным по-новому оценить значение уже известных факторов, изменяющих структуру популяции (индукторы, репрес-соры и отбор), и выявить ранее не известные механизмы адаптации.

На популяционном и субпопуляционном уровнях давление отбора благоприятствует одним особям и препятствует жизнедеятельности других, проявляя тенденцию к снижению неоднороднос-



ти популяции. Однако если происходит увеличение численности и плотности популяции, возникает возможность возрастания неоднородности за счет интенсификации мутаций и генетического обмена, что связано с увеличением числа репликативных циклов и благоприятных генетических контактов. Возрастание неоднородности, в свою очередь, еще более усиливает популяционную изменчивость в результате накопления мутаторных штаммов и других специфических по метаболизму ДНК вариантов бактерий.

Генерация гетерогенности при уменьшении численности и плотности популяции происходит на иных структурных уровнях ее организации. Проявляется лишь тенденция к ослаблению действия отбора на тех носителей информации, численность которых снижена (теорема Фишера).

Взаимодействие популяции и факторов внешней среды не заканчивается процессами дифференциального выживания и гибели особей. У клонов, сохранивших жизнеспособность, происходит коренное изменение фундаментальных процессов жизнедеятельности в зависимости от степени соответствия среде. Клоны возбудителя, находящиеся в состоянии дифференциального выживания, проявляют тенденцию к донорству своего генетического материала, например в процессах трансформации, дерепрессии конъюгативности их плазмид. Клоны с угнетением фундаментальных процессов жизнедеятельности (нарушение порядка репликации хромосомы, замедление размножения, дисбаланс метаболизма, появление продуктов деградации ДНК [391, 432, 461]) претерпевают различные изменения, начиная от повышения неспецифической устойчивости, мутабильности, чувствительности и экзогенной информации и кончая самоуничтожением в интересах популяции. За эти процессы ответственны такие молекулярные аппараты, как SOS-система, многокопийные плазмиды, способные осуществлять специфическое протекание многих направлений метаболизма ДНК [253].

Таким образом, механизмы адаптации, зависимые от активности фундаментальных процессов жизнедеятельности клонов, обеспечивают взаимодействие и взаимопереходы клонов на уровне субпопуляции.

Наконец, уточнение соответствия каждой клетки среде происходит за счет изменения активности настолько специализированных молекулярных аппаратов, что становится возможной прямая их регуляция конкретными внешними и внутренними факторами.

Следовательно, взаимодействие внешней среды и популяции характеризуется различной степенью специфичности, начиная от контроля жизнеспособности особей и кончая регуляцией активности специфичных молекулярных систем. Эти взаимодействия находят отражение на различных уровнях структурной организации интегративных механизмов, обеспечивающих адаптивное изменение клеток, клонов, субпопуляций и популяций в целом. Налаживаются вертикальные взаимосвязи отдельных уровней организа-

ции, предоставляющие популяции микроорганизмов необычайную пластичность.

Описанные структурные уровни организации в комплексе обеспечивают восприятие благоприятности среды в целом. Этот процесс исследовался нами в модельных экспериментах. Для воспроизводства «интегральных условий» использовались различные фазы роста культуры in vitro, минимальные и богатые питательные среды, различные фазы экспериментального кератоконъюнктиви-та, а также такие направленные воздействия, как угнетение синтеза ДНК и белка. Для оценки влияния этих факторов на состояние популяции применялись данные о сохранении, перераспределении и внесении информации. Определялось

действие этих процессов на изменение такого интегрального показателя популяции, как вирулентность.
Сохранение информации (выживаемость) изучалось в опытах с блокаторами синтеза ДНК и белка, а также на разных фазах роста культуры. Обнаружено, что у некоторых энтеропатогенных кишечных палочек (серовар 0124) замедление размножения, вызванное воздействием хлорамфеникола (сочетанный блок синтеза ДНК и белка) и переходом культуры в стационарную фазу роста, приводит к повышению УФ-выживаемости.
Внесение информации (мутабильность) изучалось в экспериментальной модели инфекционного процесса с помощью керато-конъюнктивальной пробы Шереня (возбудитель — кишечная палочка серовара 0124). В конце второй недели инфекционного процесса наблюдалось повышение изменчивости возбудителя, регистрируемое по возросшему выделению мутантов, устойчивых к антибиотикам (рифампицину). Увеличение изменчивости давало материал для процессов селекции, и на третьей неделе выявлялось изменение антигенной структуры возбудителя, обнаруживались неагглютинирующиеся формы.
Снижение благоприятности среды способствует, вероятно, и активации генетического обмена в популяциях микроорганизмов. В пользу этого свидетельствует вероятная индукция SOS-системы при переходе периодической бактериальной культуры к стационарной фазе роста — увеличение индукции профага (собственные данные), изменение содержания гесА-протеина [432]. Эта система задействована в гомологичной и интегративной рекомбинациях. Увеличение копийности некоторых плазмид при замедлении размножения бактерий [135] может способствовать их вовлечению в генетический обмен.
Таким образом, изменение состояния популяции микроорганизмов ведет к преобразованию всех сторон жизни популяции через посредство механизмов интеграции: внесения, перераспределения, сохранения и реализации информации. Тем самым формируется неоднородность популяции, которую следует назвать интегральной по ее источникам, параметрам и программным возможностям. Она же обеспечивает адаптацию популяции в пределах всего биоценоза в целом: взаимодействие популяции микроорганизмов с
120
121
внешней средой, другими сочленами биоценоза, в том числе микроорганизмами и бактериофагами. В биоценозе популяция микроорганизмов выступает как подсистема системы более высокого порядка.
Для изучения реализации интегральной неоднородности в конкретных условиях паразитоценоза проводилось исследование вирулентности бактериальной культуры в ее различных состояниях. Было установлено усиление вирулентности в фазу перехода к стационарному росту (фаза отрицательного ускорения) и в раннем периоде стационарного роста. Это можно связать с различными интегративными механизмами, но главным образом — с увеличивающими внесение информации, т. е. повышающими мутабиль-ность и специфическую изменчивость периодической бактериальной культуры при ухудшении условий ее существования.
В основе изменения вирулентности возбудителя в эпидемическом процессе также лежит реализация интегральной неоднородности популяции, в частности интенсивности спонтанного мутагенеза.
Ухудшение условий существования возбудителей приводит к повышению их устойчивости в микробных микстах. Так, при замедлении размножения бактерий увеличивается число копий ColEl-плазмид, активность которых возрастает при включении SOS-сигнала [391]. Показано, что при переходе эпидемического процесса от распространения к резервации увеличивается бакте-риопиногенность популяций микроорганизмов.
Уменьшение благоприятности среды через глубокую активацию SOS-сигнала способствует индукции бактериофагов. Это влияет одновременно и на саморегуляцию популяции бактериофагов и бактерий, которые теряют неприспособленные клоны.
Попадание популяции в неблагоприятные условия, сопровождающееся замедлением размножения и индукцией SOS-системы, вызывает повышение резистентности к различным факторам среды (УФ-свету, недостатку аминокислот и т. д.).
Усиление неблагоприятных условий среды, вызываемое одним фактором, приводит к перестройке отношения популяции ко всем другим факторам среды. Становятся понятными взаимообусловленность и взаимосинхронизированность всех процессов в парази-тоценозе. Изменение взаимосоответствия в одном участке биоценоза вызывает перераспределение всех его компонентов. Так, в межэпидемический период первичное изменение иммунитета населения (перемешивание, рождение неиммунных) или популяции микроорганизмов (истечение времени, необходимого для накопления потенциальных изменений) выводит систему в целом из состояния равновесия. Происходит формирование высоковирулентного штамма возбудителя, и активизируется эпидемический процесс. Появление иммунных лиц в цепи циркуляции возбудителя еще в разгаре эпидемии ведет к повышению его изменчивости. Популяция бактерий в фазе перехода к резервации оказывается более пластичной и более приспособленной к жизнедеятельности в4
122
микстах и внешней среде. Многие возбудители приобретают возможность сохраняться во внешней среде длительное время.
Конкретные механизмы адаптации популяции микроорганизмов в биоценозе зависят от глубины происходящих в нем изменений и специфики самого микроорганизма.
Более интенсивные изменения условий среды вызывают вовлечение фундаментальных процессов

интеграции. Давление иммунологического процесса обусловливает не только дифференциальное выживание, но и дифференциальную гибель особей. Это запускает системы, чувствительные к уменьшению численности и плотности популяции и к значительным изменениям фундаментальных процессов жизнедеятельности (активация SOS-системы, сопровождающаяся повышением восприимчивости к экзогенной ДНК и наклонностью к индукции фага, приводит либо к коренному изменению, либо к гибели бактериальных клеток). В то же время в период относительного соответствия среде коррекция состояния популяции может осуществляться за счет стабилизирующего отбора, индукции и репрессии без вовлечения в процесс ин-тегративных систем.

Подтверждением сказанному может служить изменение у эн-теропатогенных эшерихий в стационарную фазу роста метаболизма ДНК. Число однонитевых разрывов ДНК увеличивалось и становилось индивидуальным у изученных сероваров. Это можно связать с изменением течения фундаментальных процессов метаболизма ДНК, когда более специфичные системы уже не справляются с регуляцией или с переходом бактерий под влиянием механизмов интеграции в неблагоприятных условиях среды на новые своеобразные пути метаболизма ДНК.

Всякому воздействию, снижающему неоднородность популяции, противопоставляется противоположно направленное действие. Если отбор по механизму отрицательной обратной связи вызывает снижение неоднородности популяции, то чувствительные системы по механизму положительной обратной связи обусловливают возрастание неоднородности. В качестве примера можно привести индукцию SOS-системы и образование в неблагоприятных условиях среды эндогенных мутагенов или индукцию колицина, который, становясь новым селектирующим фактором, стимулирует приобретение всеми членами популяции Col-плазмид, многие из которых обладают мутагенными свойствами.

Противодействие факторам, снижающим неоднородность популяции, обусловливает поддержание популяционного гомеостаза. Сбалансированные генные комплексы, которые, однако, не в состоянии обеспечить приспособленность популяции, удаляются из сферы действия отбора в составе особей, дефектных по различным частям этого комплекса (R- и L-формы некоторых бактерий), внехромосомных элементов и т. д. Поэтому достигаемая в начале фазы резервации внешняя однородность по сути есть потенциальная неоднородность в плане будущих популяционных изменений. Интегральная неоднородность популяции никогда не исчезает. Она



лишь меняет форму своего существования, представляясь в различное время процессами сохранения, реализации, внесения и перераспределения информации.

Молекулярно-генетические механизмы управления поведением популяции в условиях биоценоза неодинаковы у разных видов живых существ. Более того, есть основание считать их одним из естественных критериев вида, имеющим эволюционные основы.

Специфика различных видов микроорганизмов проявляется во взаимодействии характерных условий среды со своеобразными ин-тегративными механизмами. Это находит отражение в особенностях вызываемого этими видами эпидемического процесса, определяемых временем накопления потенциальных изменений для формирования эпидемического штамма при сохранении возбудителя в неизменяемой (в том числе и внешней) среде, количеством пассажей, требуемых для становления высоковирулентного варианта возбудителя, и т. д.

Участие различных уровней интегративных механизмов в адаптации микробных популяций в условиях биоценоза зависит от способа организации генома данного вида микроорганизмов и степени вариабельности условий среды, к которым он адаптирован.

Процессы управления, зависимые от численности и плотности популяции, наиболее распространены у вирусов. На них основан эффект интерференции, обеспечивающий на определенном этапе переход некоторых вирусов в персистентное состояние, необходимое для их сохранения в межэпидемический период. К этой же группе интегративных механизмов относится распространенный среди прокариот способ адаптации популяций за счет неоднородности по метаболизму ДНК. В пределах даже одного серовара эшерихий существуют штаммы, различающиеся по состоянию репарации, частоте SR-диссоциации, УФ-выживаемости, числу од-нонитевых разрывов ДНК. Среди шигелл Зонне выделяют три биовара, не одинаковые по частоте SR-перехода. В природных популяциях бактерий обнаружены мутаторные штаммы [381]. Увеличение численности популяции при ослаблении стабилизирующего отбора предрасполагает к накоплению мутаторных штаммов и минорных по метаболизму ДНК вариантов бактерий. Они создают дополнительную изменчивость, необходимую для дальнейшей адаптации. Преобладание различных по метаболизму ДНК штаммов в разные временные периоды может обусловить специфику эпидемической конституции лет. Последнее было продемонстрировано на различных биоварах шигеллы Зонне.

Процессы управления, зависимые от состояния фундаментальных процессов жизнедеятельности отдельных клонов, имеют важное значение в жизнедеятельности популяций прокариот вообще, патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в частности.

Более низкая устойчивость большинства патогенных микроорганизмов по сравнению с условно-патогенными (например, Esche-richia coli 0,124, Shigella, sonnei, Salmonella typhi, Streptococcus pneumoniae, Hemophilias influenzae в сравнении с E. coli K12) к

блокирующим репликацию воздействиям (например, Уф-свету) может быть объяснена более выраженным у первых сигнальным значением нарушения репликации, необходимым для запуска различных интегративных процессов. Следует отметить, что у патогенных микроорганизмов наиболее распространен специфический тип изменчивости, например антигенные вариации сальмонелл и боррелий [353, 437], SR-диссоциация, конверсия токси-генности и др., зависимые от плазмид и фагов. В то же время большинство условно-патогенных микроорганизмов обладают молекулярными аппаратами, повышающими неспецифическую изменчивость при нарушении репликации и замедлении размножения. Так, например, E. coli и Pseudomonas aeruginosa имеют мутагенную репарацию ДНК, связанную с геном recA и плазмидами. Распространение грамотрицательной флоры в качестве возбудителей госпитальной инфекции связано с существованием у них особых систем, повышающих неоднородность популяции при ухудшении условий среды. Широкое и не всегда адекватное применение антибиотиков на этом фоне лишь способствует селекции высоковирулентных вариантов.

Механизмы управления, регулирующие активность специализированных молекулярных систем клеток, по-видимому, имеют наибольшее значение у эукариотов, что связано с особой организацией их генома. Можно предположить, что именно эти механизмы обеспечивают высокоупорядоченную изменчивость антигенных характеристик возбудителей, относящихся к кровяным инфекциям (трипаносомы, плазмодии малярии) [337, 437].

Концепция саморегуляции паразитарных систем позволяет по-новому рассматривать проблемы химиотерапии и профилактики инфекционных болезней.

Механизмы интеграции у большинства микроорганизмов обладают колоссальным запасом энергии, обеспечивающей возможность адаптивного сдвига при внешних воздействиях на популяцию, выходящих за пределы «привычных». Этим и объясняются трудности в ряде случаев лечебных и профилактических мероприятий. Прямое воздействие на интегративные механизмы, применяемое в комплексе с непосредственным влиянием на популяцию, должно открыть новые возможности в борьбе с инфекционными болезнями.

Известно, что антибиотики оказывают действие на бактерии через изменение фундаментальных процессов жизнедеятельности (синтеза ДНК, РНК, белка, проницаемости мембран и т. д.). Но именно к нарушению этих процессов чувствительны особые системы, повышающие изменчивость бактериальных клонов (например, SOS-система). Замедление размножения бактерий под действием бактериостатических антибиотиков вызывает амплификацию многокопийных плазмид, в том числе увеличивающих выживаемость и мутабильность бактерий. Разработка способов воздействия на эти интегративные системы — важная задача молекулярной фармакологии.



Борьбу с инфекционными болезнями и их профилактику целесообразно проводить дифференцированно, в зависимости от фазы инфекционного и эпидемического процессов. При этом небходи-мо учитывать уровень и характер неоднородности популяции, интенсивность процессов изменчивости и задействованность конкретных механизмов интеграции в изменении состояния популяции. В этом плане существенно, что изменения интегрального состояния популяции микроорганизмов опережают колебания иммунитета населения и уровня заболеваемости.

Профилактика инфекционных болезней должна ориентироваться не только на конкретные свойства популяции возбудител} за определенный цикл эпидемий, но и на весь диапазон его изменений, характеризуемый интегральной неоднородностью популяции.

Воздействие на весь диапазон изменения свойств возбудителя и механизмы, управляющие этими изменениями, есть путь ликвидации многих инфекционных болезней.

## 6.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАРАЗИТОЦЕНОЛОГИИ

Как известно, в своих работах Е. Н. Павловский долгое время рассматривал паразитоценоз в его узком смысле, т. е. как совокупность всех животных и бактериальных организмов (паразитов, мутуалистов, комменсалов), населяющих единичную особь хозяина и находящихся в определенных взаимоотношениях между собой и с организмом хозяина [213, 216]. Наиболее важными проявлениями взаимоотношений, возникающих в паразитоценозе, исследователь считал те изменения в численности и вирулентности взаимодействующих видов паразитов, которые могут отразиться на реакции организма инфицированного хозяина. Призывая изучать паразитоценозы комплексно, с участием не только паразитолога, но и представителей смежных наук, Е. Н. Павловский в этот период не упоминал эпидемиологов, так как концепция паразитоценозов в первые 30 лет ее становления находилась вне сферы интересов эпидемиологии.

Впервые в одной из своих работ, опубликованной в 1965 г., Е. Н. Павловский указывает, что теорию паразитоценозов следует применять не только в клинике для уточнения диагноза и причин индивидуального течения болезни, но и при паразитолого-экологическом исследовании путей циркуляции возбудителей болезни в ее очаге, т. е. в донорах, переносчиках и в реципиентах [217]. В этом толковании задач изучения паразитоценозов уже можно было предполагать определенную роль эпидемиологов, хотя конкретные эпидемиологические задачи оставались неочерченными. Не удивительно, что долгое время едва ли не единственным типом эпидемиологических исследований, посвященных пара-зитоценозам, были работы по интерпретации некоторых экспериментальных данных и клинических наблюдений о характере отно-

шений между компонентами паразитоценоза. Следует отметить, что эпидемиологический анализ в большинстве случаев вносил серьезные поправки в выводы экспериментаторов и клиницистов, склонных переоценивать значение антагонистических или синер-гических отношений между видами, формирующими паразитоценоз.

Е. Н. Павловский (а вслед за ним и многие другие) неоднократно цитировал данные В. Г. Гнездилова [73] о частоте соче-ганных находок различных видов гельминтов, простейших и гельминтов, бактерий и простейших у обследованного населения. Глубокий критический анализ этих сведений, проведенный П. М. Лернер и В. Р. Леменевым [143], показал методическое несовершенство наблюдений В. Г. Гнездилова и спорный характер сделанных им выводов. Выяснилось [80, 143], что наблюдавшиеся факты получают более приемлемое объяснение с позиций особенностей механизма передачи паразитов, чем с позиций межвидовых взаимоотношений между ними. Аналогичному анализу подвергались и некоторые другие исследования, сходные по методике и замыслу с исследованиями В. Г. Гнездилова [80]. Заключение эпидемиологов по этим исследованиям [80] оказалось в большинстве случаев совпадающим с выводами П. М. Лернер и В. Р. Леменева [1. с].

Роль эпидемиологов в изучении паразитоценозов стала вырисовываться более явственно в последние 10 лет, после того как А. П. Маркевич [165, 167], развивая общую концепцию паразитизма, предложил определение новой дисциплине общепаразито-логического уровня — паразитоценологии. Ученый определил ее как науку об объективных закономерностях существования эко-паразитарных систем, а также популяций свободных стадий паразитов и других симбионтов, входящих в состав конкретного биогеоценоза или биосферы в целом (см. раздел 2.1). В этом виде объектом паразитоценологии становятся все системы, компонентами которых являются паразиты, в том числе популяци-онные паразитарные системы и, следовательно, очаги инфекций и инвазий [277]. А так как эпизоотология и в определенной части эпидемиология являются разделом биоценологии, можно с уверенностью выдвигать проблему эпидемиологических аспектов паразитоценологии. Очевидно, что для эпидемиолога важно не столько то, как функционирует отдельный единичный паразитоценоз (сфера интересов патолога, инфекциониста), сколько те закономерности становления и распространения паразитоценозов в человеческих популяциях, благодаря которым возникает, существует и эволюционирует система паразитоценозов на популяцион-ном уровне. И хотя каждый отдельный паразитоценоз воссоздается в организме данного индивида каждый раз заново, все же в данной популяции хозяев могут возникнуть только определенные паразитоценозы, компоненты которых присутствуют в данном геобиоценозе. Очевидно, что паразитоценоз, включающий Тгура-nosoma gambiense, не может возникнуть вне Африки, а паразито-


ценоз, включающий Schistosoma japonicunv—вне пределов Дальнего Востока.

Следовательно, основной задачей эпидемиолога является изучение процесса возникновения, динамики и податливости оздоровительным мероприятиям всей совокупности характерных для данного человеческого коллектива паразитоценозов как одной из популяционных систем 1.

Имея в виду эпидемиологическую триаду, попытаемся сформулировать основные логические допущения (постулаты), которые признавали (или подразумевали) в своих теоретических ис-следоьаниях эпидемиологи-паразитоценологи.

Постулат 1. Человек — обладатель паразитоценоза — может функционировать как источник инвазии по-иному, чем человек с моноинвазией:

1.1. Более активно, вследствие
1.1.1. Увеличения численности данного возбудителя на выходе из организма хозяина
1.1.2. Удлинения периода заразовыделения
1.1.3. Скрытого характера заразовыделения
1.1.4. Выделения возбудителя другим, более эффективным путем
1.1.5. Усиления инвазивности возбудителя
1.1.6. Усиления (или ослабления) вирулентных свойств возбудителя
1.2. Менее активно, вследствие
1.2.1. Уменьшения численности возбудителя на выходе из организма
1.2.2. Укорочения периода заразовыделения
1.2.3. Выделения возбудителя другим, менее эффективным путем
1.2.4. Уменьшения инвазивности возбудителя
1.2.5. Ослабления (или усиления) вирулентных свойств возбудителя
1.3. Не функционировать вовсе, вследствие
1.3.1. Стерилизации обладателя паразитоценоза как источника инвазий
1.3.2. Выделения возбудителя необычным — неэффективным — путем
1.3.3. Потери возбудителем инвазионных свойств

Как результат этого первая фаза механизма передачи может оказаться активизированной, подавленной или выключенной. Внешним проявлением таких изменений в функционировании источника инвазии могут быть изменения в интенсивности передачи (лоймопотенциале), в заболеваемости или частоте паразито-носительства.

Постулат 2. Компоненты паразитоценоза могут передаваться от хозяина-донора к хозяину-реципиенту не только по отдельности, но и в сочетаниях. Как результат этого вторая фаза механизма передачи будет функционировать более эффективно, внешним проявлением этого должна быть интенсификация передачи компонентов паразитоценоза, способных к сочетанной передаче.

Постулат 3. Формирование паразитоценоза в восприимчивом хозяине-реципиенте происходит в основном в результате одиночных и разновременных актов различными видами паразитов.

В тех случаях, когда несколько компонентов паразитоценоза проникают организм хозяина с помощью одного и того же фактора передачи, т. е. одновременно и в сочетанном виде, скорость и частота формирования паразитоценозо! должны быть существенно большими, чем при разновременном проникновени* каждого компонента паразитоценоза по отдельности.

Не только для целей критического анализа уже полученные данных, но и для более плодотворных поисков в будущем пс проблеме эпидемиологических аспектов паразитоценологии край-

1 Эпидемиологические аспекты паразитоценологии рассматриваются нами основном на примере зоопаразитов (простейших и гельминтов).

Рис. 3. Личинка T. spiralis в мышцах белой мыши на 60-е сутки инвазии:
/ — инкапсулированный и реактивно измененный участок саркоплазмы с мышечными ядрами; 2 — толстый коллагеновый слой капсулы; 3 — тонкий наружный слой капсулы с сосудами. Окраска гематоксилин-эозином. Х140

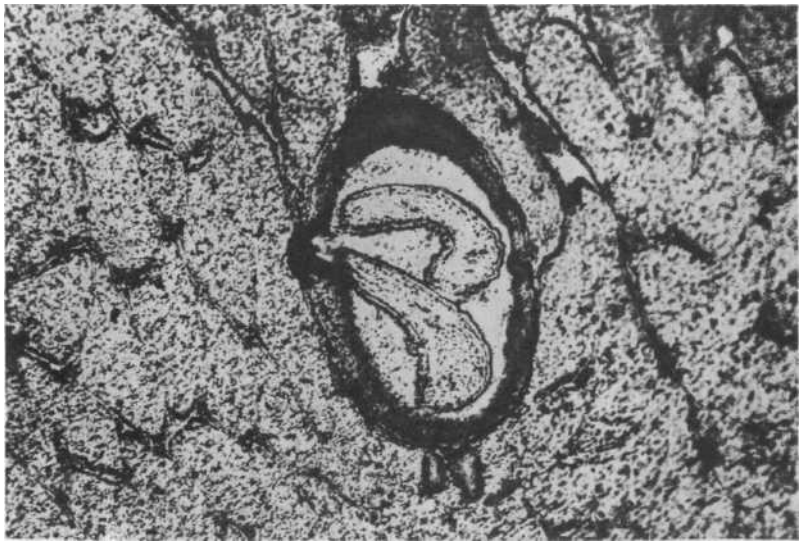


Рис. 4. Личинка T. spiralis в мышцах белой мыши через 12 месяцев инвазии. В коллагеновом слое капсулы отмечается высокая активность АТФазы. Окраска по Падикула и Герман. Х140

Рис. 5. Участок реактивно измененной и инкапсулированной саркоплазмы (инвазия личинками T. spiralis на 120-е сутки):
1 — скопление гипертрофированной гладкой и зернистой эндоплазматической сети в сарко-плазме^ 2 — свободные рибосомы пластинчатых комплексов; 3 — митохондрии, несколько набухшие и увеличенные в размере; 4 — участок с изрезанной поверхностью. X25 400

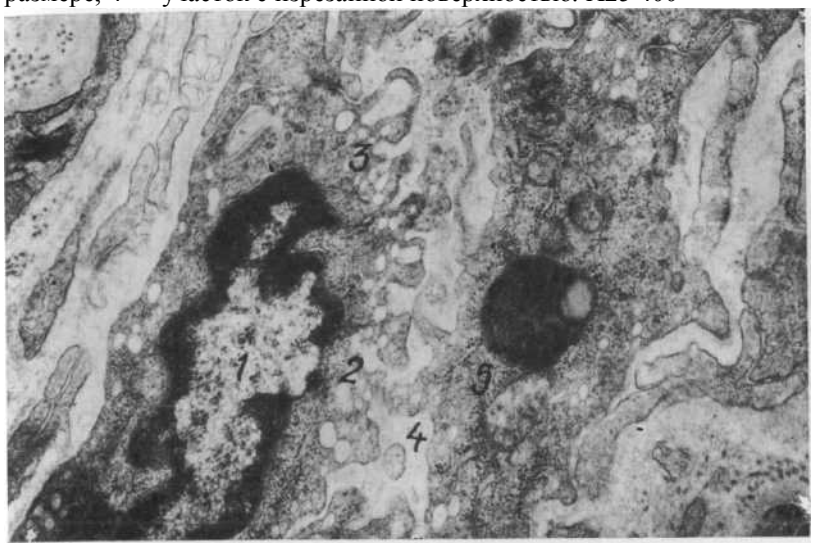
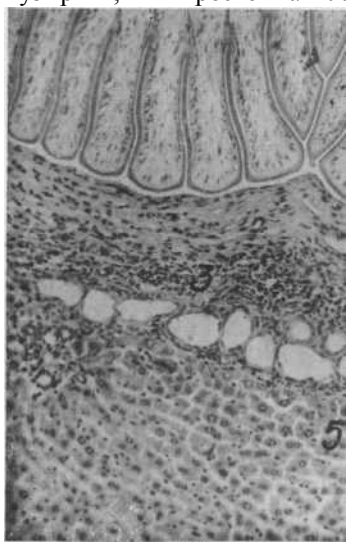



Рис. 7. Кровеносный капилляр в наружном слое капсулы стробилоцерка печени белой крысы на 120-е сутки инвазии:
/ — ядерная мембрана; 2 — люминальная поверхность эндотелиальных клеток; 3 — пиноци-тозные пузырьки; 4 — просвет капилляра; 5 — лизосома. X24 200




■us**

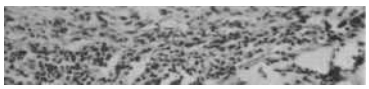


Рис. 6. Печень белой крысы с инкапсулированным стрэбилоцерком H. taeniaefor-mis на 120-е сутки инвазии: / — стробилоцерк; 2 — внутренний более зрелый соединительнотканный слой капсулы; 3 — наружный слой капсулы из наиболее рыхлой соединительной ткани; 4 — кровеносные сосуды; 6 — печень. Окраска гематоксилин-эозином. X70

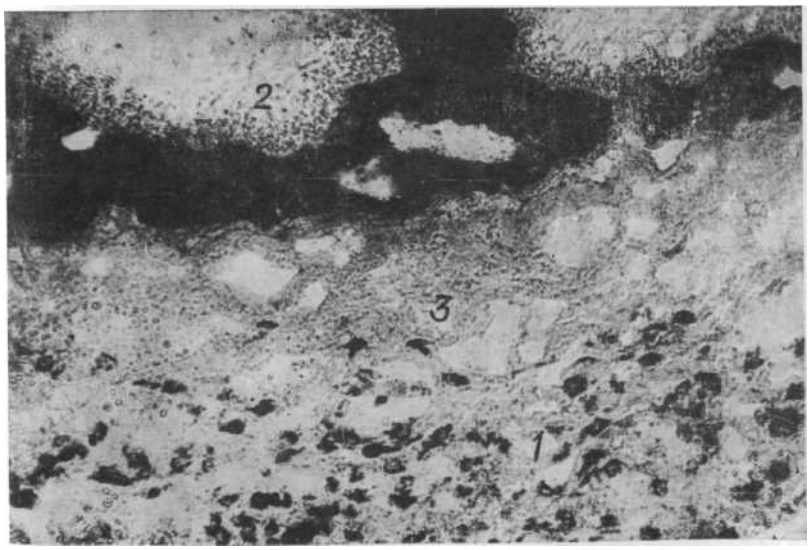



Рис. 8. Высокая активность щелочной фосфатазы в эндотелии капилляров (/) наружного слоя капсулы стробилоцерка печени белой крысы и в тегументе паразита {2) на 30-е сутки инвазии (5 —внутренний слой капсулы). XI40

Рис. 9. Фибробласт наружного слоя капсулы стробилоцерка печени белой крысы на 210-е сутки инвазии: / — лдерная мембрана с многочисленными впячиваниями; 2 — перинуклеарное пространство; 3 — зернистая эндоплазматическая сеть; 4 — митохондрии. Цитоплазма содержит свободные рибосомы. X31 000

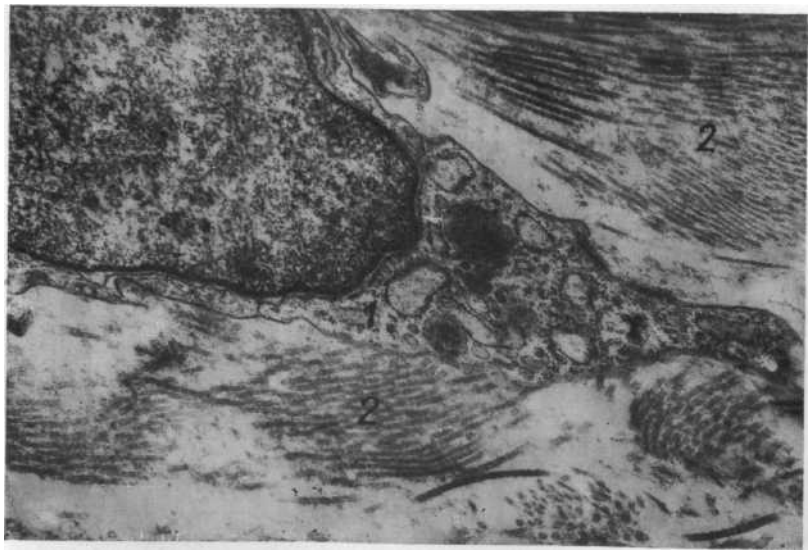



Рис. 10. Фибробласт внутреннего слоя капсулы стробилоцерка белой крысы на 210-е сутки инвазии. Вокруг ядра сохраняется сравнительно небольшой ободок цитоплазмы. Видны единичные расширенные канальцы зернистой эндоплазмати-ческой сети (/), свободные рибосомы, около фибробласта — пучки коллагеновых волокон (2). Х31 000

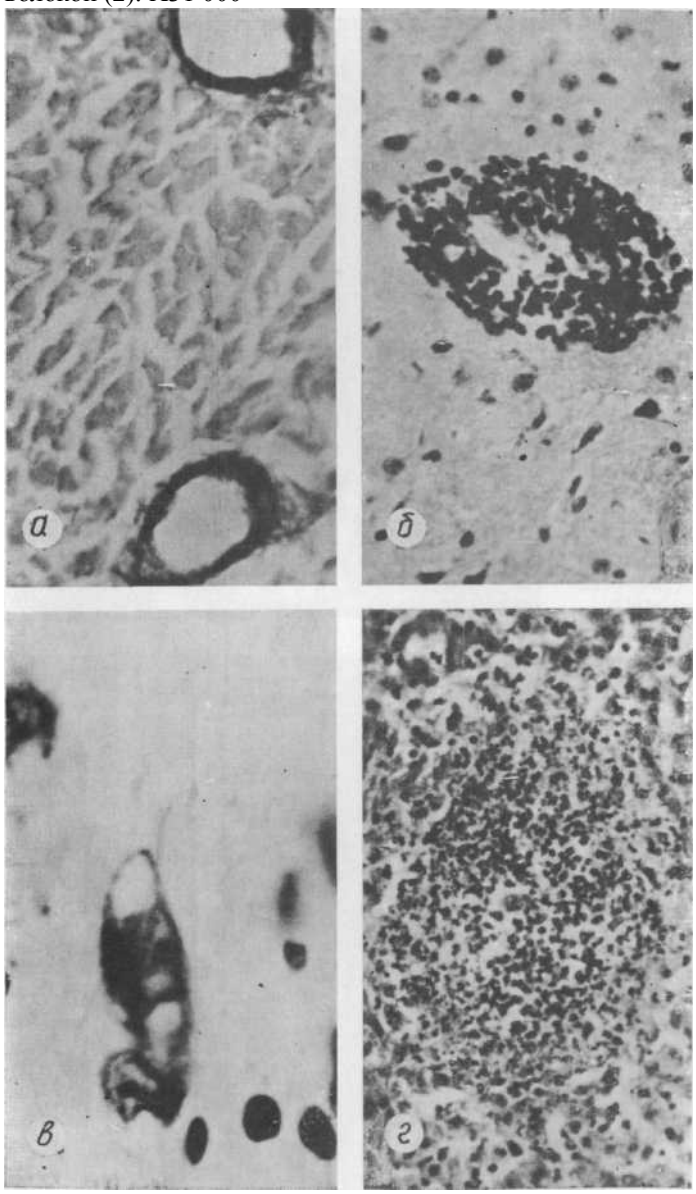



Рис. 17. Интенсивное накопление перйодат-реактивного материала в стенках крупных сосудов печени (а). ШИК-реакция, Х120; лимфоплазмоцитарная инфильтрация стенок и периваскулярных пространств артерии головного мозга (б). Окраска гематоксилин-эозином, Х300; вакуолизация цитоплазмы, гиперхромия и

деформация ядра, гиперхромия эксцентрично расположенного ядрышка нервной клетки коры головного мозга (в). Окраска по Нисслю, Х900; поли-морфноклеточная ту-ляремийная гранулема в дольке печени (г). Окраска гемато-ксилин-эозином, Х120; тяжелое дистрофическое ожирение печени, бактериальные эмбо-лы в синусоидах (д). Окраска гематоксилин-эозином, Х800

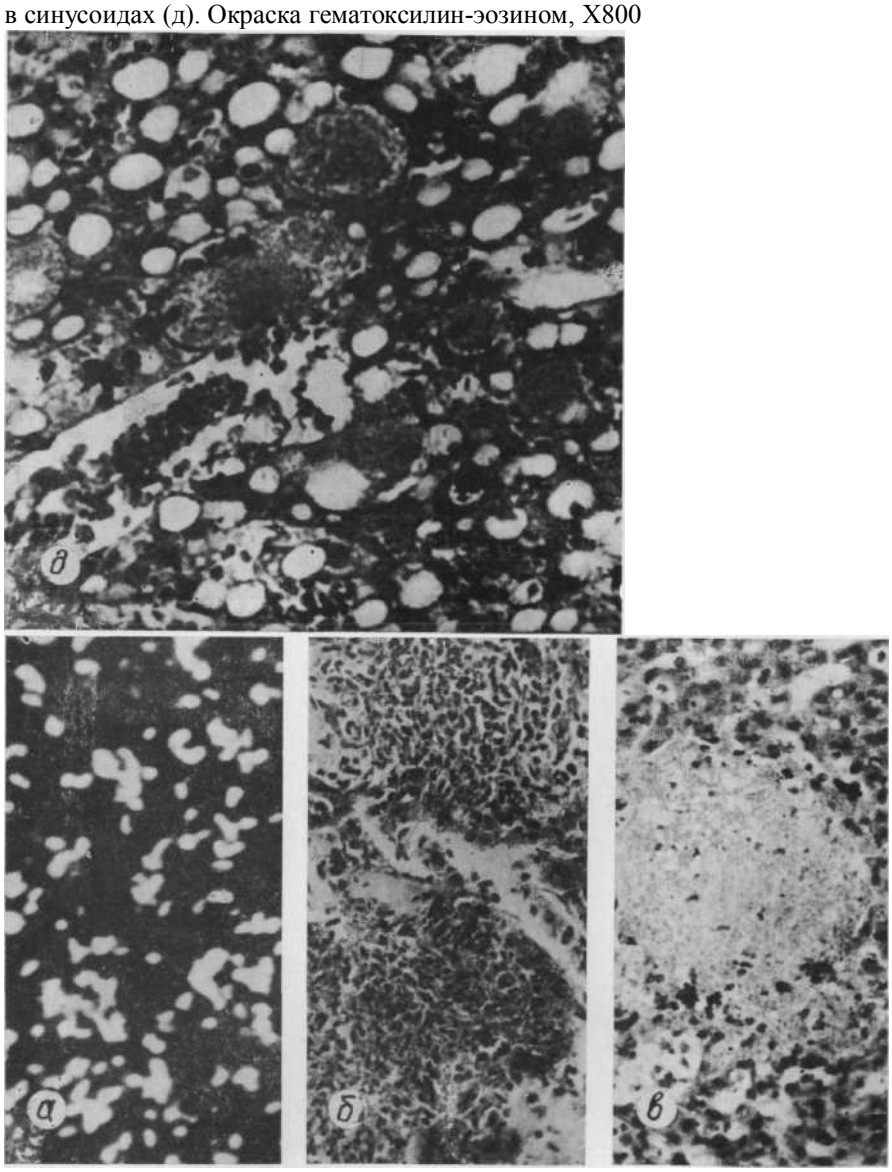



Рис. 18. Флюоресцирующие микробные клетки туляремиинoго возбудителя в мазке-отпечатке печени (а), метод флюоресцирующих антител; преимущественно эпителиоидноклеточные гранулемы (листериомы) в печени лемминга (б), окраска гематоксилин-эозином, Х160; некроз листериомы в печени лемминга (в), окраска гематоксилин-эозином, Х160

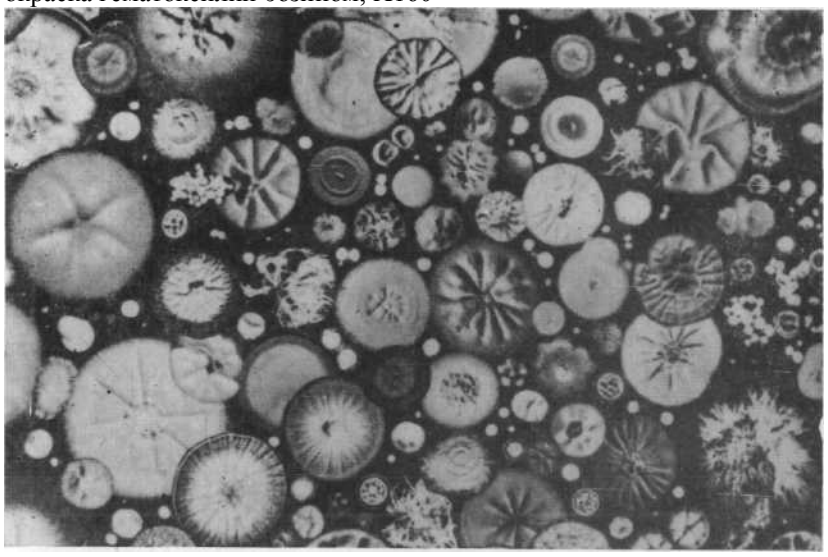


Рис. 19. «Смешанная грибковая культура». Фотомонтаж из более чем 100 снимков культур различных грибков — возбудителей поверхностных и глубоких микозов

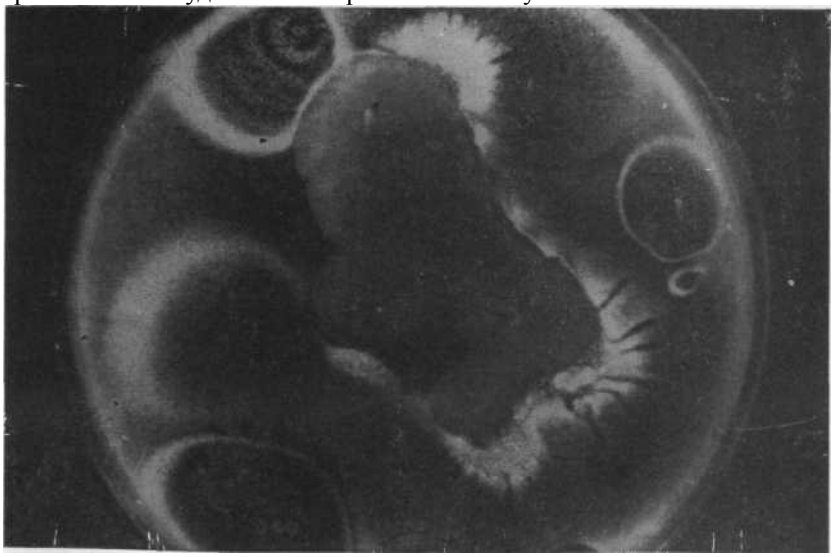


Рис. 20. Смешанная грибково-бактериальная культура (микст-микоценоз) из бронхиального сектора: по периферии — Aspergillus fumigatus, бактерии в Центре — явления антагонизма отсутствуют

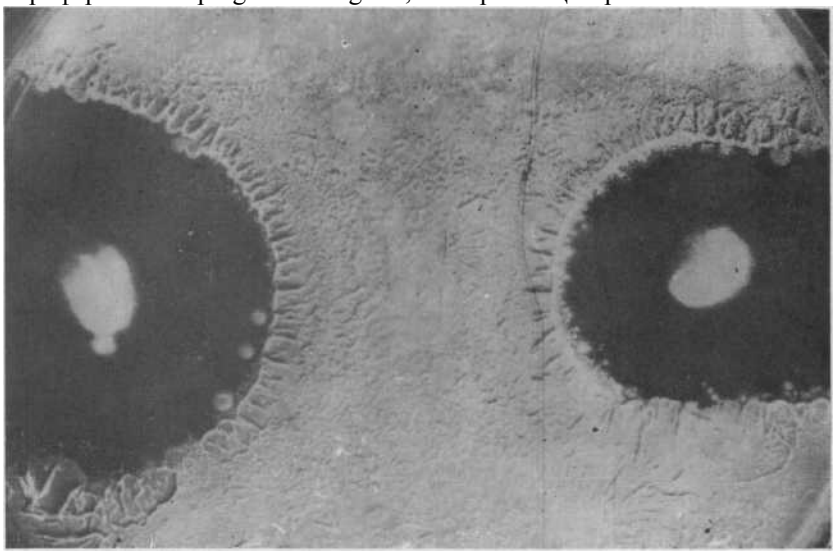


Рис. 21. Антагонистическое действие грибка Trichophyton rubrum на Bacillus subtilis (микст-микоценоз). Вокруг двух грибковых колоний — зоны задержки роста бактерий. Но через одну неделю после посева прекратился рост Tr. rubrum

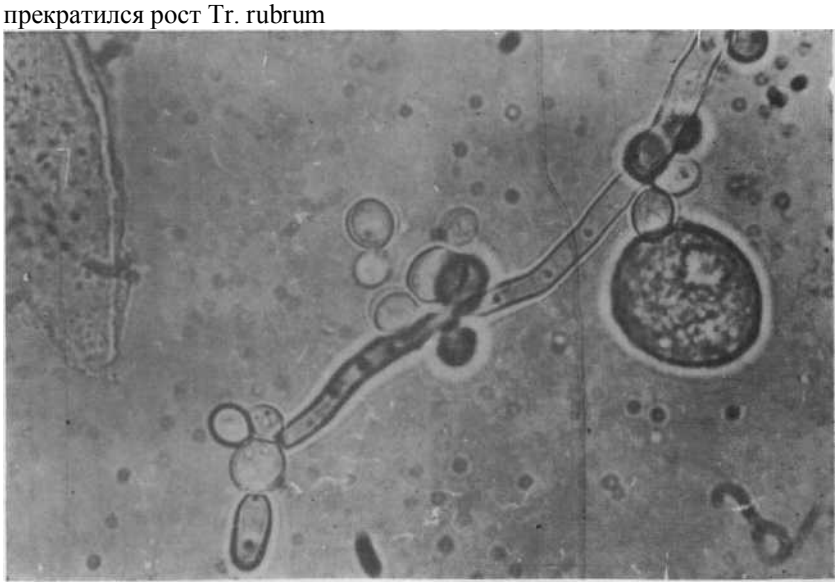


Рис. 22. Грибково-протозойная инфекция: псевдомицелий с дрожжевыми клетка ми Candida albicans и крупная клетка Trichomonas vaginalis. Нативный препа рат из вагинального соскоба, X2 800

не важно четко представлять себе пути и методы доказательств указанных постулатов. Ни один из трех постулатов не может до настоящего времени считаться строго доказанным, хотя и по весьма различным причинам.

6.2.1. Человек — обладатель паразитоценоза — как источник инвазии

Получение строгих экспериментальных или эпидемиологических доказательств первого постулата — дело крайне сложное. Возможно, поэтому мы не смогли найти в литературе бесспорных материалов, подтверждающих этот постулат в целом или в его конкретных частностях.

1.1. Установлено [322], что при экспериментальном заражении неиммунных лиц спорозоитами двух видов малярийных паразитов — P. vivax и P. falciparum — одновременно, вначале развивается преимущественно P. falciparum. Что касается R. vivax, то он появляется либо с запозданием, либо на очень короткий срок, причем его численность явно подавлена высокой численностью P. falciparum. Угнетающее действие P. falciparum на размножение P. vivax в начальный период сочетанной инвазии не мешает наступлению поздних (через 6—9 мес) проявлений P. vivax. Можно предполагать, что P. falciparum сокращает период заразности P. vivax (постулат 1 вариант 1.2.2.) и тем самым обеспечивает себе большие возможности на распространение. Разумеется, в естественных условиях такое действие P. falciparum может оказать лишь в высоко эндемичных очагах малярии (например, в Африке), где возможно сколько-нибудь частое одновременное заражение двумя видами малярийного паразита с помощью одного или двух зараженных комаров и, следовательно, имеется высокая вероятность сообитания двух видов паразита с первых дней инфекции. Можно допустить, что именно поэтому в Африке резко преобладает тропическая малярия и что по этой причине европейцы оттуда нередко завозят трехдневную малярию, проявляющуюся лишь после длительной инкубации. С этим же согласуется и тот факт, что в другом высоко эндемичном мировом очаге малярии — Новой Гвинее — P. falciparum и P. vivax сосуществует без видимого взаимного угнетения, однако там распространена особая, очень агрессивная, так называемая западнотихооке-анская раса P. vivax, известная также под названием штамм Чес-сон. Имеются также указания на антагонизм между P. malariae и P. vivax, в свете которых можно было бы сходным образом интерпретировать результаты обследования уникального сочетан-ного очага трех- и четырехдневной малярии (при полном отсутствии P. falciparum) в джунглях Перу. Результаты этих обследований представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание необычно большая частота находок P. malariae по сравнению с P. vivax, которую можно было бы интерпретировать как вариант 1.2.2. взаимоотношений двух



паразитов, т. е. как подавление возбудителем четырехдневной малярии активности носителей P. vivax как источников инфекции, и благодаря этому активизации механизма передачи P. ma-lariae на первой фазе. Однако серологическое обследование жителей очага показало, что специфические антитела к P. vivax обнаруживались с такой же частотой, как и P. malariae, и что, следовательно, контакт жителей с P. vivax был нисколько не меньшим, чем с P. malariae. Другими словами, зараженные P. vivax лица являлись активными источниками инфекции, а большое расхождение в частоте микроскопических находок паразитов разных видов может найти иное объяснение, в частности с позиций неодинакового иммунитета, формирующегося у зараженных по отношению к P. vivax (быстрый и напряженный) и к P. malariae (медленный и слабый). Мы подробно остановились на этом примере, чтобы подчеркнуть насколько по-разному можно интерпретировать фактические материалы в зависимости от глубины и разносторонности изучения паразитоценотических отношений между коалирующими членами паразитоассоциации.

Таблица 1. Результаты паразитологического обследования на малярию жителей изолированного лесного поселка в Перу

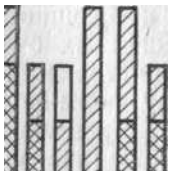
Анкилостомоз (моноинбазип - 7, попиинбазип -20)

| Обследование | Число обследованных | Положительные, . % | Частота | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | P.malariae | P.vivax | P.malariae+-\|-P.vivax |
| Первое (июнь 1973 г.) Второе (сентябрь 1973 г.) | 123 128 | 64,2 85,2 | 53,7 82,8 | 7,3 1,6 | 3,25 0,78 |

1.2. Примером варианта 1.1.1. паразитоценотических отношений могут послужить данные кафедры тропических болезней Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ), полученные при обследовании студентов-иностранцев на геогельминтозы. Высокий уровень пораженности гео-гельминтозами (60—94 %) обусловил большую частоту полиинвазий среди них.

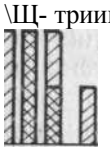
На рис. 15 представлено отдельно распределение выделителей яиц, инвазированных анкилостомой (36 чел.) и власоглавом (39 чел.) в отдельности и в сочетаниях. Инвазированные анкилостомой выделяли от 100 до 8000 яиц на грамм пробы, причем лица с моноинвазией (7 чел.) распределились примерно так же, как и с двойной (с аскаридой или власоглавом) или тройной инвазией. Создается впечатление, что инвазированный

анкилостомами больной функционирует как выделитель яиц (т. е. как источник инвазии) одинаково, независимо от состава паразитоценоза, образованного геогельминтами. Совершенно по-другому распределились
130
L I



Трихоцвфапез (моноиндазий -10, попииндазий. -29)
\П-моноинбазия

\Щ- трииндозия



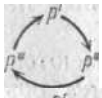
ю
юо
ююо
юооо
Число яиц г/ срекалый (логарисршчешш масштаб)
р
)
Рис. 15. Распределение 75 случаев моно- и полиинвазий геогельминтозами по интенсивности выделения яиц
39 чел., инвазированных власоглавом. Лица с полиинвазиями выделяли заметно больше яиц этого паразита, чем с моноинвазиями.
Объяснить этот феномен можно по-разному. Возможно, анкилостомы и аскариды каким-то образом активизировали яйцепро-Дукцию власоглавов; возможно, инвазия аскаридами и анкилостомами оказала настолько выраженное иммуносупрессивное действие на организм инвазированных ими лиц, что для власоглава возникли особо благоприятные условия жизнедеятельности вооб-Ще и яйцепродукции в частности. Наконец, нельзя исключить, что У лиц с полиинвазией приживается больше особей власоглавов, чем у лиц с моноинвазией, и они вследствие этого продуцируют суммарно большее количество яиц. Безотносительно к тому, какое объяснение верно, важен сам факт активизации процесса яйцевыделения одним гельминтом под влиянием других паразитов — компонентов паразитоценоза. Конечно, интенсификация
9*
131
яйцевыделения не равнозначна активизации инвазированного лица как источника инвазии, так как активность последнего определяется не только количеством выделяемого заразного начала, но также его свойствами на выходе из организма.
1.3. Демонстративным примером могут служить отношения описторха и брюшнотифозной палочки, складывающиеся у жителей в смешанных очагах описторхоза и брюшного тифа. Сожительство описторхов и бактерий брюшного тифа приводит к более частому формированию бактерионосительства [79, 178], видимо, за счет аттенуации вирулентных свойств брюшнотифозной палочки [237] (постулат 1, вариант 1.2.3.). Своеобразным следст-, вием таких паразитоценотических отношений описторха и брюшнотифозной палочки является относительно низкая заболеваемость брюшным тифом и, наоборот, высокая частота бактерионосительства (соотношение больных и носителей 1:60). Наличие описторхов в паразитоценозе лиц, инфицированных брюшнотифозными палочками, по-видимому, не влияет на эпидемиологическую эффективность, их как источников инфекции, хотя существенно отражается на показателях заболеваемости, определяемых по данным обращаемости населения в лечебные учреждения [125].
Таким образом, предположение о том, что человек — носитель паразитоценоза — может функционировать как источник инфекции иначе, чем инваЗированный индивид с моноинвазией, не лишено оснований, однако строгих доказательств его особенностей в этом отношении пока очень мало.
6.2.2. Влияние условий внешней среды на передачу компонентов паразитоценоза
Если компоненты паразитоценозов передаются только по отдельности, то влияние условий внешней среды на «расселение» каждого данного паразитоценоза будет мало отличаться от того, что известно для моноинвазий (рис. 16, Л). Человек — обладатель паразитоценоза — будет отличаться от носителя моноинвазии тем, что сможет заразить реципиентов не одним видом паразита, а разными, что приведет к увеличению числа разновидовых моноинвазий (рис. 16, Б). Иное дело, если обладатель паразитоценоза

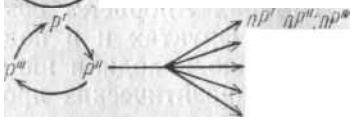
может функционировать как источник инвазии сразу нескольких компонентов (рис. 16, В). Очевидно, в этом случае распространение паразитоассоциаций происходило бы намного быстрее.

Такое положение возможно при наличии следующих условий. Если два или большее число компонентов паразитоценоза могут быть выделены источником инвазии одновременно; если факторы передачи и условия внешней среды могут обеспечить одновременно сочетанную передачу этих компонентов восприимчивому индивиду.

Однако имеется и другая возможность. Компоненты паразитоценоза могут не иметь возможности перейти от хозяина-донора к хозяину-реципиенту одновременно-сочетанно по причине того,



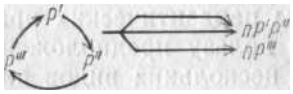




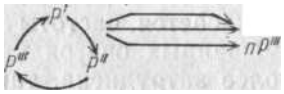
и Г"

;

пР'Р" пР"Р" пР'Р" пР'Р"Р'"



пР'Р"



что они разошлись по выходе из й р'—>пР* источника инвазии либо на первой (рис. 16, Г), либо на второй фазе механизма передачи (рис. 16, Д) или вообще выделились разновременно. В то же время можно допустить, что часть компонентов данного паразитоценоза (или данного и другого) вновь могут объединяться между собой на конечных факторах передачи и проникать в хозяина-реципиента сочетанно, несмотря на то что пребывали во внешней среде разъединенно. Насколько часто реализуются эти возможности при паразитарных болезнях?

Мы проанализировали этот вопрос теоретически на примере 35 паразитов человека (антропонозов и зоонозов) и пришли к следующему заключению: факторы передачи и условия внешней среды, т. е. основные элементы второй фазы механизма передачи могли бы обеспечить одновременную передачу нескольких компонентов паразитоценоза только при некоторых антропонозах (разные видовые формы малярии, аскаридоз, трихоцефалез, анкилостомоз, амебиаз, лямблиоз, энтеро-

биоз, гименолепидоз), а также при отдельных облигатных зооно-зах К При большей части антропонозов и подавляющем большинстве зоонозов вероятность одновременно-сочетанной передачи нескольких компонентов паразитоценоза от хозяина-донора к хозяину-реципиенту ничтожно мала, если не нулевая.

Что касается вероятности сочетанной передачи нескольких компонентов паразитоценоза, объединившихся лишь на конечных факторах передачи, то она, по-видимому, выше вероятности одновременно-сочетанной передачи.

Реализуется ли в действительности вероятность сочетанной передачи нескольких компонентов паразитоценоза, доказать прямыми наблюдениями почти невозможно. Косвенно об этом можно судить по следующим данным:

Рис. 16. Сравнительная эффективность источника инвазии — носителя моноинвазии и паразитоценоза:

а — моноинвазия; б—д — паразитоценоз из трех компонентов — Р', Р", Р'", передаваемых только по отдельности (6"), по отдельности и в сочетаниях (в), вначале по отдельности и на конечных факторах передачи вместе (г и д)

1 Облигатные зоонозы — инвазии, возбудитель которых поражает животного и человека, причем оба хозяина являются незаменимыми звеньями в жизненном Цикле паразита. Примеры: тениаринхоз, тениоз.



частота обнаружения нескольких видов паразитов на том или ином конечном факторе передачи;

частота сочетанных находок паразитов у жителей смешанных очагов инвазий.

В литературе имеются многочисленные сообщения о находках нескольких видов паразитов в (на) одном и том же конечном факторе передачи. Известны случаи одновременного обнаружения в комарах Anopheles возбудителей малярии и вухереriоза. На овощах, фруктах и в подногтевых пространствах рук людей одновременно находили яйца разных видов геогельминтов, а также цисты паразитических простейших и яйца гельминтов. В свинине обнаруживали одновременно личинок трихинелл и цисты токсо-плазм. На лапках домашних мух находили яйца гельминтов и цисты паразитических простейших. Такие находки свидетельствуют в пользу предположения о возможности одновременной передачи нескольких видов паразитов, хотя, разумеется, не доказывают ни самого факта реализации этой возможности, ни тем более реальной частоты такой передачи.

Что касается частоты сочетанных находок паразитов у жителей смешанных очагов инвазий, то интерпретация таких данных еще более затруднена, так как они являются интегральными показателями не только активности второй и третьей фаз механизма передачи, но также восприимчивости и реактивности хозяина-реципиента. Несмотря на данные ограничения, именно этим сведениям эпидемиологи уделяют основное внимание.

Характер фактических данных и метод их анализа. Насколько реализуется в действительности вероятность сочетанной передачи нескольких компонентов паразитоценоза, обычно оценивают по результатам массовых обследований, путем сопоставления фактических частот обнаружения сочетаний нескольких видов возбудителей с расчетными частотами для независимых комбинаций. Можно различать два варианта таких расчетов.

Первый вариант (расчет попарных сочетаний паразитов в двух-, трехкомпонентном паразитоценозе). Суть его хорошо иллюстрирует статья П. М. Лернера и В. Р. Леменева [1. с]. Анализ производится по следующей схеме. По данным массовых обследований определяется видовая инвазированность определенных контингентов какими-то видами паразитов, а также частота обнаружения их в моно- и полиинвазиях.

Основываясь на данных видовой инвазированности (ть т2, т?), рассчитывают по формуле теории вероятностей показатели ожидаемых частот би- и триинвазий.

Расчетные показатели частоты сочетаний сравнивают с фактическими. Если сравниваемые величины оказываются близкими, говорят о независимом характере сочетаний компонентов паразитоценоза; фактические величины, достоверно более высокие (или достоверно более низкие), чем расчетные, расценивают как доказательство зависимого характера сочетаний (взаимоблагоприятного или взаимонеблагоприятного).

134

При микст-инвазиях, состоящих из двух компонентов, расчетная частота биинвазии вычисляется по формуле m\-m2, где т\ — обнаруженная при обследовании частота паразита А (в долях от 1), а т2— паразита В. Так, если общая инвазированность обследованного контингента аскаридозом А=0,88 %, а трихоцефалезом В =1,8, то расчетная частота биинвазии АВ = 0,0088Х Х0,018=0,00016, или 0,016 %.

В случаях инвазированности тремя видами паразитов расчеты ведут по следующим формулам:

доля лиц, свободных от любого паразита=(1—mi) (1—m2)Х

доля лиц с моноинвазией паразитом А=mi(l—т2) (1—т3); паразитом В = т2(1—т{) (1—т3); паразитом С = т3(1—

—mi) (I—m2);

доля лиц с биинвазиями АВ = mim2(l—т3); АС = mim3(l— ВС = т2т3(1—т{) и доля лиц с триинвазией АВС =

= mim2m3.

Второй вариант (сравнение частоты находок данных видов возбудителя в любых биинвазиях или триинвазиях в четырехком-понентном паразитоценозе). Одна из первых попыток такого анализа была предпринята Грантом [359]. Тданслируя примененный им метод анализа в математические формулы, получаем:

доля лиц с моноинвазией по паразиту А U В U С U D=m1(\— — ma)(l — m3)(l — т4) + т2(1 — т1)(1 — т3)(1 — т4) -f т3(1— т4) Х Х (1 — т2)(1 — т4) + т4(1 — тх)(1 — та)(1 — т3);

частота паразита в биинвазиях АВ U АС U АД = m1m2(l — m3) Х (1 — m4) + тхт3 (1 — m2) (1 — т4) + mxmk (1 — т2) (1 — т3);

частота паразита А в триинвазиях АВС U АСД = mim2rn3(l— m4) + + тхтгтк (1 — m3) + тхтътк (1 — m2).

В принципе оба варианта анализ'а верны, но при интерпретации результатов сравнения фактических и расчетных частот полиинвазий следует соблюдать большую осмотрительность.

Поскольку об одновременной передаче нескольких компонентов паразитоценоза мы судим не по данным изучения конечных факторов передачи (вторая фаза механизма передачи), а по частоте сочетанных инвазий у зараженных хозяев-реципиентов (т. е. по интегральному показателю, отражающему активность как второй, так и третьей фаз механизма передачи вместе), постольку величины фактических частот сочетанных находок паразитов могут оказаться большими, чем это было бы только при влиянии второй фазы механизма передачи. Ведь два или три возбудителя одновременно хозяин-реципиент может получить в сочетании, возникшем еще в хозяине-доноре (например, два вида малярийных паразитов — через одного комара), но также в сочетании, возникшем только на входе в организм хозяина-реципиента. Например, одновременное заражение ребенка возбудителями токсо-плазмоза и токсокароза при заносе ооцист T. gondii и яиц T. canis грязными руками в рот во время игры в песке. Совершенно очевидно, что в данном случае инвазионное начало было занесе-

135

но в песок разными животными (соответственно кошкой и собакой) и к тому же разновременно.

Установить удельную значимость этой «помехи» при рассматриваемом методе анализа очень трудно, можно только предполагать, что она будет разной для различных по структуре парази-тоценозов.

Результаты анализа. Рассмотрим теперь на конкретных материалах, полученных разными авторами, какова реальная частота паразитоценозов в сочетанных очагах с различными уровнями инвазированности населения. В качестве примеров взяты паразиты двух групп: могущие (по крайней мере теоретически)

передаваться одновременно и не имеющие такой возможности из-за различий в механизме передачи.

Таблица 2. Фактические и расчетные частоты биинвазий описторхами и лен-тецом широким у коренных и приезжих жителей в Ургутском очаге Тюменской обл.

| Жители | Инвазированность | | Частота биинвазий,% | |
|---|---|---|---|---|
| | опнсторхами | лентецом широким | фактическая | расчетная |
| Коренные (п=274) | 62,0 48,1 | 28,8 1,48 | 19,0 0,74 | 17,9 0,71 |
| Приезжие (п=135) | | | | |

Сочетанные очаги малярии. В условиях острой эпидемической вспышки в очаге тропической и трехдневной малярии видовая инвазированность жителей составила (п=5088) : P. falciparum — 29,8%, P. vivax—1,8, биинвазия (P. I + P- v.) — 0,24 % '[232]. Расчетная частота биинвазий должна равняться 0,298X0,168= = 0,5=5,0 %, т. е. фактическая частота оказалась более чем в 20 раз меньше расчетной (jc2=394). По-видимому, огромный дефицит микст-инвазий (P. f. +P. v.) в данном случае трудно интерпретировать иначе, как доказательство антагонистических отношений между P. falciparum и P. vivax, возникающих в организме хозяина-реципиента, о чем уже говорилось выше.

Сочетанный очаг описторхоза и дифиллоботриоза. Определялась сравнительная частота биинвазий в гиперэндемичном очаге описторхоза у двух групп жителей: коренных (хантов) и приезжих (табл. 2).

Как видно, фактические и расчетные частоты биинвазий почти не отличаются между собой, что позволяет судить о независимом характере возникающих сочетаний в системе описторх — лентец широкий.

Сочетанные очаги аскаридоза, трихоцефалеза и анкилостомоза. Рассмотрим частоту биинвазий у студентов-иностранцев, приехавших в СССР из сочетанных очагов геогельминтозов в Африке (табл. 3). Все три сочлена паразитоценоза имеют сходный механизм передачи и предположительно могут передаваться одновре-менно-сочетанно.

136

Как видно, фактические и расчетные частоты сочетаний аскарида — анкилостома и власоглав — анкилостома почти не различаются между собой, следовательно, эти паразиты распространяются независимо. Сочетание аскарида — власоглав встречается фактически достоверно чаще, чем теоретически (%2=10,2), хотя имеющаяся эпидемиологическая связь между ними слабая (г= = 0,1).

Сочетанный очаг аскаридоза, трихоцефалеза и гименолепидоза. Два возбудителя этих гельминтозов (аскарида и власоглав) имеют одинаковый механизм передачи, третий (цепень карликовый) отличается от них по этому признаку. Результаты анализа попарных сочетаний в г. Самарканде [143] суммированы в табл. 4.

Таблица 3. Фактические и расчетные частоты биинвазий у африканцев, ин-вазированных геогельминтами (п = 994)

| Инвазия | Инвазированность | Частота биинвазий (фактическая/расчетная), % | | |
|---|---|---|---|---|
| | | АсТ | АсАн | ТАн |
| Аскаридоз (Ас) | 5,03 14,5 | 1,5/0,73 | 0,5/0,49 | 1,5/1,4 |
| Трихоцефалез (Т) | 9,76 | X2=10,2 г= | X2=0,0034 | X2=0,074 |
| Анкилостомоз (Ан) | | 0,1 | /■=0,002 | г=0,009 |

Таблица 4. Фактические и расчетные частоты биинвазий у обследованных жителей Самарканда (п = 220107)

| Инвазия | Инвазированность, % | Частота биинвазий (фактическая/расчетная), % | | |
|---|---|---|---|---|
| | | АТ | АГ | тг |
| Аскаридоз (А) | 0,88 1,8 | 0,109/0,016 | 0,072/0,062 | 0,11/0,127 |
| Трихицефалез (Т) | 7,04 | Xa=1246 | X2=4,2 | 5C2=3,2 |
| Гименолепидоз (Г) | | /■=0,075 | /■=0,004 | г=0,004 |

Фактические и расчетные частоты биинвазий мало отличаются между собой для пар аскарида — карликовый цепень и власоглав — карликовый цепень, но достоверно различаются для пары аскарида— власоглав (%2=1246), свидетельствуя о взаимоблагоприятной эпидемиологической связи между этими паразитами, использующими сходные факторы передачи, хотя степень этой связи крайне слабая (г=0,075). Сходство фактических и расчетных частот одновременных находок яиц аскарид и карликового Цепня и яиц власоглава и карликового цепня трудно интерпретировать иначе, как свидетельство независимого друг от друга распространения этих паразитов в одном очаге. Следует отметить принципиальную позицию, занятую К. А. Денисовым и Л. П. Павловой [80], а затем П. М. Лернер и В. Р. Леменевым [1. с] в вопросе о причинах неравномерного территориального

распространения аскаридоза и гименолепидоза. Исследователи впервые обратили внимание на неубедительность попыток многих авторов свести сущность этого вопроса к якобы имеющим место антагонистическим отношениям между аскаридой и карликаций, цепнем. Обработав статистически материалы многих публикаций, мы также убедились в отсутствии достоверных различий (по критерию х2) или значимой коррелятивной связи (г>0,1) между теми показателями, которые авторы интерпретировали как достоверные.

Сочетанный очаг аскаридоза, трихоцефалеза, анкилостомоза и клонорхоза. Возбудители первых трех инвазий обладают сходными факторами передачи, возбудитель клонорхоза — иными. Результаты анализа частоты обнаружения каждого из четырех возбудителей в сочетании с другими представлены в табл. 5.

Таблица 5. Частота обнаружения четырех видов паразитов в сочетаниях с другими видами 15952 жителей Гонконга

| Инвазия | Инвазированность, % | Частота находок (фактическая/расчетная), % | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | в моноинвазиях | полиинвазиях (двойных и более) | | г |
| Аскаридоз | 8,6 9,3 | 6,1/6,3 | 2,26/2,51 | 6,6 310 | —0,02 |
| Трихоцефалез | 2,8 17,1 | 5,1/6,9 | 4,12/2,37 | 161 | +0,14 +0,1 |
| Анкилостомоз | | 1,2/1,9 | 1,53/0,8 | 56,8 | —0,06 |
| Клонорхоз | | 14,8/13,8 | 2,3/3,24 | | |

Как видно из табл. 5, власоглав и анкилостома встречались в разных сочетаниях с большей частотой, чем можно было ожидать по теории вероятности, свидетельствуя о взаимоблагоприятной эпидемиологической связи между каждым из них и другими компонентами, хотя эта связь слабая (г=0,14 и 0,1 соответственно). Что касается клонорхоза, то он встречался в сочетания? несколько реже, чем следовало ожидать (г=—0,06), и потом} допустимо предположение об антагонистических отношения) между ним и геогельминтами на одной из фаз механизма передачи. К сожалению, отсутствие в работе Гранта [359] данных попарных сочетаниях каждого в отдельности вида паразита затрудняет выявление конкретного вида геогельминта, наиболее подавляющего передачу клонорха. Не представляется также возможным на основе имеющихся материалов определить, на како! фазе механизма передачи происходит подавление активности передачи клонорха; можно лишь предполагать, что это не втора5 фаза, поскольку факторы передачи геогельминтов и клонорхов совершенно разные.

Предположение о том, что компоненты паразитоценоза могут передаваться от хозяина-донора к хозяину-реципиенту не только по отдельности, но и в сочетаниях, находит косвенные подтверждения в одновременном обнаружении разных видов паразитов на


одном конечном факторе передачи, а также в большей по сравнению с теоретически ожидаемой частотой некоторых сочетанных инвазий (аскаридоз — трихоцефалез) у жителей в очагах смешанных инвазий.

6.2.3. Эпидемиологические аспекты становления паразитоценозов у восприимчивого населения в смешанных очагах инвазий

Человек живет, как правило, в смешанных очагах инфекций и инвазий, где функционирует множество индивидуальных паразитарных систем (в понимании В. Н. Беклемишева) [1. с], т. е. паразитарных систем, образованных популяциями различных видов паразитов. Часть из этих одновидовых систем функционирует более или менее независимо, большая часть — взаимосвязана с сочленами других паразитарных систем — либо через переносчиков и промежуточных хозяев, либо через позвоночных животных — общих доноров и реципиентов.

Во многих паразитарных системах принимает участие человек: чаще — как периодический компонент (при факультативных зо-онозах1), реже — как обязательное звено (при облигатных зо-онозах и антропонозах). Таким образом, рождаясь, как правило, свободным от паразитов, человек с первых лет жизни воспринимает различных паразитов по одному или в сочетаниях и становится носителем паразитоценозов.

Что мы знаем о закономерностях формирования паразитоценозов у восприимчивого населения смешанного очага? К сожалению, очень мало. Причину этого следует искать, несомненно, в том, на что справедливо указывал А. П. Маркевич [168]: «явления паразитизма изучались до последнего времени изолированно...». Мы знаем мало об условиях становления паразитоценоза у отдельного человека, но мы практически ничего не знаем об условиях и закономерностях формирования паразитоценозов у восприимчивого населения смешанных очагов.

Назовем хотя бы то немногое, что уже известно (применительно к паразитозам) по данным отечественной литературы и нашего опыта.

Известно, что в одном очаге могут сосуществовать до 20 разновидных паразитарных систем (в понимании В. Н. Беклемишева). Набор таких паразитарных систем существенно больше в тропиках, чем в умеренном

климате.

У взрослого человека удавалось обнаружить до 12 видов паразитов одновременно (гельминтов, простейших кишечника и крове-паразитов). Этот рекордный по числу компонентов паразитоце-ноз зафиксирован нами у иностранца из Юго-Восточной Азии.

1 Факультативные паразитозы — зоонозы — инвазии, возбудители которых могут передаваться от животного человеку, однако человек практически не участвует в их циркуляции.



У взрослых жителей тропиков, приезжающих в Европу, наиболее часты паразитоценозы, включающие четыре геогельминта (власоглав, аскарида, анкилостома и стронгилоид) и три вида кишечных простейших (E. hictolytica, E. coli и L. intestinalis).

Моноинвазии регистрируются у новорожденных вскоре после рождения, полиинвазии — начиная с одного — трехлетнего возраста. Описаны находки лямблий у 17-дневного ребенка, пневмо-цист — у детей одного-трехмесячного возраста; у детей до года обнаруживались по отдельности цепень невооруженный и острицы, аскариды, власоглавы, лямблии, Entamoeba coli и E. папа. Иногда инвазированность детей достигала очень большой степени, например острицами в 25,4 % случаев, и вполне вероятно, что у них уже были и другие виды паразитов. Полиинвазии обнаруживались у детей 1—3 лет в виде сочетания аскарид и лямблий, аскарид, власоглавов, остриц и стронгилоидов. У детей 8—15 лет в отдельных случаях находили до семи видов только гельминтов, не считая простейших.

Установлено, что O. felineus может в разных очагах сочетаться в той или иной комбинации с 16 различными видами гельминтов и простейших. Материалы анализа историй болезни 300 [191] и 835 [300] больных описторхозом сведены в табл. 6.

Таблица 6. Частота описторхоза в полиинвазиях

| Находки описторхов в сочетаниях с | Томск (л=835) | | Тюмень (л=300) | |
|---|---|---|---|---|
| | Число | % | Число | 1 % |
| T. solium | 4 | 0,5 | 10 | 3,3 |
| D. latum | 1 | 0,12 | 39 | 13,0 |
| H. папа | 1 | 0,12 | 29 | 9,7 |
| Лямблиями | 53 | 6,3 | | |
| Аскаридами | 7 | 0,8 | ._■ | |
| Эхинококком | 1 | 0,12 | _ | |
| Острицами | 1 | 0,12 | _ | |
| Власоглавами | 1 | 0,12 | _ | |
| D. latum и лямблиями | 1 | 0,12 | 4 | 1,3 |
| Аскаридами и лямблиями | 2 | 0,24 | _ | |
| T. solium и лямблиями | 2 | 0,24 | _ | |
| T. solium и острицами | 1 | 0,12 | _ | |

Аскаридами и острицами

Аскаридами и власоглавами

D. latum и T. solium

D. latum, лямблиями и острицами

D. solium. лямблиями и острицами

Итого случаев находок описторха в моноинвазиях биинвазиях триинвазиях квадриинвазиях

Минимум каждый четвертый больной описторхозом в Тюмени и каждый десятый в Томске были носителями относительно про-

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,12 | _ | |
| 1 | 0,12 | _ | |
| — | — | 1 | 0,3 |
| — | — | 1 | 0,3 |
| — | —• | 1 | 0,3 |
| 757 | 90,6 | 215 | 71,7 |
| 69 | 8,3 | 78 | 26,0 |
| 9 | 1,1 | 5 | 1,7 |
| 0 | — | 2 | 0,6 |

стых (двухкомпонентных) и более сложных (четырехкомпонент-ных) паразитоценозов. Преобладающими сочленами паразитоце-ноза у больных описторхозом являлись: в г. Томске лямблии ч аскариды (более 80 % всех полиинвазий), в г. Тюмени лентец широкий и Н. папа (более 70 % всех полиинвазий).

Структура паразитоценозов у жителей одних и тех же смешанных очагов меняется с возрастом. В случае широко распространенных контагиозных гельминтозов! и простейших кишечника выявлена общая закономерность повозрастной структуры паразитоценозов у детского населения: удельный вес острц, лямблий и амеб обычно с возрастом нарастает, возбудителя гименолепи-доза — как правило, падает.

Приведем наиболее интересные данные по эпидемиологии полипаразитизма, полученные A. Buck с соавт. [327—329] в ходе сравнительного изучения состояния здоровья сельских жителей, проживающих в разных биоклиматических зонах — Перу, Чаде и Афганистане. Комплексное клиническое, бактериологическое, паразитологическое и иммунологическое обследование 4620 жителей 13 деревень в этих странах на 75 нозоединиц вирусной, бактериальной и паразитарной этиологии показало следующее (применительно к 30 нозоединицам паразитарной этиологии):

в одном поселковом очаге выявлялось до 20 паразитозов, из них до 16 имели стойкое эндемичное распространение;

в нозопрофиле перуанских очагов преобладали трансмиссивные и кишечные протозойные инвазии (малярия, лейшманиозы, болезнь Шагаса, амебиаз, токсоплазмоз и др.), а также кишечные гельминтозы; в нозопрофиле очагов в Чаде — малярия, фи-ляриидозы и шистосомозы (при почти полном отсутствии геогель-минтозов); в нозопрофиле очагов в Афганистане — кишечные гельминтозы и протозоозы, а также малярия;

паразитоценозы появляются у детей до четырех лет, многокомпонентные паразитоценозы чаще всего обнаруживаются в возрастной группе 5—30 лет;

коэффициент корреляции попарных сочетаний четырех видов гельминтов (аскарида, власоглав, анкилостома, стронгилоид) и дизентерийной амебы в одном из поселковых очагов в Перу (п= = 397) колебался от +0,2233 до —0,057, т. е. связь между сочленами паразитоценоза в 10 изученных парах либо отсутствовала, либо была явно слабой;

о частотном соотношении моно- и полиинвазий можно судить по результатам обследования жителей всех возрастов одного из поселковых очагов в Чаде на малярию и на шесть гельминтозов (лоаоз, дипеталонематоз, вухерериоз, анкилостомоз, кишечный и мочеполовой шистосомозы): лиц, свободных от перечисленных семи видов паразитов—11,6%; с моноинвазиями — 33,2; с биин-

1 Контагиозные паразитозы — инвазии, возбудители которых могут передаваться здоровому человеку немедленно по выходе из организма больного (не нуждающиеся в развитии во внешней среде).



вазиями — 37,9; с триинвазиями — 14,5; с четырьмя — шестью инвазиями — 3,1, 0,5 и 0,3 % соответственно.

Для сравнения приведем данные о частоте сочетанных кишечных инвазий (в основном аскаридоз, трихоцефалез, амебиаз, лям-блиоз) у детей трехлетнего возраста [405]: лиц, свободных от паразитов — 2,4; с моноинвазиями — 30,9; с биинвазиями — 23,8; с триинвазиями—19,0, с четырьмя — шестью паразитами и более— 9,5, 7,1 и 7,1 % соответственно.

Таким образом, закономерности становления паразитоценозов у человека в смешанных очагах инвазий изучены крайне недостаточно. Между тем имеющиеся даже фрагментарные данные позволяют ожидать плодотворных результатов от изучения этого аспекта паразитоценологии — результатов, крайне необходимых для целей планирования и проведения противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Г л а в а 7

## МИКРОПАРАЗИТОЦЕНОЗЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ИНФЕКЦИОННО-ИНВАЗИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

### 7.1. МИКРОПАРАЗИТОЦЕНОЗЫ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В данной главе в полном объеме невозможно показать роль микропаразитоценозов в патологии человека, механизмы взаимодействия их сочленов, а также влияние на клиническое течение и исходы паразитарных болезней, на возможности лечения и реабилитации больных. Основная задача — описать современное состояние клинического аспекта паразитоценологии и перспектив использования учения о паразитоценозах

для совершенствования методов лечения и профилактики паразитарных болезней.

Наши знания о механизмах формирования патологического процесса при зоопаразитарных и инфекционных болезнях, его морфологической и функциональной реализации связаны, по существу, с изучением сложнейших процессов функционирования конкретных микропаразитоценозов. Поэтому выделение моноинфекций (инвазий) является условным и касается главным образом остропротекающих болезней, вызываемых высоковирулентными возбудителями (чумы, дифтерии, эпидемического менингита, малярии, трихинеллеза), или стадийноразвивающихся хронических инфекций и инвазий (лепры, трипаносомозов), возбудители которых явственно доминируют над другими патогенами.

Однако при прогрессировании указанных болезней ведущими патогенетическими факторами являются уже не сами «доминирующие» возбудители, но и сопутствующие им сочлены микро-симбиоценоза, а также механизмы, связанные с нарушением им-мунорегуляции, и другие факторы.

7.1.1. Факторы современности и их влияние на формирование микропаразитоценозов

Одним из активно действующих факторов современности, влияющих на формирование микропаразитоценозов, является необычайно широкая миграция населения во всем мире, которая приводит к тому, что человек сталкивается с новыми, необычными для него возбудителями. На фоне трудности сохранения гомеостаза в непривычных климато-географических и социальных условиях это нередко вызывает стрессовое состояние, срыв компенсации, собственных инфекционно-инвазионных процессов, тяжелое течение новых инфекций. Так, реакцией на новые возбудители или на их новые штаммы является тяжелое течение внекишечного аме-



Г л а в а 7

МИКРОПАРАЗИТОЦЕНОЗЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ИНФЕКЦИОННО-ИНВАЗИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

7.1. МИКРОПАРАЗИТОЦЕНОЗЫ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В данной главе в полном объеме невозможно показать роль мик-ропаразитоценозов в патологии человека, механизмы взаимодействия их сочленов, а также влияние на клиническое течение и исходы паразитарных болезней, на возможности лечения и реабилитации больных. Основная задача — описать современное состояние клинического аспекта паразитоценологии и перспектив использования учения о паразитоценозах для совершенствования методов лечения и профилактики паразитарных болезней.

Наши знания о механизмах формирования патологического процесса при зоопаразитарных и инфекционных болезнях, его морфологической и функциональной реализации связаны, по существу, с изучением сложнейших процессов функционирования конкретных микропаразитоценозов. Поэтому выделение моноинфекций (инвазий) является условным и касается главным образом остропротекающих болезней, вызываемых высоковирулентными возбудителями (чумы, дифтерии, эпидемического менингита, малярии, трихинеллеза), или стадийноразвивающихся хронических инфекций и инвазий (лепры, трипаносомозов), возбудители которых явственно доминируют над другими патогенами.

Однако при прогрессировании указанных болезней ведущими патогенетическими факторами являются уже не сами «доминирующие» возбудители, но и сопутствующие им сочлены микро-симбиоценоза, а также механизмы, связанные с нарушением им-мунорегуляции, и другие факторы.

7.1.1. Факторы современности и их влияние на формирование микропаразитоценозов

Одним из активно действующих факторов современности, влияющих на формирование микропаразитоценозов, является необычайно широкая миграция населения во всем мире, которая приводит к тому, что человек сталкивается с новыми, необычными для него возбудителями. На фоне трудности сохранения гомеостаза в непривычных климато-географических и социальных условиях это нередко вызывает стрессовое состояние, срыв компенсации, собственных инфекционно-инвазионных процессов, тяжелое течение новых инфекций. Так, реакцией на новые возбудители или на их новые штаммы является тяжелое течение внекишечного аме-

143

биаза с формированием абсцессов и амебного гепатита у приезжих в тропики, вспышки лямблиозной инфекции в последние годы в ряде стран, в частности в США у туристов, посетивших горные районы страны [392].

Вопросам «диареи путешественников» был посвящен симпозиум на 8-м Международном конгрессе по инфекционным и инвазионным болезням в Стокгольме в 1982 г. Злокачественному течению паразитарных болезней (тропической малярии, внеки-шечному амебиазу) у неиммунных лиц помимо упомянутого выше стресса (даже клинически не выраженного), мешающего адаптации человека к новой экосистеме, способствует и сме.на микропаразитоценоза внутренней среды организма, связанная с ее контаминацией возбудителями болезней новой внешней среды.

Одним из наиболее значительных факторов, тормозящих успехи в профилактике и лечении инфекционных, а также инвазионных болезней человека, является конфликт, возникший между широкими возможностями синтеза и производства высокоактивных химиотерапевтических средств и нарастающей резистентностью к последним возбудителей болезни. Наиболее яркий пример — возникновение лекарственной устойчивости возбудителя тропической малярии Plasmodium falciparum в процессе проведения ВОЗ глобальной программы ликвидации малярии в 1956—1975 гг. Необычайная мобильность метаболизма возбудителя,

основанная на неограниченных, по-видимому, возможностях его генофонда и частично на широкой миграции населения всего мира, обусловливает широкое распространение лекарственно-устойчивой тропической малярии.

Отрицательные последствия активной химиотерапии проявились в развитии дисбактериозов, селекции резистентных штаммов микроорганизмов, особенно стафилококковой и других «внутри-больничных» инфекций, которые в настоящее время являются одной из наиболее серьезных проблем хирургических, акушерских, педиатрических стационаров. Появилась новая проблема — так называемые оппортунистические инфекции, а также инвазии условно-патогенными организмами, вызывающими тяжелые патологические процессы у лиц с ослабленной иммунной защитой при воздействии иммуносупрессивных средств и лучевой терапии.

«Расцвет» «оппортунистических» инфекций бактериальной природы, а также кандидозов, кокцидиодомикозов, пневмоцистоза, генерализованного стронгилоидоза и других по существу является выражением крайней степени нарушения структуры микропаразитоценоза внутренней среды организма человека и взаимоотношений в системе хозяин — паразит.

7.1.2. Медицинское понимание микропаразитоценоза

Понимание «паразитоценоза» медиками существенно отличается от понимания этой системы Е. Н. Павловским. Прежде всего медики, как и ветеринары, учитывают только патогенных возбудите-



лей, совокупности которых в одной особи хозяина А. П. Маркевич (см. разд. 2.1) присвоил название «микропаразитоценоз».

Принято считать, что совокупность возбудителей при смешанных паразитарных болезнях наносит больший ущерб организму хозяина, чем его представители в отдельности. Эта «ортодоксальность» противоречит научным фактам об антагонистических взаимоотношениях между отдельными членами микропаразитоценоза, благодаря которым подавляется развитие опасных патогенов, а это, разумеется, благоприятствует хозяину [375, 402]. Например, анемия при анкилостомидозах, препятствующая генерализации амебиаза [344], а также меньшая степень анемии или ее отсутствие у лиц, пораженных одновременно Opisthorchus feli-neus и Diphyllobothrium latum, или нарушений пищеварения, у лиц с бактериальными кишечными инфекциями, сочетанными с лямблиозом, в отличие от лиц только с патогенной бактериальной флорой. Существенным недочетом является недооценка роли нормальной флоры организма, имеющей, несомненно, важное значение в усилении резистентности организма хозяина к патогенным факторам.

Медицинская оценка значимости микропаразитоценоза в формировании патологического процесса может быть только конкретной, относящейся к данной экопаразитарной системе. При этом должны учитываться конкретная характеристика очага, в котором этот паразитоценоз возник, интенсивность, длительность инвазии, штаммовые особенности возбудителей, иммунологический статус хозяина. Так, заражение синантропными или природными штаммами трихинелл при одинаковой интенсивности инвазии дает различную длительность инкубации, клиническую картину и тяжесть болезни [188, 199].

Общие сведения о патогенезе и патоморфологии паразитарных болезней. Фактором, определяющим возможность заражения, специфичность возбудителя для определенного хозяина или группы хозяев, является наличие комплементарного рецепторного механизма у хозяина и паразита, приобретенного в процессе совместной эволюции обоих видов. Рецепторы находятся на плазматических мембранах клеток пограничных тканей хозяина (коже, слизистых оболочках), а также других соматических и даже иммунокомпетентных клеток. Соответствующие рецепторы имеются и у паразита. Существование паразитов, антигенно чуждых организму хозяина, возможно благодаря имитации или контаминации антигенных детерминант хозяина, погружению чуждых антигенов за пределы поверхностной мембраны, «маскировке» антигенных детерминант специфическими антителами, вырабатываемыми хозяином, или иммунными комплексами, смене поверхностных антигенов в процессе развития, инцистированию паразита, подавлению иммунных реакций хозяина.

Химическая структура рецепторов инвазионных стадий паразитов изучена недостаточно, но есть основания считать, что важную роль в процессе инвазии играют гликопротеидные структуры,





подобные детерминантам групп АВО (Н), Р и др. Полагали, чт(! эти антигены контаминируются паразитом, однако недавно обна! ружен биосинтез детерминант групповых антигенов А, Н, Lewis фасциолой. Подобно аналогичным структурам растений (лекти-j нам) эти гликопротеиды способны активировать иммунокомпетентные клетки хозяина (лимфоциты, макрофаги), стимулировать их пролиферацию, выделение лимфокинов, лизосомальных ^ ментов и др.

Прямое повреждающее действие на ткани хозяина оказывают также выделяемые инвазионными формами паразитов ферменты! гиалуронидаза, пептидазы и др. Выделяемые личинками гельмин-4 тов вещества, подобные кортикостериодным гормонам, а также] смена рецепторов клеток поверхностных тканей позволяют зоопа-разитам регулировать интенсивность воспалительной реакции хозяина. Последняя вместе с мобилизованными по принципу об-* ратной связи стабилизаторами воспалительной реакции обеспе-* чивают хозяину первый этап защиты от инвазии.

Параллельно с реализацией ферментативно-токсической —і первой фазы патогенеза, развивается вторая — иммунологическая.! Активация гуморальных механизмов воспалительной реакции им-] мунными комплексами по быстроте и уровню на много порядков выше, чем в первой фазе. Интенсивность реакции сдерживается] метаболитами паразитов, обладающими иммуносупрессивными| свойствами, что особенно выражено при гельминтозах в период созревания, репродукции, миграции личиночных форм [247, 350], при протозойных инфекциях (малярии, бабезиозе) в период раз-'] множения и накопления бесполых форм, а также при поражении иммунокомпетентных клеток (трипаносомозе, токсоплазмозе). И чрезмерно бурная иммунологическая перестройка, и ее угнете-j ние способствуют развитию третьей иммунопатологической фазы.] Для патоморфологических изменений в ранней, ферментативно-1 токсической фазе патологического процесса характерны воспа-1 лительно-дистрофические изменения, связанные с нарушением гемостаза и проницаемости стенок сосудов. При злокачественном] течении процесса преобладают тяжелые нарушения гемостаза,, отеки, воспалительно-геморрагические и некротические процессы! Во второй фазе развиваются более или менее распространенные! или генерализованные, пролиферативные реакции в стенках сосудов, строме органов с формированием гранулем или тяжистыэи инфильтратов, проникающих в паренхиму. При тяжелом прouecJ се нарастают дистрофические изменения паренхиматозных оргав нов. В дальнейшем развивается фиброз с нарушением функций органов. В иммунопатологической фазе органные поражения связаны с развитием системных васкулитов, эозинофильной инфильтрацией, диффузно-очаговым грануломатозом и сопровождающи--; ми их диффузными дистрофическими изменениями паренхиматозных органов.

Принципиально важным в формировании патологического про-^ цесса при паразитарных болезнях является отсутствие при боль-

146

шинстве из них истинного (стерильного) иммунитета. В зависимости от биологических особенностей возбудителя основные направления иммунологического процесса различны. В модулировании паразитом иммунного ответа хозяина при протозойных инфекциях преобладает иммуносупрессия неспецифического и смешанного характера (активация неспецифических Т-супрессоров). При метазойных инвазиях в модулировании иммунного ответа в большинстве случаев наблюдается развитие иммунологической толерантности — пониженной чувствительности хозяина к специфическим антигенам (формирование специфического клона Т-супрессоров).

Влияние микропаразитоценозов на патогенез заразных болезней. Ни один из паразитов не существует в организме хозяина изолированно. Рассматривая микропаразитоценоз хозяина, необходимо изучать особенности взаимоотношений его сочленов, влияющих на формирование патологического процесса.

Отношения членов микропаразитоценоза могут быть антагонистическими (например, аскарид и гименолеписов) или нейтральными (аскарид и власоглавов, аскарид и остриц). Отмечено, что дизентерийная амеба у лиц, свободных от гельминтов, обнаруживается в четыре раза чаще, чем у неинвазированных ими [48].

У инвазированного гельминтами человека существенно изменяется состав кишечной флоры. При аскаридозе и особенно три-хоцефалезе у детей обнаруживают лактозонегативные штаммы Escherichia coli, ассоциации патогенных бактерий, у взрослых — белый, плазмокоагулирующий стафилококки, гемолизирующую флору, дрожжеподобные грибы [52]. При большей интенсивности инвазии отмечена более высокая степень дисбактериоза. Определить, какой из указанных сочленов паразитоценоза первичен, по клиническим данным трудно. Однако излечение от аскаридоза и трихоцефалеза возможно путем нормализации кишечной флоры заместительным методом. Установлено, что дисбактериоз усиливает степень нарушения ферментативной деятельности кишечника и обеспечения организма витаминами у инвазированных гельминтами, являясь по отношению к этим расстройствам первичным агентом. Из этого следует, что патогенная кишечная флора — один из ведущих патогенетических факторов при кишечных гельминтозах, влияющих на степень тяжести патологического процесса. Такие данные получены при определении влияния патогенной флоры желчевыводящих путей и на течение фасциолеза человека [111].

Большой интерес представляют данные о возможной зависимости патогенности штаммов Entamoeba histolytica от ее вирусов [345, 406]. Не менее интересным является предположение о том, что активация просветных форм E. histolytica может быть связана с «вмонтированными» в протоплазматическую мембрану паразитарной клетки антигенными детерминантами кишечных бактерий, фагоцитированных и частично переваренных паразитом [292].

10*

147

Вместе с тем пассирование возбудителя брюшного тифа через организм описторха снижает вирулентность микроба и делает организм инвазированного своего рода «резервуаром» инфекции.

Относительно высокую частоту обнаружения патогенной фло> ры в дуоденальном содержимом больного, которое получено при стимулировании желчеотделения (порции желчи А, В, С) у лиц с лямблиозной инфекцией, едва ли можно рассматривать как результат внесения флоры паразитом. Ведущую роль здесь играет нарушение желчеотделения — холестаз с изменением химизма желчи, что снижает и бактерицидные и лямблиоцидные свойства желчи. Развитие патогенной «оппортунистической» микрофлоры, в частности клебсиел, энтеробактера, патогенных штаммов Esche-richia coli при генерализованной инвазии Strongyloidet

stercoal lis [334] является причиной особой тяжести течения этой микст! инфекции. Последняя развивается обычно в результате резкогя снижения иммунной защиты под влиянием лечения глюкокорти! коидами, цитостатиками, лучевой терапии [334, 435].

О механизмах взаимоотношений сочленов микропаразитоцено-; зов известно пока мало. Очевидно, в массивности микропопуля! ции, ее распределении в организме хозяина выигрывают паразиты, имеющие более прочные связи с тканями и клетками органов, в которых они обитают, и успешно конкурирующие с другими, менее приспособленными в этом отношении членами микропаразита ценоза. Наиболее существенным в плане повышения вирулентности является обмен плазмидами между патогенными и непатогенными штаммами эшерихий и других бактерий.

Особый интерес представляет образование «внутривидовых» группировок паразитов, включающих разные штаммы одного воя будителя. Так, трихинеллез в синантропно-природном очаге прв текает особо тяжело, с высоким процентом летальных исходов [199]. Смешанные очаги формируются при постоянном обмене пщ вазией между синантропным и природным очагами, что обусловливает гетерогенность популяции возбудителя. При скрещивании особей синантропного и природного штаммов создаются условия обогащения генофонда трихинелл, а также транспозиции генетм ческих элементов. Последний механизм способствует реализации «молчащих» генов [53], чем и можно объяснить особо высокую вирулентность штаммов трихинелл из смешанного очага.

Не исключено, что во взаимоотношениях членов паразитоцено-за имеют значение комплементарные системы рецепторов, в частности лектиноподобные структуры, определяющие мутуалистиче-ские и антагонистические или нейтральные отношения симбионтов.

В обоих аспектах весьма интересно исследование строения лектиноподобных рецепторов E. histolytica и встраиваемых в ее поверхностную мембрану антигенных структур бактерий. Лектиноподобные вещества, выделяемые паразитами, могут играть существенную роль в отягощении патологического процесса при микст-инфекции.

Несмотря на мультипаразитизм у большинства населения тропических стран он протекает практически бессимптомно или ма-лосимптомно, и только в особых обстоятельствах, нарушающих сформировавшийся в этих условиях гомеостаз (беременность, травмы, психические потрясения, смена условий жизни), «ведущий» член паразитоценоза (например, возбудитель тропической малярии, анкилостомоза, дизентерийная амеба) активируется и болезнь реализуется клинически. Таким образом, не мультипаразитизм, т. е. насыщенный высоко патогенными возбудителями паразитоценоз как таковой определяет степень патологии, а состояние определенной системы хозяин — паразиты в конкретных экологических (эпидемиологических) условиях. Следует оперировать не отдельными понятиями: хозяин, его паразит или паразитоценоз, а экосистемой, включающей паразитоценоз, хозяина и окружающую его среду.

Жители тропических стран в обычных условиях существования погибают не в острой фазе инвазионного процесса (исключая малярию у детей и беременных), а от его осложнений в хронической стадии — далеко зашедших фиброзных изменений внутренних органов, присоединения бактериальной инфекции, развития иммунопатологических, лимфопролиферативных процессов. В патогенезе последних большую роль играют органные антигены, ядерные субстанции и др. Мультипаразитизм является одной из ведущих причин расстройства иммунорегуляции, усиливающегося алиментарной недостаточностью, хроническими токсикозами, свойственными населению развивающихся стран.

### 7.1.4. Влияние микропаразитоценозов на клинику и течение инвазионных болезней

Сопоставление особенностей течения болезней при моно- и полиинвазиях можно проводить только в одной экологической системе, с учетом региона, в котором распространены определенные популяции возбудителей и их хозяев и отношений последних к экологической системе (иммунные и неиммунные контингента, местные и приезжие). В качестве примера можно привести факт бессимптомного или малосимптомного течения описторхоза у интенсивно инвазированных коренных жителей эндемичных очагов Западной Сибири и тяжелое течение острого описторхоза с развитием органных поражений (язвенного гастродуоденита, хронического гепатита) у приезжих неиммунных лиц даже в случае минимальной интенсивности заражения [112].

При паразитарных инвазиях, сочетанных с бактериальной инфекцией, у лиц с нормальной реактивностью организма хозяина, не искаженной состояниями иммунодепрессии или толерантности, свойственных

населению гиперэндемичных очагов, обычно говорят об осложненном течении болезни. Как указано ранее, клинические проявления кишечных гельминтозов — аскаридоза,
149

трихоцефалеза при сочетании с дисбактериозом, даже при малой интенсивности заражения гельминтами значительно более выражены, чем при нормальной кишечной флоре [52], вследствие нарушения кислотообразования в желудке, ферментативной функции пищеварительных желез, дефицита витаминов комплекса В, значительно более выраженных при дисбактериозе. При фасцио-лезе бактериальное инфицирование желчевыводящих путей приводит к формированию осложненной формы хронической фаз] болезни с непрерывным ее течением, интенсивным болевым синдромом по типу печеночной колики, лихорадкой, изменением функционального состояния печени, нарушением трудоспособности [111].

Утяжеление клинических проявлений — диспептических расстройств, абдоминальных болей, нарушений общего состоянш астенизации — отмечено у детей при сочетании гименолепидоза с энтеробиозом или с лямблиозом. В обоих случаях установлено более выраженное нарушение ферментативной функции тонкой кишки, во втором случае — также показателей функционального состояния печени [240]. Вместе с тем А. Б. Райните-Аудинене,} Н. Н. Озерецковская, А. М. Мартынова и др. [239] установили, что отклонение показателей функционального состояния печени детей, страдающих хроническим холециститом, более выражен чем в случае хронического холецистита в сочетании с лямблио ной инвазией. Известная противоречивость приведенных даннь подтверждает значимость особенностей всей экопаразитарно системы и факторов окружающей среды в формировании патол( гического процесса. Первое исследование сочетанного течения менолепидоза с энтеробиозом проведено в УзСССР, второе — в ЛитССР, т. е. в резко отличающихся по характеру питания и по бактериальной флоре пищеварительного тракта условиях. Не исключено, однако, что свойственное гименолепидозу нарушение желчеотделения [13] способствует заражению лямблиями.

Еще менее изучены варианты положительного влияния отдельных членов паразитоценоза на течение болезней. Определенное положительное влияние на течение амебиаза могут оказывать анкилостомиды вследствие потребности E. histolytica в железе и дефиците этого элемента при анкилостомидозах [344]. Можно назвать также снижение макроцитоза и относительно более высокое содержание в крови витамина Bi2 у лиц с сочетанной инвазией Opisthorchis felineus и Diphyllobothrium latum. Этот факт объясняют дефицитом железа, свойственным больным опистор-хозом, что препятствует развитию макроцитоза. Однако следует иметь в виду связь перниционной (или перниционоподобной) анемии с определенными антигенами системы HLA — DR [452], т. е, генетический контроль развития анемии.

Есть отдельные указания на связь резистентности или податливости паразитарным болезням с определенными группами системы HLA — DR [455], но влиянию генетических факторов на формирование и тяжесть течения паразитарных болезней, в част-
150

ности в аспекте микропаразитоценозов, не уделялось должного внимания. Известно относительно более легкое течение тропической малярии у гетерозигот по гемоглобину S, а также {3-талассе-мии [459], возможно, и по Епа~-гемоглобину [395]. В связи с этим обсуждать влияние тропической малярии на течение сопутствующих инвазионных и других болезней без учета указанных генетических особенностей, по-видимому, неправомерно. Для оценки значения возбудителей паразитарных болезней в развитии определенных органных поражений необходимо учитывать также ассоциации между наличием антигенов HLA-Bs и алкогольным гепатитом, а также высокую частоту HLA-A8 антигенов у лиц с активным хроническим гепатитом [251].

В зависимости от врожденных особенностей организма хозяина и биологических свойств возбудителя патологический процесс может развиваться в принципиально отличных в качественном и количественном отношении направлениях. Так, развитие нефроти-ческого синдрома с конечным переходом в хроническую почечную недостаточность при четырехдневной малярии на определенном этапе может быть предупреждено излечением инфекции. Однако в группе больных с малярией и нефротическим синдромом имеются лица, у которых ни излечение малярии, ни ликвидация других нефротропных инфекций не приводят к излечению, что указывает на генетическую детерминированность нефропатии. Таким образом, оценка значимости паразитарного фактора, в том числе роли паразитоценоза в тяжести патологии без учета генетических факторов, неправомочна. К сожалению, технические трудности их определения и необходимость достаточно представительных по-пуляционных обследований для получения достоверных данных ограничивают возможности исследований в этом направлении.

### 7-1.5. Химиотерапия паразитарных болезней и микропаразитоценозы

Химиотерапевтический эффект при инвазионных болезнях определяют три основных фактора: степень паразитоцидной активности препарата, чувствительность к нему возбудителя, иммунологический статус организма хозяина. Большинство современных про-тивопаразитарных средств малотоксичны для человека и в биологическом плане оказывают ограниченно неблагоприятное или даже положительное воздействие на его организм. Вместе с тем широкий спектр действия и высокая биологическая активность многих современных противопаразитарных средств помимо выраженного неспецифического фармакологического эффекта химиопре-парата по отношению к организму хозяина обусловливают и их дифференцированное

воздействие на разных членов микропарази-тоценоза, изменяя соотношение его компонентов. Это обстоятельство должно быть учтено при сравнительной оценке эффективности и переносимости противопаразитарных средств при лечении сме-
151
шанных болезней. Примером отрицательного эффекта активной химиотерапии, помимо нарастающей резистентности возбудителей острых кишечных и стафилококковых инфекций, явилось развитие «оппортунистических» инфекций.

Химиопрепараты, подавляя нормальную флору организма человека, способствовали развитию дисбактериозов с высокой активностью ранее подавляемых видов и штаммов микробов. Таким образом, проблема «оппортунистических инфекций» — результат нерациональной деятельности человека по отношению к элементам биосферы (в экзо- и эндоаспектах), повлекшей создание новых микропаразитоценозов с высокой вирулентностью их членов.

Известно, что эффективность лечения смешанных инвазионных болезней снижается, однако механизм этого явления специально не изучался. Использование химиопрепаратов с ограниченным спектром активности (например, пиперазина при сочетанной инвазии аскаридами и власоглавами), приводя к ликвидации одного из членов микропаразитоценоза, создает преимущества для существования другого, но, уменьшая общий прессинг инвазии на хозяина, способствует повышению возможностей его защиты против второго члена. Это рассуждение чисто умозрительное, но оно отвечает фактам, регистрируемым при лечении гельминтозов в клинических наблюдениях [113].

Большой интерес представляет неожиданный эффект, полученный при лечении тиабендазолом экспериментального трихинеллеза у животных, спонтанно инфицированных Salmonella typhi mu-rium. Тиабендазол ликвидировал сальмонеллез, однако интенсивность инвазии трихинеллами у этих животных оказалась относительно выше, чем у контрольных, не получавших противотрихи-неллезный препарат [202]. Из этого казалось бы парадоксального явления следует сделать два вывода. Во-первых, сосуществование Trichinella spiralis и S. typhimurium было неблагоприятным для гельминта (антагонистические отношения). Во-вторых, тиабендазол, препарат широкого спектра действия, подавив микробного возбудителя, создал настолько благоприятные условия для существования гельминта, что это компенсировало паразитоцидное действие препарата. Можно предположить, что определенное благоприятное для паразита действие мог оказать иммуносупрессивныи эффект тиабендазола.

В последнее время в результате тщательно проведенных клинических и экспериментальных исследований получены данные относительно сложности последействия химиотерапии на дальнейшее развитие патологического процесса при зоопаразитарных болезнях [52]. Установлено, что в соответствии с широтой химио-терапевтического эффекта и с биологической активностью анти-гельминтики оказывают различное действие на микрофлору и функциональное состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта. В частности, мебендазол и нафтамон имеют выраженный раздражающий (цитопатический) эффект, первый препарат также непосредственно действует на кишечную флору. Результатом это-
152
го сложного воздействия является усиление дисбактериоза, особенно выраженное при неполной ликвидации метазойных возбудителей — аскарид, власоглавов, что способствует развитию побочных явлений. Усиление степени дисбактериоза наблюдается в течение двух и более месяцев после лечения даже при ликвидации гельминтозов. Приведенный материал позволяет понять, почему эффективность лечения трихоцефалеза у лиц, находящихся в ранней реконвалесценции после бактериальной дизентерии, существенно ниже, чем у интактных больных трихоцефалезом. Полагают, что снижение эффективности лечения трихофульвином дермофи-тии, вызванной Microsporum canis у лиц, страдающих аскаридозом, связано с нарушением фармакокинетики антибиотика метаболитами гельминта [281].

Как указано ранее, иммунологическое состояние организма хозяина в значительной степени определяет успех химиотерапии. Освобождая дополнительное количество антигенов возбудителя, химиотерапия способствует и дополнительной сенсибилизации организма, что при нарушенной иммунорегуляции определяет снижение химиотерапевтического эффекта и нередко прогрессирова-ние патологического процесса [200, 201]. Поэтому биологические свойства химиопрепаратов, их воздействие на иммунологический статус имеют принципиальное значение в химиотерапии паразитарных болезней.

Установленное в последнем десятилетии иммунорегулирующее действие производных имидазола дополнилось многочисленными исследованиями об иммуноактивности производных нитроимида-зола, бензимидазола и других противопаразитарных средств. Выявлен иммуномодулирующий эффект производного карбаматбен-зимидазола, отечественного антигельминтика — медамина, который превышает эффект левамизола и не имеет строгой дозозави-симости, во всяком случае в применяемых в практике дозах [130, 201].

Использование подобных препаратов для лечения паразитарных болезней, а также в качестве иммунорегулирующих средств будет способствовать повышению эффективности и переносимости терапии паразитарных болезней. Особо важное значение оно должно иметь при лечении мультиинвазий. В этом плане перспективным представляется комбинированное лечение онхоцеркоза одновременным назначением диэтилкарбамазина и сурамина в сниженных дозах [195]. Первый препарат обладает иммуностимулирующими свойствами, что может нивелировать иммуносупрессив-ное действие сурамина.

Помимо иммуномодулирующей терапии необходимо развитие и других биологических методов воздействия на микропаразитоценозы, в частности нормализации бактериальной флоры физио- и бальнеотерапевтическими процедурами, использованием гемосорбции при токсикоинфекциях и др.
Изменение течения ряда паразитарных болезней в современном мире в значительной степени связано с изменением характеристик хозяина и состава паразитоценозов, биологических свойств


их сочленов, широким и далеко не всегда адекватным применением химиотерапии, приведшим к развитию резистентности возбудителей заразных болезней, тяжелым дисбактериозам. Уточнение значимости этих факторов в формировании патологии должно сыграть важную роль в создании рациональных терапевтических мероприятий в восстановлении нормальной микрофлоры, а также, что не менее важно, в профилактике ятрогенного утяжеления течения болезней. Необходимо иметь в виду, что паразитоценологические исследования могут быть успешными только при использовании генетических и иммунологических методов. Помимо упорядочения системы проведения массовой и индивидуальной химиотерапии смешанных паразитарных болезней, большое внимание следует уделить развитию биологических методов воздействия на экопаразитарные системы.

## 7.2. МИКРОПАРАЗИТОЦЕНОЗ В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Нельзя изучать изолированно воздействия отдельных сочленов микропаразитоценоза на процессы, происходящие в организме хозяина. Между паразитами и сопутствующими им другими симбионтами осуществляются динамические взаимоотношения, которые определяются конкретными условиями гостальной и окружающей среды, структурой паразитоценоза и другими причинами. В целом же они находятся во взаимодействии с организмом хозяина, которое в первую очередь имеет иммунологический характер. Именно по этим причинам симбионты могут существенно менять свои свойства и воздействие на организм хозяина, равно как наблюдается и обратное действие, играющее существенную роль в инфекционной патологии.

Структурно-функциональная организация микропаразитоценоза сказывается в первую очередь на особенностях патогенеза заразных болезней человека [167]. Отсюда ясно то огромное значение, какое имеют специальные исследования микропаразитоце-нозов' для инфекционистов [307]. Полученные данные должны быть использованы врачом-инфекционистом не только для более детальной диагностики смешанных инфекций, но и при разработке рациональных методов лечения таких больных. Комплексная терапия, основанная на понимании и учете сущности микропаразитоценоза и паразитоценоза в целом, позволяет провести не только рациональное лечение основного заболевания, но иногда и обусловливает освобождение организма больного человека или реконвалесцента от других патогенных компонентов микропаразитоценоза, а также предупреждает развитие осложнений и переход патологического процесса в хроническую форму.

Основные положения и принципы паразитоценологии имеют первостепенное значение для врачей различных специальностей, однако наиболее нуждаются в понимании их инвазиологи инфек-

сионисты, разрабатывающие вопросы кишечных паразитозов. Проблема смешанных заразных болезней относится к важнейшим проблемам инфекционно-инвазионной патологии и паразитоценологии. Она постоянно привлекала внимание инфекционистов, но особенно большой вклад в разработку клинических вопросов смешанной инфекции в период 50—60-х годов внесли Г. П. Руднев [244] и его ученики. Он подчеркивал, что клиника инфекционных болезней постоянно той или иной стороной касается «паразитоценозов» даже тогда, когда ее вопросы рассматриваются на фоне так называемого нормального микропёйзажа, свойственного человеку. Г. П. Руднев считал, что инфекционный процесс никогда не следует рассматривать

как моноинфекцию, ибо развитие его идет в сочетании с микрофлорой человека, различно и многолико представленной в его теле. Он подчеркивал большое значение распознавания и обоснованного лечения больных людей со смешанной инфекцией, вызванной различными сочетаниями патогенных возбудителей в разных вариантах: вирусов с бактериями, бактерий с бактериями, гельминтов с патогенными простейшими грибами, а также других возможных ассоциаций.

Сочетание дизентерии с гельминтозами изучено наиболее подробно. Глистная инвазия способствует заболеванию дизентерией, отягчает ее течение, задерживает освобождение организма от ши-гелл, замедляет процессы репарации слизистой, способствует переходу дизентерии в затяжную и хроническую формы, а также формированию постдизентерийных состояний.

По данным Ю. А. Шамова [295], дизентерия с тяжелым течением болезни встречалась только в группе больных с сопутствующими гельминтозами, а течение средней тяжести было в два раза чаще, чем у больных без таковых (9,0 и 4,0 % соответственно). У больных дизентерией с сопутствующими гельминтозами нормализации стула задерживались, а средний койко-день был на 2,3 больше. У 17,4 % больных общее количество белка крови было ниже нормы, этот показатель оставался и в периоде реконвалес-Ценции. Альбуминово-глобулиновый индекс был ниже единицы (34,8%).

Заболевание дизентерией у больных дифиллоботриозом не протекает тяжелее, но сроки реконвалесценции удлиняются на 4—5 дней [105]. В особых условиях жаркого климата у больных дизентерией может наблюдаться одновременная инвазия несколькими паразитами, например амебами, шистосомами Мансона, анки-лостомидами. При определенном сходстве клинических симптомов, характерных для этих заболеваний, все же отмечено более тяжелое течение дизентерии. Я. А. Миллер и В. М. Борзунов [410] сравнивают течение дизентерии в сочетании с лямблиозом, описторхо-зом или энтеробиозом. Наиболее характерные особенности они отмечают в течении дизентерии, протекающей одновременно с лямблиозом, которые проявляются в более остром начале болезни и высокой температуре, чаще встречающихся диффузных бо-



лях в животе, отчетливее выраженном колитическом симптоме, ускоренной СОЭ1.

Л. Н. Одинцова [196] изучала клиническое течение и показатели некоторых из неспецифических факторов резистентности, а также вопросы терапии больных острой дизентерией в сочетании с описторхозом. Автор подтверждает, что острая дизентерия в сочетании с описторхозом протекает тяжелее, чем без него. Одной из важных особенностей является увеличение печени в частом сочетании с болями в правом подреберье или болями опоясывающего характера, ощущением горечи во рту. В целом снижаются показатели таких факторов неспецифической резистентности, как комплемент, пропердин и лизоцим, а также изменения каждого из них, связанные в первую очередь с тяжестью и периодом болезни. Поскольку хлоксил не влияет на течение дизентерии, не угнетает изученные факторы неспецифической резистентности, то дегельминтизацию надо проводить в ранние сроки болезни. Хлоксил целесообразно давать в дозе 0,06 г/кг массы больного в день в течение 5 дней.

К числу менее распространенных, чем дизентерия, но более тяжело протекающих бактериальных инфекций относится брюшной тиф, у больных которым также встречаются сопутствующие инвазии и инфекции. А. В. Усманова [283] описывает течение брюшного тифа в сочетании с амебиазом, лямблиозом, кишечным трихомонозом. При этом она указывает, что смешанная инфекция была отмечена в 29 % при тяжелом, в 28 % при среднетяжелом и в 13 % при легком течении брюшного тифа. У большинства этих больных отмечено снижение общего белка крови, главным образом за счет альбуминов. Альбуминово-глобулиновый индекс 0,5— 1,0 определен у 87,1 % обследованных больных. В крови снижалось содержание бета- и увеличивалось содержание альфа-1, и альфа-глобулиновых фракций. Дегельминтизацию больных брюшным тифом следует проводить в период реконвалесценции [295]. Обращается внимание на особо неблагоприятное сочетание брюшного тифа и амебиаза, при котором у одной трети больных развивались абсцессы печени.

Для некоторых районов СССР особое значение приобретают описторхозная инвазия у больных брюшным тифом и влияние ее на носительство брюшнотифозных сальмонелл. Известно, что сопутствующий описторхоз прежде всего сказывается на увеличении процента реконвалесцентов, у которых развивается брюшнотифозное носительство. Лечение хлоксилом больных описторхозом носителей брюшнотифозной палочки сказывается и на носительстве, которое часто прекращается после излечения от описторхоза.

У больных брюшным тифом, течение которого было отягощено сопутствующим кандидозом, наблюдались более выраженная интоксикация, ознобы, потливость, тахикардия, лейкоцитоз. У них затягивались сроки выздоровления, чаще отмечался субфебрилитет в период выздоровления и чаще формировалось бактерионосительство. Грибы рода кандида уменьшают возможности неспеци-

1 СОЭ — скорость оседания эритроцитов.



фических механизмов защиты. В крови снижаются титры брюшнотифозных агглютининов (1:26), комплемента (0,13), процент фагоцитоза (36) и фагоцитарного числа (7).

При этом установлено, что в присутствии грибов рода кандида значительно снижается чувствительность брюшнотифозной палочки к антибиотикам, например к левомицетину и тетрациклину, в 25 раз, что сказывается отрицательно на эффективности антибактериальной терапии этих больных.

Е. А. Кудинов [134] наблюдал пять больных брюшным тифом, сочетавшимся со шистосоматозом Мансона.

Характерными для клинической картины таких больных были их тяжелое состояние, особенно в начальном периоде болезни, длительное повышение температуры тела до 40° в течение двух-трех недель, появление розеол на фоне аллергического дерматита, выраженность нарушений функций кишечника, течение заболевания на фоне значительной эозинофилии, что необычно для брюшного тифа.

Одними из наиболее распространенных ныне вирусных инфекций являются вирусные гепатиты А и Б. Прежде всего отмечается большая продолжительность течения основной болезни у этих больных с сопутствующими аскаридозом и лямблиозом.

У больных, пораженных одновременно гельминтами и лямблиями, в 30,4 % независимо от тяжести болезни длительно держатся диспептические явления, сопровождающиеся повторными рвотами, метеоризмом, жидким частым стулом, болями в животе. Кожный зуд отмечен у 43 % больных, из которых у 5 % зуд сопровождался появлением на коже мелкоточечной или уртикарной сыпи. В периферической крови найдено повышенное количество эозино-филов, которое достигло 16 %.

По результатам пробы Квика — Пытеля, пробы с сахарной нагрузкой, тимоловой реакции, реакции Вельтмана и Таката — Ара у 41,4 % больных с микст-инфекцией перед выпиской функция печени полностью не восстанавливалась, в то время как без сопутствующих заболеваний это встречалось только у 20,4 % больных.

Описывая особенности клинического течения вирусного гепатита, протекающего в сочетании с лямблиозом, Л. В. Бурканова [56] указывает, что продолжительность интоксикации (13,5 и 9,5 дня) и желтушного периода (28,5 и 17,4 дня) больше, чем при гепатите без сопутствующих заболеваний. Важно подчеркнуть, что у всех больных с микст-инфекцией, по данным метода непрерывного фракционного дуоденального зондирования, выявлены функциональные нарушения желчевыводящих путей, которые могут носить гипертоно-гипокинетический, гипотоно-гипокинетический и смешанный типы. Установление характера дискинетических нарушений желчевыводящих путей при данной микст-инфекции важно для выбора терапии.

Ранняя клиническая диагностика вирусного гепатита, протекающего в сочетании с описторхозом, затруднена тем, что клиника отличается от типичного течения вирусного гепатита. Часто встречается острое начало, сопровождающееся острыми болевыми



ощущениями в правом подреберье. Повышение температуры до 38—40° отмечается в два, а ложноревматический сандром в три раза чаще, чем при вирусном гепатите. При этом преджелтушный период может затягиваться до трех недель и более. Возможно, это связано с тем, что в патогенезе имеет большое значение хо-лестатический, а не цитолитический компонент. Нередки боли в области желчного пузыря, положительные симптомы Ортнере и Курвуазье. Последующее течение болезни тяжелее по всем показателям: билирубинемии, гепатомегалии, болезненности и плотности печени при ее пальпации. Чаще встречаются обострения и рецидивы. У больных отмечается лейкоцитоз, эозинофилия и ускоренная СОЭ. Активность аминотрансфераз невысока, особенно по сравнению с резко повышенной холестеринэмией и сулемовой пробой.

Дегельминтизация хлоксилом, проведенная в остром периоде вирусного гепатита, снимает действие отрицательных факторов. Оценивая гепатотропное действие хлоксила и снятие действия такого вредного фактора, как глистная инвазия описторхами, можно в каждом конкретном случае решить вопрос о проведении ранней дегельминтизации.

Встречаются описания [134] клинических особенностей течения вирусного гепатита в сочетании со шистосоматозом Мансона. Особенностями течения вирусного гепатита при микст-инфекции этого рода являются затяжное течение желтушного периода (до 2— 2,5 мес), значительно выраженное расстройство стула, а также примесь слизи и крови в кале. Наряду с относительно большим увеличением печени определяется нарушение ее функциональных проб. Во всех случаях отмечено увеличение селезенки. Лечение схистосоматоза в этот период у больных не производилось.

Е. В. Корусевич [129], обследуя больных вирусным гепатитом, выявила у них одновременно наличие иерсиниозной инфекции. У больных продолжительнее сроки пребывания в больнице, вдвое чаще встречаются тяжелое течение болезни и во столько же раз — жидкий стул. Важным обстоятельством является развитие у 11 % больных осложнений (против 3 %, которые отмечены у больных без сопутствующего иерсиниоза) и остаточных явлений, к которым: чаще всего относятся увеличение печени на 1,5—2 см, функциональная билирубинемия, повышенная активность аминотрансфераз.

В настоящее время в СССР, как и во многих зарубежных странах, установлена заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом [88]. Изучение этой болезни с учетом результатов исследования паразитоценоза позволило показать возможность развития смешанной вирусо-бактериальной инфекции. Сочетанное течение рота-вирусной инфекции и шигеллезов накладывает особый отпечаток на клиническое течение последних [175]. Отличия дизентерии, которая играет роль основного заболевания, сводится к атипичному началу с развитием большой слабости, более тяжелому и продолжительному течению болезни.



Особого внимания заслуживает изучение роли грибов рода кандида при кишечных инфекциях, когда возбудитель последних, попадая в окружение сапрофитов и условно патогенных микробов, обитающих в кишечнике, может испытывать влияние ассоци-антов [241]. Изменение взаимоотношений самих микробов,

населяющих кишечник, в результате попадания и массивного размножения грибов рода кандида ведет к нарушению структуры микро-паразитоценоза, что может существенно отразиться на клиническом течении кишечных инфекций и методах их лечения. У больных острой дизентерией уже при поступлении в стационар можно выделить грибы рода кандида. Р. Н. Реброва [241] считает недостаточно обоснованным мнение об обязательном появлении грибов кандида у больных дизентерией в результате антибактериальной терапии, это скорее закономерность патогенеза дизентерии. Автор подчеркивает, что одновременное выделение грибов кандида и продолжающееся выделение шигелл у 87,8 % реконвалесцен-тов свидетельствует о свойстве грибов способствовать формированию длительного бактериовыделения шигелл. У шигелл в ассоциации с этими грибами повышаются их вирулентность, а также способность к приживлению шигелл на слизистых оболочках кишечника. Отмечено снижение чувствительности, шигелл к антибиотикам и фуразолидону под влиянием грибков кандида, например к левомицетину — от 156,2—2500 до 300—5000 мкг/мл. Однако этот процесс может быть приостановлен с помощью влияния антигрибковых препаратов (декамина).

В условиях высокой заболеваемости вирусным гепатитом, как уже отмечали, нередко возникновение микст-инфекций, в частности в сочетании с поражением организма различными грибами и с самым распространенным — рода кандида. Р. Н. Реброва [241] подчеркивает, что грибы обычно выделялись в сочетании с патогенными стафилококками. Эти грибы как участники микробных ассоциаций создают благоприятные условия для приживляемости патогенного стафилококка в желчевыводящих путях и тем самым способствуют развитию отягощенного течения болезни за счет развития воспаления в желчевыводящей системе. Чувствительность стафилококков в присутствии грибков снижается в 2—32 раза — большинства (72 %) штаммов, не меняется у 21, а у 7 % повышается (только в 2 раза).

Бифидобактерии встречаются в количестве менее 100 млрд. микробных тел в 1 г испражнений у 67 % больных вирусным гепатитом, отягощенным кандидозным бактериозом, в том числе у 33,3 % этих больных бифидобактерии отсутствовали даже в минимальных разведениях.

Это свидетельствует о существенном изменении анаэробного биоценоза кишечника, что может служить одним из критериев оценки степени тяжести заболевания.

Кандидозный дисбактериоз вызывает угнетение синтеза глю-кокортикоидных гормонов, а также метаболизма последних в пораженных гепатоцитах и сдвиги в обмене кетостероидов.

159

Отмечено суммарное снижение 17-ОКС у больных вирусным гепатитом, отягощенным дисбактериозом, а экскреция нейтральных 17-КС на всем протяжении болезни снижена и практически не изменяется в течение суток, что свидетельствует о глубоких нарушениях метаболической функции печени у этих больных.

Определены глубокие изменения как гормонального, так и ме-диаторного звеньев симпатико-адреналовой системы, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня экскреции адреналина (119,77 ммоль/сут) и норадреналина (290,16 ммоль/сут) в разгар желтухи и в период реконвалесценции. В остром периоде заболевания у больных вирусным гепатитом, отягощенным канди-дозным дисбактериозом, отмечено выраженное поликлональное увеличение сывороточных иммуноглобулинов классов JgM (2,39 мг/мл) и JgG (17,65 мг/мл).

Ускорению нормализации функции печени и уменьшению остаточных явлений способствует применение антимикотических препаратов, в частности леворина в дозе по 500 тыс. ед. 3 раза в день в течение 10—12 дней.

Глава 8

## СМЕШАННЫЕ ЗАРАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

### 8.1. ПАТОГЕНЕЗ СМЕШАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Прогресс биологических знаний, совершенствование методов этиологической, клинической и морфологической диагностики позволили установить, что значительная часть инфекционных процессов вызывается ассоциацией возбудителей: вирусно-вирусной, вирус -но-бактериальной, бактериально-бактериальной, бактериально-грибковой, бактериально-паразитарной и пр. Причем нередко микст-инфекция обусловлена тремя и более возбудителями, не имеющими подчас филогенетического родства. В этой связи смешанные инфекции в общебиологическом аспекте рассматриваются как широко распространенное в природе явление взаимодействий сочленов экопаразитарных систем [159, 168].

Применительно к патологии человека микст-инфекции являются доминирующими среди инфекционных заболеваний в детском возрасте, встречаются даже в антенатальном периоде [290, 291].

По данным Н. А. Максимович и В. И. Горина [152], у детей в возрасте 7—15 лет, умерших от первичной пневмонии, последняя в 81,3 % имела вирусно-бактериально-микоплазменную этиологию. Сходные данные о сочетании острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и микоплазмоза у детей получены Г. А. Буду [60]. Часто отмечается и совместное развитие различных по ассоциациям возбудителей кишечных инфекций [104, 106, 298]. У детей регистрируются случаи одновременного течения сепсиса и ОРВИ, сепсиса и кишечных инфекций [259].

В клинических и экспериментальных исследованиях получено немало фактов об особенностях течения в макроорганизме смешанного инфекционного процесса. В одних случаях сочетанная инфекция протекает значительно агрессивней соответствующих моноинфекций, в других — напротив, имеет более благоприятное развитие [100—102]. В то же время факторы, объясняющие атипичное течение смешаных

инфекций, равно как и большинство вопросов их пато- и морфогенеза, остаются неосвещенными. Это обстоятельство чрезвычайно затрудняет своевременную диагностику микст-инфекций, их этиологическую расшифровку, выбор оптимального варианта терапии. Со знанием патогенеза смешанного инфекционного процесса тесно связана и конструкция ассоциированных вакцин, а также методы их применения.
Анализ современных литературных данных позволяет выделить некоторые патогенетические звенья микст-инфекций. И в первую
11 — 5-99
161

Глава 8
СМЕШАННЫЕ ЗАРАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ
8.1. ПАТОГЕНЕЗ СМЕШАННЫХ ИНФЕКЦИЙ
Прогресс биологических знаний, совершенствование методов этиологической, клинической и морфологической диагностики позволили установить, что значительная часть инфекционных процессов вызывается ассоциацией возбудителей: вирусно-вирусной, вирус-но-бактериальной, бактериально-бактериальной, бактериально-грибковой, бактериально-паразитарной и пр. Причем нередко микст-инфекция обусловлена тремя и более возбудителями, не имеющими подчас филогенетического родства. В этой связи смешанные инфекции в общебиологическом аспекте рассматриваются как широко распространенное в природе явление взаимодействий сочленов экопаразитарных систем [159, 168].
Применительно к патологии человека микст-инфекции являются доминирующими среди инфекционных заболеваний в детском возрасте, встречаются даже в антенатальном периоде [290, 291].
По данным Н. А. Максимович и В. И. Горина [152], у детей в возрасте 7—15 лет, умерших от первичной пневмонии, последняя в 81,3 % имела вирусно-бактериально-микоплазменную этиологию. Сходные данные о сочетании острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и микоплазмоза у детей получены Г. А. Буду [60]. Часто отмечается и совместное развитие различных по ассоциациям возбудителей кишечных инфекций [104, 106, 298]. У детей регистрируются случаи одновременного течения сепсиса и ОРВИ, сепсиса и кишечных инфекций [259].
В клинических и экспериментальных исследованиях получено немало фактов об особенностях течения в макроорганизме смешанного инфекционного процесса. В одних случаях сочетанная инфекция протекает значительно агрессивней соответствующих моноинфекций, в других — напротив, имеет более благоприятное развитие [100—102]. В то же время факторы, объясняющие атипичное течение смешаных инфекций, равно как и большинство вопросов их пато- и морфогенеза, остаются неосвещенными. Это обстоятельство чрезвычайно затрудняет своевременную диагностику микст-инфекций, их этиологическую расшифровку, выбор оптимального варианта терапии. Со знанием патогенеза смешанного инфекционного процесса тесно связана и конструкция ассоциированных вакцин, а также методы их применения.
Анализ современных литературных данных позволяет выделить некоторые патогенетические звенья микст-инфекций. И в первую
U-5-99
161
очередь это относится к установленному феномену взаимовлияния микроорганизмов в условиях сочетанной инфекции [91, 92, 151]. Представляют интерес сообщения об активизации некоторых ферментов микоплазм под действием вируса ньюкаслской болезни [313]. Но те же микоплазмы способны ингибировать рост одних вирусов и стимулировать репродукцию других [441], и связано это с неправильной выработкой интерферона клетками, зараженными микоплазмами.
Противовирусные свойства некоторых микробов, по мнению ряда авторов [6,' 7, 151], способствуют благоприятному течению смешанного вирусно-бактериального инфекционного процесса.
Доказаны иммунодепрессивное действие многих вирусов [ 5] и связанное с этим формирование вторичного иммунодефицитного состояния, на фоне которого активизируется условно патогенная и вирулентная микрофлоры. Именно этим объясняется частое наслоение бактериальных инфекций на острые респираторные вирусные заболевания с развитием тяжелых деструктивных легочных осложнений [220, 291].
Таким образом, характер взаимодействия возбудителей в ходе смешанной инфекции можно подразделить на три варианта. Первый — экзальтация, т. е. взаимное усиление инфекционных агентов или усиление патогенности одного из них. Второй — интерференция— состояние, при котором один возбудитель препятствует размножению другого. Третий — независимое развитие каждого из микроорганизмов, включенного в ассоциацию [7].
Установлена четкая зависимость характера течения микст-инфекции от интервалов между первичным и вторичным инфицированием. Так, Л. А. Пчелкина [235], изучая сочетанное развитие в одном макроорганизме Ку-риккетсиоза и клещевого энцефалита, отметила, что при введении вируса через два часа после риккетеш последние подавляют размножение вируса, а если интервал в слоении инфекта составлял 15 дней, то такой феномен отсутствовал. Аналогичные данные по вирусно-бактериальным и другим сочетаниям получены в исследованиях А. С. Зиновьева, В. Ф. Ма-рендо и Л. С. Егоровой [102].
Среди факторов, играющих роль в развитии и течении смешанных инфекций, большое значение имеют сопутствующие соматические заболевания, сенсибилизация организма к возбудителям, пер* вичные и

вторичные иммунодефицитные синдромы, а у детей недоношенность и врожденные пороки развития [77].
Обобщая имеющиеся данные о патогенетических механизма] микст-инфекций, можно заключить, что характер и особенности течения зависят не только от взаимодействия инфекционных агеі тов, включенных в ассоциацию, но в значительной степени и ответных иммунологических реакций макроорганизма, на что ук< зывают работы ряда авторов [7, 92, 102].
Нами с сотдуниками Омского НИИ природно-очаговых инфе! ций теперь накоплены материалы по экспериментально-морфолс гическому изучению некоторых смешанных вирусно-бактериальш

и бактериальных инфекций. Первые опыты по анализу смешанной вирусно-бактериальной инфекции осуществлены на модели Омской геморрагической лихорадки (ОГЛ) и туляремии, воспроизведенной у носителей инфекций в соответствующих природных очагах — ондатрах. Учитывая высокую восприимчимость и чувствительность ондатр к обеим инфекциям, использовали минимальные заражающие дозы возбудителей: 100 ЛДбо/мл вируса штамма «Балангуль» и одну микробную клетку туляремийного микроба (штамм №503). Инокулировали их подкожно гетеролате-рально в задние левую и правую паховые области. Кроме одновременного заражения проводили наслоение туляремии на ОГЛ спустя 3 и 5 сут после первичного инфицирования. Контролем служили опыты, где животных заражали только одной из изучаемых инфекций при тех же дозах возбудителей и способах введения.
Помимо бактериологических, вирусологических и серологических методик исследований осуществлялось детальное морфологическое изучение смешанного инфекционного процесса и соответствующих моноинфекций в контрольных опытах. Обследованию подвергались .внутренние органы животных, забитых через каждые сутки, включая сроки естественной гибели.
В итоге комплексного исследования установлены некоторые закономерности в развитии воспроизведенной смешанной инфекции. Показано, что одновременное инфицирование животных возбудителями обеих инфекций вызывает более тяжелое течение ОГЛ при задержке развития туляремии. Этот феномен документировался ранней манифестацией (на 2—3-й сутки) у животных более тяжелых и распространенных органных повреждений, характерных для ОГЛ, в виде преимущественного поражения сосудов различных калибров. Кроме циркуляторных расстройств в них, как и при ОГЛ, протекающей в форме моноинфекции, обнаруживались деструктивные изменения стенок и эндотелиальной выстилки. Эндотелий набухал, пролиферировал и слущивался. В стенках сосудов происходила деструкция эластиновых и аргирофильных волокон, наступало плазматическое пропитывание и с накоплением ШИК-поло-жительных веществ (рис. 17, а). Особенностью васкулярных повреждений у этой группы животных в отличие от изменений сосудов ондатр, инфицированных только вирусом ОГЛ, являлась лим-фоплазмоцитарная инфильтрация стенок и периваскулярных пространств мелких и крупных сосудов (рис. 17,6).
В процесс преимущественно вовлекались сосуды вещества и оболочек мозга, где отмечены также тяжелые дистрофические изменения нейронов с тигролизом и васкуолизацией цитоплазмы (рис. 17, в), появлением феноменов нейронофагии, в оболочках развивались негнойные менингиты, которые не диагностировались У ондатр, инфицированных только ОГЛ. В конце опыта, преимущественно в центральной нервной системе, как следствие повышения сосудистой проницаемости, возникали также массивные кровоизлияния типа апоплексии. В легких при этом развивалась диффузная интерстициальная и геморрагическая пневмония. В то же вре-
и*
№
мя первые специфические признаки туляремии — гранулемы при смешанной инфекции появились в органах только к исходу 5-х суток, тогда как в опытах с соответствующей моноинфекцией — уже на 3-й сутки (рис. 17, г). Формировались типичные полиморфно-клеточные гранулемы в лимфоузлах, печени и селезенке. В дальнейшем число гранулем в органах нарастало, а отдельные из них некротизировались.
Особенностью развития изучаемой микст-инфекции в условиях трехдневного интервала между инокуляцией возбудителей явилось более агрессивное течение туляремии без заметных отклонений в развитии ОГЛ. При этом если в первые четверо суток после суперинфицирования морфологические изменения по характеру совпадали с таковыми у животных, инфицированных только вирусом ОГЛ и забитых в соответствующие сроки, то уже на 5-е и 6-е сутки течения микст-инфекции органные изменения резко отличались от найденных в предыдущие сроки. Макроскопически на фоне ярко выраженных циркуляторных расстройств у всех ондатр в печени, селезенке и лимфоузлах обнаружены крупнофокусные некрозы. Микроскопически в печени определялись тяжелая, жировая дистрофия гепатоцитов, очаги некрозов без клеточной реакции, а в синусоидах — бактериальные эмболы (рис. 17, д). Туляремийный возбудитель в этот период постоянно выделялся из крови и исследуемых органов всеми методами индикации, включая метод флюоресцирующих антител (рис. 18, а). На протяжении всего срока течения микст-инфекции в данном опыте в органах ондатр отсутствовали характерные для туляремии морфологические признаки — гранулемы, а преобладали экссудативно-альтеративные процессы, индуцированные туляремийным возбудителем, что указывало на абсолютную беззащитность макроорганизма в борьбе с туляремийным микробом.
Органные изменения у ондатр, инфицированных туляремией через 5 сут после инокуляции вируса ОГЛ, в основном совпадали с установленными у ондатр, зараженных только ОГЛ. Особенности течения смешанного инфекционного процесса в этом опыте проявлялись задержкой развития морфологических

изменений, свойственных туляремии, что находило отражение также в результатах микробиологических исследований.

Выявленные закономерности в развитии микст-инфекции у ондатр позволили предположить, что влияние на характер течения второй (сопутствующей) инфекции в зависимости от сроков наслоения ее определяется иммунологическими сдвигами макроорганизма в ответ на первичное заражение. В подтверждение этой концепции проведено изучение соответствующей микст-инфекции на. водяных крысах, которые, как и ондатры, служат источниками и носителями туляремии в природных очагах. Схема проведения опытов оставалась практически такой же, однако, учитывая, что водяные крысы к ОГЛ восприимчивы, но малочувствительны, доза вируса ОГЛ была 10 000 ЛД5о/мл, а наслоение туляремии на ОГЛ было осуществлено через 3 и 7 сут.

164

Анализ результатов комплексного изучения органов водяных крыс, инфицированных вирусом ОГЛ и через 3 сут возбудителем туляремии с учетом установленных доз возбудителя, показал, что обе инфекции при такой последовательности в наслоении протекают у животных параллельно, не оказывая заметных влияний друг на друга. При этом ОГЛ и туляремия по морфологическим, микробиологическим и вирусологическим показателям не имели заметных отличий от соответствующих моноинфекций, индуцированных раздельно у этих грызунов в контрольных опытах.

В то же время у животных, инфицированных возбудителем туляремии на высоте вирусемии (через 7 сут после введения вируса ОГЛ), туляремийный процесс по сравнению с предыдущим опытом и соответствующей моноинфекцией принимал необычные формы развития. Отличие прежде всего заключалось в ингибиции начальных фаз указанной инфекции. Первые специфические морфологические признаки туляремии — единичные гранулемы — появлялись в органах продуктивного компонента животных с микст-инфекцией на четверо суток позднее, чем при соответствующей моноинфекции. Замедленной была и обсемненность органов туляремийным микробом. Но в дальнейшем в течение одних суток происходило резкое усугубление тяжести туляремийной инфекции, протекающей в ассоциации с ОГЛ. При этом в органах водяных крыс, как и у ондатр, инфицированных туляремийным микробом через трое суток после введения вируса, отсутствовал продуктивный компонент воспалительных изменений, а выявлялись только экссудативно-некротические повреждения.

Максимум изменений отмечен в печени и селезенке. В этих органах при внешнем осмотре обнаружены обширные участки некроза ткани белесовато-желтого цвета без четких границ. Гистологически в печени на фоне повсеместной крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов в синусоидах выявлялись бактериальные эмболы. Выраженными были и гемодинамические расстройства в виде стазов, тромбоза мелких сосудов и очаговой геморрагической инфильтрации органов.

Таким образом, казалось бы при благоприятном развитии туляремии в начальных сроках микст-инфекции на последних этапах болезни процесс принимал чрезвычайно агрессивное течение, что и обусловливало тяжесть инфекции в целом.

Следующий этап по изучению смешанного инфекционного процесса — осуществление опытов на леммингах с воспроизведением сочетанной инфекции — туляремии и листериоза. Предварительно были определены восприимчивость и чувствительность этих тундровых грызунов к каждому из возбудителей. Установлено, что к обеим инфекциям лемминги высоковосприимчивы и высокочувствительны. Одной из особенностей морфологии туляремии у них явилось отсутствие в органах продуктивного компонента воспалительных тканевых реакций — гранулем, индуцированных туляремийным микробом. В морфологической картине инфекционного процесса явно преобладали альтернативно-экссудативные пора-

165

жения — показатель полной беззащитности животных к туляремии.

При моделировании микст-инфекции заражение осуществляли подкожно введением леммингам минимальных доз возбудителей одновременно и с наслоением туляремии на листериоз через 15сут после первичного инфицирования. Анализ полученных данных показал, что одновременное заражение леммингов листериозом и туляремией вызывает развитие смешанного инфекционного процесса, протекающего с некоторым усугублением листериозной инфекции. Подтверждалось это более ранней гибелью животных с микст-инфекцией при типичной морфологической картине листериозного сепсиса с формированием в органах листерием, характерных для этой инфекции преимущественно эпителиоидно-клеточных гранулем (рис. 18,6), которые в дальнейшем подвергались некрозу (рис. 18, в). В контрольном опыте, где грызунов заражали только листериозом, падежа не было.

При инфицировании животных туляремией через 15 сут после инокуляции листерий сроки гибели сокращались вдвое (4—5 сут) по сравнению с моноинфекциями. Гибель животных обусловлена чрезвычайно агрессивным течением туляремии, ассоциированной с листериозом [102].

Методами микробиологической индикации из органов павших леммингов выделен только туляремийный микроб. А при морфологическом исследовании печени, лимфоузлов, селезенки обнаружены обширке некрозы с колониями туляремийного возбудителя, т. е. морфологическая картина соответствовала туляремийной инфекции, протекающей у леммингов в виде моноинфекции.

Оценивая результаты этих исследований в свете имеющихся данных литературы о патогенезе

ассоциированных инфекций, можно заключить, что при одновременном заражении двумя возбудителями основное значение в ингибиции одного из инфекционных процессов имеет скорость иммунологического ответа организма на один из них, что, вероятно, в силу активации неспецифических реакций иммунитета способствует подавлению или задержке развития второй инфекции. Но это положение применимо лишь для объяснения задержки в развитии одного из параллельно протекающих инфекционных процессов в условиях одинаковой восприимчивости и чувствительности макроорганизма к каждому из них. При невысокой чувствительности и восприимчивости к одному из двух одновременно инокулируемых возбудителей скорость иммунологического ответа на его введение может быть ниже либо одинаковой с таковой на второй антиген. В такой ситуации задержка в развитии параллельно протекающей инфекции может не наступить. И подтверждением высказанной концепции в наших исследованиях [100, 102] служило отсутствие ингибиции туляремии даже в условиях раннего ее наслоения на ОГЛ у водяных крыс.

В изменении характера микст-инфекции при суперинфицировании решающая роль, по-видимому, принадлежит подготовленности защитных сил организма первичным заражением. Установлено, что

166

иммунный ответ на введение любого антигена развивается со сменой фаз высокой активности защитно-иммунологических реакций фазами их угнетения [98, 223, 229]. В равной степени это относится к гуморальным, клеточным и неспецифическим факторам иммунитета. Смена фаз иммунного ответа происходит в различные по времени сроки (часы, сутки, месяцы), что обусловлено многими моментами: активностью антигена, его количеством, чувствительностью и восприимчивостью к нему организма и т. п. Именно фаз-ность защитно-иммунологических реакций в ответ на первичное заражение, вероятно, определяет особенности развития смешанной инфекции в зависимости от сроков последующего инфицирования. Так, наслоение инфекции на высоте активности защитных реакций по отношению к первичному заражению тормозит вторичный инфекционный процесс, и напротив, присоединение второй инфекции в фазе угнетения этих реакций способствует активности ее, что особенно ярко наблюдалось нами при наслоении туляремии на ОГЛ с трехсуточным интервалом у ондатр, семисуточ-ным — у водяных крыс, а также при наслоении туляремии на листериоз у леммингов с 15-суточным интервалом. Очевидно, аналогичное течение инфекций в ассоциации наблюдается и при других этиологических сочетаниях, а также в условиях смешанных инфек-ционно-паразитарных процессов [95, 127].

Если оценить в общих чертах итоги проведенных исследований по изучению патогенеза микст-инфекций, то можно отметить четко установленное взаимовлияние входящих в ассоциацию инфекций в форме ослабления либо утяжеления одной из них. Решающими факторами здесь, помимо биологической природы возбудителей, являются отношение к ним макроорганизма (степень инфекционной чувствительности и восприимчивости), а также интервалы между первичным и последующим инфицированием.

Дальнейший прогресс в изучении патогенеза смешанных инфекций как человека, так и животных лежит на путях проведения комплексных исследований. При этом ведущее место в разработках должно быть отведено экспериментально-морфологическим и иммунологическим методам. Именно такого плана исследования позволят осветить многие вопросы патогенеза не только воспроизведенной микст-инфекции, но и расшифровать отдельные общие закономерности развития смешанных инфекций.

Достоверность результатов экспериментального изучения микст-инфекций во многом зависит от соблюдения при их моделировании ряда условий [101]. Во-первых, индуцирование смешанного инфекционного процесса должно осуществляться вирулентными штаммами возбудителей, обладающих свойствами штаммов, циркулирующих в природе. Во-вторых, при постановке экспериментов необходима стандартизация опытов (однотипность способа заражения, методик изучения и т.п.). Третьим непременным условием является знание степени инфекционной чувствительности и восприимчивости экспериментальных животных по отношению к возбудителям изучаемых инфекций. Наиболее ценными с позиций

167

эпидемиологических и эпизоотологических аспектов учения о природной очаговости следует признать опыты, осуществляемые на диких животных-носителях соответствующих инфекций в природных очагах. Очевидна необходимость дальнейшего накопления фактического материала по различным аспектам микст-инфекций у человека с последующей оценкой их в плане расшифровки общих закономерностей течения смешанных инфекционных процессов.

## 8.2. ГРИБКОВЫЕ БОЛЕЗНИ И МИКСТ-МИК0ЦЕН03Ы »

Грибковые болезни — актуальная проблема в мировом здравоохранении. Предполагается, что каждый пятый житель Земли страдает тем или иным микозом. Кроме того, значимость «подпробле-мы» поверхностных (дермато-) микозов обусловлена их контагиоз-ностью, а «подпроблемы» глубоких микозов — неопределенностью прогноза: в современном мире вновь ежегодно заболевают микозами 2 млн. человек, из них 2 тыс. (0,1 %) ежегодно умирает. Зоофильные трихофитоны являются причиной повышенной заболеваемости микозами в Швейцарии, США, Чехословакии, Югославии, Франции. В структуре заболеваемости некоторых стран Азии и Африки мицетома стопы занимает до 10 %• Увеличивается число выявляемых случаев сочетания туберкулеза и микозов легких в Мозамбике, Сенегале, Индии.

К группе грибковых болезней относится свыше 30 нозологических единиц, в том числе поверхностных микозов — около 10, глубоких — около 20. По степени тяжести микозы варьируют от легких заболеваний кожи до угрожающих жизни системных поражений. Известно примерно 400 видов грибков, патогенных для

человека и животных. До 100 тыс. спор различных грибков выделяется на 1 г почвы. Но их количество не коррелирует с заболеваемостью микозами [9, 10, 115, 116].
Источники инфекции при глубоких микозах — почва, растения, сырье на консервных производствах и спиртовых заводах, пыль на табачных и ткацких фабриках, крепежный лес в шахтах, гниющие доски в сараях, хранилищах, банях и жилищах, зерно, сахарный тростник, земляные орехи, сыр, мясо, рыба и костная мука, мебель, вентиляционные системы и кондиционеры в жилых, производственных и больничных помещениях. Зоофильная трихофития наблюдается преимущественно у животноводов, антропофильная — у медицинских работников, парикмахеров, микозы стоп — у рабочих моечных учреждений. Инжир способствует размножению Candida, поэтому он рассматривается как профессиональная вредность и как компонент питательной среды для дрожжеподобных грибков. Профессиональными могут считаться кандидо- и аспергиллоноси-тельство, а также микогенная сенсибилизация на дрожжевом и ли-моннокислотном производствах, где грибками-продуцентами слу-


жат Candida guilliermondii и Aspergillus niger, а дополнительным отрицательным фактором — загрязнение воздуха химическими соединениями (хлором, формальдегидом, аммиаком). Известен случай актиномикозного бронхита, развившегося как осложнение после вдыхания смеси серусодержащих газов во время аварии на производстве.
Паразитологи, эпидемиологи, гигиенисты изучают протозойный и бактериальный пейзажи сточных вод и ищут пути их обеззараживания. Но учитывается ли при этом, что, например, в США из активированного и очищенного осадка сточных вод с глубины 2—3 см выделено 38 видов грибков — Penicillium, Cladosporium и др., в том числе токсинообразующих — Fusarium, Aspergillus, что из кормов высевается до 50 видов различных грибков, вызывающих «кормовой токсикоз»? Учитывается ли роль грибково-бак-териальных ассоциаций в развитии внутрибольничной инфекции? А ведь, например, из воздуха и пыли больничных помещений (в том числе операционных залов) в ГДР было высеяно до 60 различных видов плесневых и дрожжеподобных грибков и дерматофи-тов: Penicillium, Aspergillus, Cladosporium, Rhodotorula, Mucor, Trichophyton, Keratinomyces и др. Из проб окружающей среды в помещениях солдатской казармы в ФРГ Penicillium, Aspergillus, Candida, Actinomyces высевались почти в 100 % случаев.
Грибки выделяются из мокроты здоровых людей в 20 % случаев, из нормального конъюнктивального мешка — в 15, из полости рта — в 50, из кишечника — в 30, из гениталий — в 10% и т. д. В среднем в 25 % случаев микозы становятся нередким, а в половине случаев — летальным осложнением трансплантации почек, операций на сердце, острой и хронической лейкемии. У 5 — 10 % больных в туберкулезных стационарах и санаториях выявляются гистоплазмоз, нокардиоз, аспергиллез, а среди больных хроническими гнойными заболеваниями различных локализаций — актиномикоз. Различные микозы у больных лепрой выявлены в одной трети случаев. Описаны вспышки споротрихоза у горняков, кандидоза — у новорожденных в родильных домах, острых плесневых пневмомикозов — у сельскохозяйственных рабочих, гисто-плазмоза — у военнослужащих. Адиаспиромикоз, кокцидиоидоми-коз диагностированы у домашних и диких животных, у рыб и земноводных.
Среди причин развития грибковых болезней — недостаточное или неполноценное питание, предшествующее заболевание (болезни крови, эндокринопатии); нарушение кровообращения нижних конечностей (болезнь Рейно, артериосклеротический эндартериит); неудовлетворительные бытовые или производственные условия, широкое применение антибактериальных, гормональных, цитоста-тических, иммуносупрессивных или контаминированных грибками лекарственных препаратов; хирургические вмешательства, перманентные внутривенные катетеры для парентерального питания; переливания крови; травматическая имплантация инфекции; перо-ральные контрацептивы. Нарушение обмена и снижение содержа-



ния витаминов А и Е в коже способствуют возникновению и поддерживанию распространенного рубромикоза, поверхностной трихофитии гладкой кожи. В то же время онихомикоз, обусловленный Trichophyton rubrum, у лиц старше 60 лет часто сочетается с онихогрифозом. Носителями и источниками актиномикозной, ги-стоплазмозной и других грибковых инфекций служат слюнные, желчные, мочевые и каловые камни. Возникновению паховой эпидермофитии способствует постоянное ношение плавок из синтетической ткани.
Среди осложнений глубоких микозов — рубцовые деформации полых органов (кишечника, мочеточников, мочевого пузыря, уретры, влагалища), кистозно-цирротические изменения в легких; тромбозы и инфаркты при паракокцидиоидомикозе, мукорозе и актиномикозе; поражение надпочечников с клинической картиной адиссоновой болезни при гистоплазмозе и криптококкозе; амило-идоз паренхиматозных органов и кишечника, бластоматозная трансформация очага поражения; канцерогенное и мутагенное действие плесневых грибков, например дисплазия пищевода у мышей в эксперименте. Частые сапрофиты кишечника — Actinomyces, Candida, Aspergillus — принимают участие в развитии аппендицита, флегмоны слепой

кишки, язвенного колита. Микотоксины грибков Cladosporium, Aspergillus, Penicillium, Alternaria, Cephalospo-rium и др. играют этиологическую роль при гемоцитопатиях. Грибки Candida — одна из причин аллергической перестройки у детей, страдающих хроническим нейродермитом. Выраженным аллергизирующим действием обладают также Trichophyton mentagrophy-tes и Epidermophyton floccosum. У больных микозами стоп развивается повышенная чувствительность к химическим раздражителям, что создает дополнительные предпосылки для развития профессиональных дерматозов, которые среди рабочих резиновой промышленности наблюдаются в 3 раза чаще, чем в отсутствие микозов, стоп, а при значительной давности микоза с множественным онихомикозом профессиональные дерматозы выявляются в 3,5 раза чаще, чем при ограниченном и непродолжительном микотиче-ском процессах. В патогенезе экзематозных процессов у текстильщиков в половине случаев основную роль играют микозы стоп, обусловленные Tr. rubrum, Tr. mentagrophytes nar. interdigitale [116].

Продукты метаболизма грибков — микотоксины (афла- и охра-токсины, цитринин, трихотецины, зеараленон, патулин, кандидо-токсин) обладают общеплазматическим действием. Они обусловливают цирроз печени у детей (индийский цирроз), заболеваемость первичным раком печени в Центральной Африке и Юго-Восточной Азии, балканскую нефропатию, эстрогенный синдром, алиментарно-токсическую алейкию. Афлатоксины распространяются и трансплацентарно.

Микозы представляют собой серьезную экономическую проблему.

Причиной гибели новорожденных и абортов у коров, буйволиц, овец, коз оказываются грибки Aspergillus, Candida, Mucor, Sac-



caromyces, Phycomyces. Значительный отход новорожденных телят наблюдался при генерализованном процессе, обусловленном ассоциативной инфекцией: Candida albicans + Aspergillus fumigatus. Маститы у скота вызывают Prototheca, Candida, Torulopsis, Cryp-tococcus. Нокардиоз протекает как полиартрит у ягнят. Риноспо-ридиоз и аспергиллез поражают пчел, вызывают массовый падеж домашней птицы. Грибково-грибковая ассоциация, куда входили патогенные для человека грибки — Aspergillus, Penicillium, Alternaria, Fusarium снижала всхожесть семян томатов.

Что, кстати, вообще понимать под широко эксплуатируемым термином «неспецифическая микрофлора»? Ведь для фтизиатров под этим понимается вся микрофлора (в том числе и грибки), кроме микобактерий туберкулеза. Для микологов — это все (в том числе и микобактерий туберкулеза), кроме грибков. Для венерологов — это все (в том числе и грибки и микобактерий туберкулеза), кроме гонококков, бледной трепонемы (Haemophilus du-creyi) и т. д. Но тогда в чем неспецифичность «неспецифической микрофлоры»? Может быть, именно ассоциации «специфической» и «неспецифической» микрофлоры характерны (специфичны) для тех или иных болезней? Установлено, например, что факторы, формирующие у стафилококка патогенность и устойчивость к пенициллину, способствуют развитию и сохранению кандидоноситель-ства у больных туберкулезом.

Еще в XIX в. первые исследователи актиномикоза обратили внимание на грамотрицательные микроаэрофильные палочки, имевшие тенденцию к переходу в кокковидную форму, которые в одной трети случаев обнаруживались в гное из актиномикозного очага у человека вместе с элементами лучистых грибков. Как спутник актиномицетов этот микроорганизм получил название Actinobacillus actinomycetum comitans, а его ассоциации с лучистым грибком придавалось значение «коллективного возбудителя». В дальнейшем было установлено, что актиномикоз в 85 % случаев (как, по-видимому, и другие микозы, например трихофития волосистой части головы и бороды) — смешанная инфекция. Ее состав при актиномикозе, кроме лучистого грибка и Act. act. comitans, зависит, как правило, от места внедрения основного возбудителя, а региональные различия в составе сопутствующей флоры используются как дополнительный диагностический тест при определении места первичного эффекта, часто визуально не выявленного.

В разные годы и в разных странах наряду с грибковыми моноинфекциями описывались заболевания человека и животных, при которых выявлялись различные ассоциации возбудителей. В систематизированном виде эти варианты можно представить следующим образом.

1. Мико-моноинфекции.

1.1. Поверхностные микозы: убиквитарные — микроспория, Рубромикоз (руброфития), трихофития, фавус (парша), эпидермофития, эритразма; тропические — лишай желтый, лишай чере-



питчатый (токело), лишай черный, пьедра, трихонокардиоз подмышечный и др.

1.2. Глубокие микозы: адиаспиромикоз, актиномикоз, аспер-гиллез, бластомикоз келоидный, бластомикоз североамериканский, гистоплазмоз, кандидоз, кокцидиоидомикоз, криптококкоз (торулез, бластомикоз европейский, филобазидиеллез), мицетома стопы (мадуромикоз), моноспориоз (аллешериаз, петриеллидиоз), мукороз, нокардиоз, паракокцидиоидомикоз (бластомикоз южноамериканский), риноспоридиоз, споротрихоз, хромомикоз (хромо-бластомикоз), цефалоспоризо, энтомофторомикоз (базидиоболоз) и др. [184].

2. Мико-микоценозы (би- и полимикоинфекции).

К ним относятся бимикоинфекции — гистоплазмоз+бластоми-коз североамериканский; актиномикоз в

сочетании с риноспори-диозом, или нокардиозом, или рубромикозом, или бластомикозом североамериканским, или кандидозом; кандидоз в сочетании с криптококкозом, или мукорозом, или рубромикозом, или аспер-гиллезом (гнойно-некротический панбронхит); криптококкоз+ас-пергиллез; цефалоспориоз+трихофития (простатит, лепроподобное поражение); микроспория+трихофития (онихомикоз); Epidermo-phyton floccosum-(-Trichophyton mentagrophytes; Tr. verrucosum-|-Tr. mentagrophytes; Tr. tonsurans+Pityrosporum ovale; Microspo-rum forrugineum+Tr. rubrum, тримико-инфекция — Tr. rubrum-|-Candida paracrusei-fCephalosporium (онизомикоз); Tr. rubrum в различных сочетаниях с Mucor, Scopulariopsis, Hormodendron, Cephalosporium, Sporotrichum, Monosporium, Trichotecium, Candida, Rhodotorula (рис. 19).

3. Микст-микоценозы.

3.1. Мико-бактериальные инфекции (ассоциации): кандидоз-|-+Ь-гемолитический стрептококк; Candida albicans + Geotri-chum-j-Staph. aureus (поражение кожи типа кериона); туберкулез в сочетании с кандидозом (поражения кожи, легких, мозговых оболочек, мочеполового тракта), с кандидозом и аспергиллезом (поражение легких), со споротрихозом (лимфаденит, поражение кожи), с цефалоспориозом (лимфаденит, грибковый сепсис), с криптококкозом (поражение легких), с кокцидиоидомикозом (поражение костей), с гистоплазмозом (поражение легких), с акти-номикозом (поражение легких, шейный лимфаденит, осложнение перелома нижней челюсти; актиномикозный абсцесс почки и туберкулезное поражение легких, тонкого кишечника, печени); Candida albicans + Pseudomonas aerugineus (онихомикоз); Cephalosporium acremonium Corda + Ps. aerugineus + Staphilococcus sp. (генерализованное язвенное поражение кожи); лепра в сочетании с трихофитией, эпидермофитией, пенициллиозом, споротрихозом, актиномикозом; Rhodotorula — фунгемия как осложнение стафилококкового эндокардита; различные грибково-бактериальные ассоциации (легкие фермера, мицетома стопы, хронический гнойный гидраденит, астиомен Гюгье); актиномикоз в сочетании с актинобациллезом, сифилисом (поражение легких); споротри-



хоз + сифилис (гуммозно-веррукозный дерматит); Aspergillus fumigatus + Listeria monocytogenes у косули (некрозо-геморра-гическая пневмония) (рис. 20, 21).

3.2. Мико-паразитарные инфекции (ассоциации): актиномикоз в сочетании с эхинококкозом (поражение легких, забрюшин-ной клетчатки, поджелудочной железы и клетчатки малого таза с прободением мочевого пузыря), с аскаридозом (поражение печени) ; аспергиллез + амебиаз; дерматофиты -+- аскариды -f- лямблии (увеличение продолжительности лечения микроспории в два раза по сравнению с неинвазированными больными); шистосомоз с криптококкозом (пневмопатия, менингоэнцефалит), с бластомикозом североамериканским; паракокцидиоидомикоз + гистоплазмоз + трипаносомоз североамериканский; различные ассоциации грибков, бактерий и простейших (хронические заболевания мочеполового тракта); хромомикоз -f- лейшманиоз; кандиоз + гель-минтозы у птиц; грибково-чесоточный дерматит у ежа.

3.3. Мико-вирусные инфекции (ассоциации): кандидоз + грипп, кандидоз + вирусный гепатит; актиномикоз + грипп.

Обращают на себя внимание следующие факты: сосуществование микобактерий туберкулеза и аспергилл или лучистых грибков в одном патологическом очаге, развитие ассоциативной патологии — криптококкозно-токсоплазмозной — у больного злокачественным лимфогрануломатозом; сочетание туберкулеза легких и нокардиоза головного мозга у алкоголика, страдавшего язвой двенадцатиперстной кишки; сочетанная актиномикозно-туберку-лезная инфекция у больного раком легких; формирование тубер-кулезно-актиномикозно-кандидозной инфекции у больного диабетом; выделение Candida albicans + Torulopsis glabrata из мокроты и крови больного острой миелогенной лейкемией, а также из мочи, крови и почечной ткани у больной раком влагалища; развитие бимикоинфекции (Mucor + Candida) с летальным исходом у свиньи после трансплантации почки с предварительной иммуносупрессией. Микозы стоп нередко сочетаются с пиодермией, экземой и псориазом. Интересен случай, когда пневмония, обусловленная бимикст-микоинфекцией (нокардии -{- стафилококки), подверглась спонтанному регрессу после дегельминтизации и установления контроля над диабетом.

В последнее время наряду с традиционной казуистикой различных вариантов микст- и мико-микоинфекций стали появляться работы обобщающего характера об этих микроассоциациях и их воздействии на макроорганизм. Предполагается, например, что первичный рак печени в Китае обусловлен взаимодействием афлатоксина Б и нитрозаминов из пищевых продуктов, вируса гепатита Б из воды, паразитарной инфекции и пестицидов из окружающей среды.

В этиологии воспалительных заболеваний мочеполовой системы у женщин трихомонадно-кандидозная ассоциация (рис. 22) приобрела такое же значение, как и трихомонадно-гонококковая. Тем более что в части случаев встречается «расширенная» ассо-



циация: Candida albicans + Trichomonas vaginalis + Neisseria gonorrhoeae. Хотя эти заболевания не опасны для жизни, однако из-за своей распространенности, продолжительности течения, локализации патологического процесса и удручающих симптомов (обильные, с неприятным запахом выделения, зуд, возможно, бесплодие) они вырастают в серьезную личную и социальную проблему, в частности вследствие

неэффективности рутинного монолечения, игнорирующего роль микст-микоценоза, куда могут входить еще и Enterobius vermicularis и др.

Рассмотрим роль каждого из участников микст- или мико-ми-коценоза в развитии патологического процесса. Аллергизирую-щее воздействие при микозах гениталий оказывает онихомикоз стоп. Это наблюдение не столь неожиданно, если принять во внимание, во-первых, наиболее частую причину онихомикоза — Tri-chophyton rubrum и, во-вторых, возможность лимфогенного распространения этой инфекции: жизнеспособные элементы грибка обнаруживались у больных в паховых лимфатических узлах. Дрожжеподобным грибкам отводится важное значение в ослож- | нениях эпидермофитии.

Способствуют возникновению актиномикоза и кандидоза брюшнотифозная инфекция, дизентерия, корь, вирусный гепатит, грипп. Введение животным бактериальных аллергенов перед заражением грибками Candida отягощает течение инфекции: повышается проницаемость органных гистогематических барьеров; повышается уровень контаминации экссудата, органов и крови; развивается дикорреляция между фиксирующей и ферментативной, активностью элементов ретикулоэндотелия; удлиняются сроки пребывания грибка в организме. Описано развитие мицетомы легкого в остаточной полости при эхинококкозе; аспергиллеза и ал-лешериаза — в санированной туберкулезной каверне. Собачья чума или туберкулез легких у человека (особенно фиброзно-ка-вернозная форма) оказываются предрасполагающим фактором для развития «синдрома латентного кандидоза» и нокардиоза (Nocardia asteroides). Отмечено закономерное присоединение'] Candida к стафилогенной инфекции с хроническим, торпидно те-;: кущ'им гнойным поражением кожи (импетиго, фурункулез, acne conglobata), устойчивой к общепринятой терапии. Вирус гриппа А создает благоприятный фон для дрожжеподобных грибков. Описан гистоплазмоз, осложнивший течение herpes zoster. Внача-J ле актиномикоза возникает воспаление, обусловленное банальной флорой, вырабатывающей гиалуронидазу «фактор проникновения») и поглощающей кислород. Этим создаются условия наибольшего благоприятствования для микроаэрофильных и анаэробных актиномицетов подобно условиям анаэробиоза при Bacillus tetani.

Многосторонне воздействие гельминтов на организм человека: микротравматизация, гипоацидоз; угнетение пепсинообразования в желудке и активности нормальной флоры кишечника; увеличение количества атипичной, гемолитической и эндотоксинообразу-



ющей палочки; аутоиммунные реакции против тканевых антигенов кишечника и других органов. Все это обусловливает дисбак-териоз и, следовательно, ухудшение пищеварения, увеличение количества гнилостной флоры в кишечнике, ухудшение усвоения пищи, нарушение обмена веществ и усугубление дисбактериоза, в котором важную роль играет грибковая флора — Candida, Geotrichum, Trichospiron, Actinomyces. Даже успешная дегельминтизация не всегда купирует аутоиммунное заболевание, в гене-зе которого гельминты сыграли роль пускового механизма. А аутоиммунное заболевание — почва для развития грибковой инфекции.

Поражение эндотелия желчевыводящих путей при вирусном гепатите облегчает грибкам и бактериям внедрение в субэпителиальную ткань и развитие микст-микоинфекции.

На плотной среде Сабуро с добавлением лепромина отмечается более пышный рост дрожжеподобных, плесневых грибков и дерматофитов. При помещении кусочков лепромы в жидкую среду Сабуро начальный рост грибков всегда отмечается вокруг этого кусочка. Периоды наивысшей биологической активности Mycobacterium laprae и грибков (четыре-пять недель роста) совпадают.

Итак, многочисленные факты свидетельствуют о том, что неспецифическая («негрибковая») флора — проводник, а затем и спутник, обеспечивающий ферментативную поддержку грибкам в организме человека или животного. При этом роль проводника для грибковой инфекции может играть другая грибковая инфекция, а присоединившаяся неспецифическая микрофлора способствует распространению первичной микотической инфекции. Рецидивам микроспории и осложнению течения эпидермофитии способствует присоединение дизентерии или глистной инвазии (эн-теробиоз, аскаридоз).

На раннем этапе развития актиномикоза незначительные клинические признаки сочетаются с обнаружением лучистых грибков в патологическом материале и стерильным в отношении бактериальной флоры посевом. А наслоение в дальнейшем сопутствующей флоры (в 50 % случаев — лекарственно-устойчивой, в свищевой стадии — с участием флоры окружающей среды) ведет к нарастанию признаков воспаления в очаге, учащению и удлинению фаз обострения, сокращению продолжительности фаз ремиссии, усилению интоксикации макроорганизма.

Проникая в паренхиму миндалин, Candida способствуют проникновению и активизации стафилококков и, возможно, являются для них питательной средой, обусловливая более выраженные патоморфологические изменения в миндалинах, чем при монобактериальной инфекции.

На почве микозов стоп, вызванных Tr. mentagrophytes var. in-terdigitale и Tr. rubrum, развивается рожистое воспаление нижних конечностей, обусловленное стрептококком. Присоединение паратифозной инфекции или дизентерии к микотическому, выз-



ванному тетрамикоинфекцией (Fusarium + Aspergillus + Mu-cor + Pennicilium), геморрагическому и язвенно-некротическому гастроэнтериту, привело к значительному падежу поросят, а переболевшие резко снижали упитанность и при дальнейшем откорме — привесы.

Борьба болезнетворных грибов за питательные вещества и в конечном биологическом итоге сохранение вида грибка и сосуществующих с ним микроорганизмов требуют одновременно си-нергичных отношений с одними ассоциантами и антагонистических — с другими, нейтралистских — с третьими. В микст-мико-ценозе имеют значение вирулентность и патогенность, качественное и количественное соотношения между ассоциантами, состояние организма хозяина. Описан случай, когда у больного острой, терапиерезистентной (винкристин, преднизон и др.) лимфоцитар-ной лейкемией развился пневмоцистоз (Pneumocystis carinii), поддававшийся лечению триметопримом и сульфаметоксазолом. На этом фоне у больного возник мономикотический (Chaetomium cochlioides), а затем после применения перманентного внутривенного катетера — бимикотический плеврит (присоединилась инфекция Candida albicans). В терминальной стадии болезни у больного развилась бактериальная бронхопневмония, обусловленная Klebsiella.

Бикультура Candida (чаще — albicans) + Shigella flexneri newcastli отличается большей вирулентностью, чем те же монокультуры; присутствие дрожжеподобных грибков способствует приживляемости и реализации патогенных свойств шигелл и сальмонелл, даже в небольшом количестве попавших в кишечник. Доза Corinebacterium diphtheriae, недостаточная для воспроизведения инфекции у морских свинок, в сочетании с Candida albicans обусловливает развитие дифтерии глаза. При предварительном инокулировании бикультуры Salmonella typhi + Candida снижается устойчивость животных к повторным заражениям брю-' шным тифом, не повышается уровень брюшнотифозных агглюти-. нинов в крови, угнетается выработка поствакцинального брюшнотифозного иммунитета.

В ассоциации с дрожжеподобными грибками у Shigella, Salmonella, Cor. diphtheriae и стафилококков в 2—60 раз повышает-^ ся устойчивость к антибактериальным антибиотикам, фуразоли-J дону, декамину. Более того, Candida используют антибиотики как источники питания. Но даже препараты, активно подавляющие in vitro рост шигелл, стафилококков, влагалищных трихомо-над, не всегда оказываются эффективными в лечении болезни. Дело в том, что в очаге поражения увеличиваются количественно и активизируются дрожжеподобные грибки. Под «вывеской» дизентерии, брюшного тифа и т. д. они обусловливают дальнейшее развитие патологического процесса у больного. Предполагается, что по аналогии с ассоциацией гонококки + трихомонады Candida персистируют внутри этих паразитов по типу незавершенного фагоцитоза.

176

Все это объясняет более частое развитие затяжных и хронических форм болезни, более длительное бактерио- и миконоси-тельство, что весьма важно как с точки зрения увеличения дней нетрудоспособности и койко-дня, так и в эпидемиологическом отношении, если одновременно не проводится противогрибковая терапия. Закономерность и количественная корреляция высева из зева больных тяжелой формой дифтерии и терапиерезистент-ных дифтериеносителей позволяет предположить, что Candida — облигатное условие в обоих случаях и динамика высева грибка — показатель эффективности лечения или санации: значительное снижение частоты кандидоносительства отмечено после санации дифтериеносителей антибактериальными антибиотиками (!).

Частота обнаружения Candida в мокроте больных туберкулезом зависит от возраста последних, перенесенных ими или пред-существующих интеркуррентных заболеваний, характера проводившегося лечения. Банальная флора (стафилококк, протей, пневмококк, синегнойная палочка, катарральный диплококк, гемолитический стрептококк и др.) наиболее часто выделяется у больных туберкулезом, осложненным кандидозом (у них отмечается и более тяжелое течение заболевания), реже — у кандидо-носителей и в отсутствие дрожжеподобных грибков. О синергич-ности микобактериальной ассоциации косвенно свидетельствует перекрестная агглютинация между Candida и Salmonella chole-raesius [241].

Дизентерия, брюшной тиф и другие кишечные инфекции, обусловленные микст-микоинфекциями, протекают более тяжело: становятся выраженными токсикоз, эксикоз, лихорадка, тахикардия, лейкоцитоз, биохимические сдвиги в крови; затягивается колити-ческий синдром, возрастает число обострений, подавляется комплементарная активность сыворотки; в крови появляются ауто-антитела к тканям толстого кишечника, предупреждая о возможности аутоагрессии. Микст-микоинфекция — вирус гриппа А + + Candida -J- стафилококки — существенно отличается от этих моноинфекций более интенсивным и более ранним накоплением в легочной ткани вирусного антигена и более поздним его исчезновением, большим количеством почкующихся грибковых клеток и кандидозного псевдомицелия.

Присутствие дрожжеподобных грибков в организме больного вирусным гепатитом отрицательно влияет на механизм специфического и неспецифического иммунитета, усиливает по сравнению с вирусной моноинфекцией воспалительный процесс в желчевыво-Дящих путях, затягивает период выздоровления и ухудшает прогноз: постинфекционный холецисто-холангит приобретает хроническое течение и способствует развитию цирроза печени. Присоединение микотоксикоза ведет к бластоматозиой трансформации Цирроза. Роль Candida в этой микст-микоценозной патологии подтверждается большими частотой и количеством высевания культуры грибка из желчи, во-первых, у больных с осложненным вирусным гепатитом, во-вторых, из порции С чаще, чем из пор-

177

ции В, а из порции В чаще, чем из порции А. Нарушение сахарного баланса в организме при вирусном гепатите, глюкозотера-пия и гипергликемия создают дополнительные благоприятные условия для развития кандидоинфекции и кандидоносительства. Конечно, следует иметь в виду, что в состав микрофлоры желчи у

больных вирусным гепатитом входят также E. coli, энтерококки, стрептококки, сарцина и др.
Присоединение гриппа А уже в период реконвалесценции от тяжелого висцерального актиномикоза также предполагает неблагоприятный прогноз.
Candida активируют Myc. tuberculosis: гибель животных наступает быстрее, патоморфологические изменения выражены резче и каверны в легких развиваются в 4 раза чаще, чем при туберкулезной моноинфекции. В то же время C. albicans в мочеполовом тракте, возможно играют протективную роль в отношении гонореи, так как обладают свойством сдерживать рост Neis-seria gonorrhoeae. Лучистые грибки и аспергиллы (Asp. fumiga-tus, A. niger) подавляют микобактерии туберкулеза: при этих микст-микоценозах отсутствует ранняя диссеминация, типичная для монотуберкулезной инфекции. И наоборот, реконвалесценция от туберкулезной инфекции ведет к нарастанию активности ас-пергилл, распространению процесса в легком, формированию (в эксперименте) гигантских аспергиллом в брюшной полости.: Грибки рода Penicillium, Trichoderma spp., Gliocladium spp. обладают бактериостатическим и бактерицидным свойствами и, участвуя в микробной ассоциации, по-видимому, также демонстрируют протективный эффект, как и другие грибки — продуцент; ты антибактериальных антибиотиков.
Таким образом, можно считать, что ассоциации возбудителей-мико-мико- или микст-микоинфекций скорее закономерны, чем случайны, и скорее взаимосвязанные сообщества, чем плюралий стические индивидуальности. Различные варианты микоценозов являются причиной возникновения патоценологического процесса, следствием его развития и (или) метатерапевтической ятрогени-ей.и (или) свидетельством терминального состояния больного. <■
Микоценозы возникают на почве патологического иммунитета* и индуцируют его вторичную недостаточность. Возникновению микоценоза способствуют профессиональные вредности, но микоценозы вызывают и повышенную чувствительность к ним. Грибки в одних случаях открывают ворота иноприродной микрофлоре, а в других — играют по отношению к макроорганизму защитную роль.
Микробиологическая диагностика [145] моно- или полимикоти-ческой инфекции заключается в микроскопировании нативных и окрашенных мазков из патологического материала и культураль-ном исследовании.
В патоморфологических исследованиях [288] применяются методики Мак-Мануса — Хочкисса, Гомори — Грокотта, Гридли. При глубоких микозах структура патологического очага харак-

теризуется развитием специфической грануломы. Псевдокарцино-матозная гиперплазия эпидермиса при ряде глубоких микозов и гистологическая картина плоскоклеточного рака нередко настолько сходны, что глубокие микозы и новообразования малоразличимы. При дерматомикозах патогистологическая диагностика используется лишь по специальным показаниям.
Иммунологическая диагностика даже со стандартизированными коммерческими антигенами остается пока ориентирующим исследованием.
Трудность дифференциальной диагностики заключается нередко в сходстве клинической картины американского трипаносомоза и гистоплазмоза, онхоцеркоза и гистоплазмоза, туберкулеза и аспергиллеза, туберкулеза и нокардиоза, нокардиоза и актиномикоза, актиномикоза и кокцидиоидомикоза, лепры и дерматомикозов. Только актиномикоз мягких тканей челюстно-лицевой области приходится дифференцировать с 40 болезнями. Сложность диагностики увеличивается при распознавании смешанных грибковых инфекций, например сочетания мукорозного менингоэнце-фалита и гистоплазмозной пневмопатии со сходными с ними туберкулезом, криптококкозом, нокардиозом.
Средства и методы диагностики микозов и других инфекций и инвазий достаточно хорошо разработаны, и в принципе не следует начинать лечение больного без предварительного изучения биоценоза области очага поражения.
Лечение глубоких микозов основано на противогрибковых препаратах (при актиномикозе — на актинолизате): амфотери-цине Б, амфоглюкамине, микогептине, анкотиле, кетоконазоле, нистатине, леворине. Развитие вокруг внедрившегося в ткани патогенного грибка специфической гранулемы — мицетомы, окруженной соединительнотканной оболочкой, препятствует проникновению лекарственных веществ к паразиту. В комплексе лечения больных глубокими микозами используются хирургический метод лечения, ультразвук, дезинтоксикационная терапия. В лечении поверхностных микозов — гризеофульвин, миканден, фуль-цин S, фунгифос, хлорацетофос, батрафен и другие препараты, комбинируемые с разнообразной местной терапией.
Метронидазол (фазижин) и ваготил эффективны как проти-вотрихомонадно-кандидозные препараты в лечении микст-микоинфекций гениталий. Микозолон, травокорт и травоген объединяют противогрибковое и стафилококковое действие миконазола с противовоспалительным действием кортикостероидов и применяются в лечении микст-микоинфекций кожи и онихомикозов, протекающих с проявлениями микогенной аллергии. Хлороцид (хлорамфеникол) с успехом используется при микст-микоин-фекциях у животных (актиномикозе, чуме собак, орнитозе голубей и др.). Если при лечении гипертрофического фарингита не Учитывается необходимость сочетанного антибактериального и энтимикотического лечения, то такие больные нередко становятся постоянными пациентами [9]. Аутоаллергические сдвиги и сни-

жение общей иммунологической реактивности необходимо учитывать при разработке методов патогенетического лечения, применяя этиотропную терапию с дененсибилизирующей, стимулирующей, общеукрепляющей, иммунокоррегирующей.

Проблема профилактики глубоких микозов связана, в частности, с нерешенными проблемами эпидемиологии и патогенеза при этих болезнях и поэтому подробно не разработана. Она может быть обеспечена своевременной и тщательной санацией полости рта, первичной обработкой переломов нижней челюсти, лечением хронического тонзиллита, гайморита, отита. При повышенной запыленности на производстве, при обработке материалов растительного или животного происхождения необходимы респираторы. Следует тщательно обрабатывать места травм с нарушением целостности кожного покрова, строго соблюдать правила асептики и антисептики при операциях и перевязках. Работа с возбудителями особо опасных глубоких микозов проводится в соответствии с имеющимися инструкциями. Следует иметь в виду, что в пыльных производственных помещениях, в старых деревянных домах, в комнатах со старой мебелью после тщательной уборки высеваемость различных грибков уменьшается в 14 раз. Профилактикой глубоких микозов у больных с предшествующими заболеваниями следует считать контроль за фон(Ш вой патологией и периодические микологические исследования со-скобов со слизистых оболочек, мокроты, гноя от лиц, входящих в группу риска. Потому что, когда появляются клинические призна! ки вторичного кандидоза, лечение по этому поводу может быти уже слишком поздним. Губительное действие на дрожжеподо<Я иые грибки оказывают прямые солнечные лучи.

В профилактике дерматомикозов основную роль играет сани<| тарно-эпидемиологический надзор за банями, бассейнами и обе служивающим их персоналом; за детскими коллективами и пер! соналом в этих учреждениях; санитарная пропаганда о значении индивидуальных головных уборов, белья, обуви; одновременное лечение всех заболевших в семье или коллективе и синхронная дезинфекция.

## 8.3. СМЕШАННЫЕ ЗАРАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Смешанные заразные болезни представляют собой результат воздействия на организм животного нескольких вирулентных или условно патогенных возбудителей, которые могут формировать более или менее стойкие сочетания, или ассоциации. Эти болезни приобрели особую значимость в условиях современного интенсивного животноводства. Дело в том, что по мере разработки эффективных средств лечения" и профилактики ряда тяжелых инфекций на передний план выступили хронические, латентные, персистентные инфекции, при которых возбудитель длительное время нахо-



дится в организме и возникает реальная возможность присоединения другой инфекции или инвазии. Кроме того, при высокой концентрации поголовья создаются условия для многочисленных пассажей возбудителей.

При существующем множестве и убиквитарности патогенов разных таксонов трудно представить обособленную инфекцию (инвазию). Ее можно воспроизвести только в опыте на животных-гнотобионтах. В естественных же условиях в теле каждого животного встречаются ассоциации паразитирующих форм, именуемых микропаразитоценозами (см. разд. 2.1). Они представляют собой совокупности различных патогенов (бактерий, микоплазм, хлами-дий, риккетсий, вирусов, патогенных грибов, зоопаразитов), обусловливающих возникновение тех или иных болезней.

Смешанные заразные болезни сельскохозяйственных животных известны давно. Однако только в последние годы в связи с развитием паразитоценологических исследований их изучение становится на научно-методологические позиции. Как указывает А. П. Маркевич [168], для познания явлений и процессов паразитизма во всей их сверхсложности требуются преобразование теоретической основы и системы паразитологической науки, смена старых методологических установок, унификация понятийного и категориального аппаратов, новые методологические подходы в научных исследованиях.

Смешанные заразные болезни получили широкое распространение и приносят большие экономические убытки. Эти болезни обусловлены изменчивым сочетанием вирусов, бактерий и условных патогенов, которые проявляют патогенные свойства лишь в определенных условиях. Часто эти свойства инфекционных агентов могут усиливаться в условиях микропаразитоценоза, вызывая тяжелое течение болезни. Этиология, диагностика, лечение и профилактика смешанных болезней представляют серьезные затруднения при изучении.

Вопросы этиологии являются стержневыми в изучении смешанных болезней. Они сложны в силу обилия и многообразия возбудителей заразных болезней и отсутствия адекватных методов их изучения. При выяснении этиологии смешанных болезней на вооружении остаются традиционные методы изучения моноинфек-Ций. Необходимо, однако, проводить полное и разноплановое исследование всех болезнетворных сочленов микропаразитоценоза. Важным является использование разных методов индикации болезнетворных агентов. В связи с обилием болезнетворных возбудителей и их разнообразным сочетанием необходимо разделить паразитарные болезни на группы в зависимости от систематического положения их возбудителей. На этом основании выделены вирусные, вирусно-бактериальные, вирусно-микозные, вирусно-зо-°паразитарные, бактериальные, бактериально-зоопаразитарные смешанные болезни.

Вирусные ассоциации. Взаимодействие вирусов в смешанных инфекциях — поныне непознанный процесс, в котором участвуют

не только вирусы с их многочисленными и разнообразными связями, но и организм хозяина, прежде всего клетки, в которых происходит их развитие. Сочетание двух вирусов в одной клетке некоторые авторы считают возможным при условии разной локализации вирусной репродукции [49]. Это демонстрируется на примере сочетания герпес-вирусов, формирующих внутриядерш включения, с вирусом вакцины или эктромелии, или бешенства другими вирусами, формирующими цитоплазматические включ< ния. Известно, что взаимоотношения вирусов не всегда завис5 от места их репродукции и формирования внутриклеточш включений. Вирусы с разной локализацией репродукции и вю риклеточных включений, даже с разными нуклеиновыми кисл< тами, могут подавлять репродукцию друг друга. И наоборот, ме; ду вирусами, имеющими аналогичную локализацию в клетке, koi куренции, взаимного подавления может и не быть.

В настоящее время накоплена значительная научная информация, свидетельствующая о том, что характер взаимодействия вирусов нельзя объяснить лишь особенностями локализации. В этом сложном процессе ведущее место, вероятно, занимает конкуренция за метаболическую систему клетки, обеспечивающую вирусы энергией и пластическим материалом.

При взаимодействии вирусов возможна конкуренция за проникновение вируса в клетку. В одну клетку может проникнуть не сколько разных вирусных частиц, а в процессе размножения взаимодействие может проявиться на уровне вирусных геномов.

При взаимодействии вирионов могут возникнуть вирусы с н< выми наследственными свойствами. Это имеет важное значен! при получении вирусов с полезными признаками, в частности ва] цинных вирусов. У них, с одной стороны, должны быть хорош выражены антигенные качества, способность активно индуцир< вать наработку иммунитета. С другой — они должны отличатьс слабой вирулентностью и невысокими реактогенными свойствам) Это свойство является не менее важным, так как от него завис! поствакциональное состояние привитого поголовья.

Генетическое взаимодействие вирусов представляет больш интерес не только в прикладном, но и в теоретическом отношенш Известно, что именно на модели вирусов был расшифрован ген< тический код, позволяющий понять сущность сложных генетич( ских преобразований, происходящих в вирусном геноме при т( или иных ассоциациях.

В условиях смешанной инфекции возникают рекомбинацш вследствие которых в популяции вирусов образуются новые ш тегрированные генотипы. Возникновение рекомбинаций происх( дит не за счет обогащения вирусной популяции генами с измененными функциями, а в результате перераспределения существующих генов. Это приводит к появлению популяции с новым интегрированным генотипом.

Частота рекомбинаций у различных вирусов варьирует. Низкой она оказалась у ДНК-геномных полиомавирусов, однако



ультрафиолетовое облучение, нарушающее структуру нуклеиновой кислоты, обусловило существенное повышение частоты рекомбинаций. Механизм рекомбинаций окончательно не познан. Предполагается, что в условиях смешанной инфекции происходит лишь обмен информацией без взаимной передачи генетического материала.

Попытки осуществить рекомбинации у вирусов ньюкаслской болезни, везикулярного стоматита и респираторно-синцитиального вируса не дали положительных итогов, но в результате этих исследований были получены комплементирующие гетерозиготы, которые имитировали рекомбинации. Это — нестойкое объединение генетического материала вирусов. Потомство гетерозиготных вирусов объединяет признаки родителей, как и при рекомбинациях, но при пассировании происходит распад на родительские варианты.

Существуют и негетические взаимодействия вирусов. Феноти-пическое смешивание представляет собой взаимодействие, при котором формируется вирусное потомство с геномом одного из родительских вирусов, а антигенные свойства унаследуются от обоих взаимодействующих вирусов. Это объединение нестойкое.

Вирусные ассоциаты по составу могут быть весьма разнообразны. Возможно партнерство как близкородственных вирусов, так и вирусов, принадлежащих к разным семействам и даже с разными нуклеиновыми кислотами.

При таком множестве вирусных ассоциаций классификация по этиологическому принципу представляется неподходящей, более приемлемо их распределение по характеру взаимодействий. В зависимости от взаимного влияния партнеров, характера воздействия на макроорганизмы и клинического проявления болезни вирусные ассоциации можно подразделить на три разновидности: независимое и беспрепятственное размножение вирусов; экзальтация, при которой один вирус усиливает действие другого; интерференция, характеризующаяся подавлением репродукции одного вируса другим.

Независимое размножение вирусов характеризуется одновременным накоплением партнеров ассоциата в клетках и тканях ма-хрооргаиизма. Вместе с тем сочетание патогенных агентов не остается без последствий для макроорганизма, где происходит наслоение вызываемых каждым вирусом повреждающих воздействий, течение болезни становится более тяжелым. При сочетании ортомиксо- и энтеровирусов в органах животных возникают па-томорфологические изменения, свойственные обеим инфекциям.

Вирус ньюкаслской болезни, по сообщению К. П. Юрова [310], размножается одновременно с вирусами инфекционного бронхита и ларинготрахеита. При независимом размножении этих вирусов в организме птиц такая ассоциативная болезнь характеризуется тяжелым течением.

При экзальтации наблюдается взаимное усиление вирусов, происходит увеличение накопления инфекционного вируса в тканях больного организма, усиление повреждающего воздействия на тка-
183
ни и органы, усугубляется тяжесть клинического проявления болезни, патоморфологические изменения становятся более значительными, падеж больных животных возрастает. Феномен экзальтации при вирусных ассоциациях широко распространен, но недостаточно познан. Изучение экзальтации имеет важное прикладное значение, так как она сопряжена с повышенным отходом поголовья и значительными экономическими убытками.

Об экзальтации вирусов Е. М. Досер [87] пишет как о широко, распространенной форме вирусного взаимодействия. Автор указывает на вероятное значение стимулирующих факторов в активизации латентных вирусных инфекций и в усилении патогенности ви-' русов.

Важная роль отводится тропизму вирусов, в этом плане интерес представляет сочетание вирусов с одинаковым тропизмом. Поражая одну и ту же ткань, вирусы взаимно усиливают разрушаю* щее действие при условии, если между ними не будет проявляться интерференция. Такие сочетания вирусов обусловливают качеств венно новые поражения с измененными признаками, что отражает-1 ся на вирусной репродукции.

Стимулирующее взаимодействие вирусов, проявляющееся усилением патоморфологических изменений, описано на примере со-| четания вируса Сендай с вирусом чумы свиней, арбовируса и ви-1 руса ньюкаслской болезни, вирусов гриппа и парагриппа, вируса! гриппа и аденовируса. При сочетании аденовируса и вируса инфек! ционного бронхита наблюдается сильное поражение слизистой обо-лочкн трахеи при тяжелом течении болезни.

Существует мнение о том, что основой экзальтации вирусов^ является способность подавлять действие интерферона. Такая интерферонная активность присуща стимулирующему вирусу. Некоторые исследователи наблюдали подавление синтеза интерферо-] на при смешанном заражении клеточной культуры почки крупного рогатого скота вирусами ньюкаслской болезни и диареи телят. При моноинфекции вирус ньюкаслской болезни индуцирует синтез интерферона, а при смешанной инфекции ни тот, ни другой вирус этими свойствами не обладает. Происходит подавление синтеза интерферона, исчезает антивирусная активность.

Стимулирующим фактором могут быть не сами вирусы, а ве-, щества, которые не связаны с вирионами и отделяются при центри-1 фугировании, но их синтез клетками обусловливается вирусной инфекцией. Различают несколько типов таких веществ: стимулон,-усилитель, блокер и др. К сожалению, механизм действия стиму^! лирующих веществ не выяснен.

При взаимодействии вирусов часто наблюдается не стимули-' рующее, а, наоборот, взаимно угнетающее влияние (интерференция). При этом задерживается репродукция интерферируемого вируса, снижается его накопление в тканях. В некоторых случаях возможна взаимная интерференция. В настоящее время феномен интерференции используется в практике. Ветеринарные специалисты получают и широко испытывают лечебные и профилактические
184

достоинства интерферона. Установлено, что система интерферона в организме животного осуществляет контрольно-регуляторные Функции, которые направлены на сохранение клеточного гомеоста-за Вирусы являются традиционными и универсальными индукторами интерферона, хотя этим свойством обладают многие и невирусные организмы (бактерии, риккетсии, хламидии, простейшие и др.). Синтез интерферона является сложным многоэтапным процессом. Он завершается выходом наработанного интерферона за пределы клетки.

Важность и перспективность интерферона сопряжена с его эффективностью на ранней стадии вирусной инфекции. В тот период течения инфекционного заболевания, когда противовирусные антитела еще не наработаны, защитная функция в основном приходится на интерферон, обеспечивающий хороший лечебный эффект. Так, например, у экспериментальных цыплят, зараженных псевдочумой, наблюдалось торможение репродукции вируса в случае предварительного интраперитонеального введения интерферона.

Интерферон является замечательным универсальным средством неспецифической защиты. Он образуется всеми клетками инфицированного организма сразу после проникновения вируса. Важнейшими его функциями являются антивирусная, радиопротективная и др.

Патогенные штаммы некоторых вирусов слабо чувствительны к интерферону. Этим свойством обладают патогенные штаммы вируса ящура. У них же была установлена и слабая интерфероногенность. Однако патогенные штаммы других вирусов имеют хорошо выраженные интерфероногенные свойства. Различия между теми и другими штаммами, по опубликованным данным, заключаются в сроках накопления интерферона и в разной локализации клеток, синтезирующих интерферон.

Сочетание вирусов и бактерий — вирусно-бактериальные ассоциации — имеют широкое распространение и часто вызывают тяжелые ассоциативные болезни, наносящие ощутимые экономические убытки хозяйствам. Эти ассоциации характеризуются большим разнообразием в связи с обилием и убиквитарностью паразитирующих форм. Те и другие возбудители достаточно хорошо изучены, разработаны надежные тесты для выявления и идентификации этих агентов. В связи с возросшей чувствительностью диагностических

исследований возросла частота выявления различных вирусно-бактериальных ассоциатов в их различном проявлении и при разных взаимоотношениях партнеров тех или иных ассо-Циатов. При вирусно-бактериальных ассоциатах партнеры могут проявлять ингибирующее, стимулирующее и модифицирующее взаимодействия, как и при вирусных смешанных инфекциях.

Сочлены вирусно-бактериальных ассоциаций могут усиливать, ослаблять друг друга или развиваться независимо. Явление синергизма наблюдается, например, между гемофильной палочкой и вирусом гриппа свиней. Известно, что микоплазменная инфекция Усиливает действие вируса гриппа, но является индифферентной в



отношении респираторно-синцитиального вируса. Некоторые авторы указывают на то, что микоплазмы в ассоциациях с респираторными вирусами проявляют синергизм и оказывают иммунно-де-прессивное действие на организм хозяина [250]. В связи с этим необходим контроль вакцин на контаминацию микоплазмами.

Синергический эффект установлен при смешанной инфекции вируса гриппа и стафилококка. При этой ассоциации А. С. Мурад В. М. Стаханова [190] установили торможение процесса освобождения легких от бактерий, но механизм этого процесса остался неясным, а феномен синергизма авторы объясняют тем, что вирус, с одной стороны, создает условия для размножения стафилококка с другой — снижает естественные факторы защиты.

Анализируя взаимодействие вирусов и бактерий, Г. Якоб [374] описал механизм повреждения вирусами антибактериальной защиты легких. Накопились сообщения об ослаблении вирусной инфекции бактериальными партнерами ассоциатов. Это отмечено у инак-тивированных микробактерий в отношении вируса энцефаломио-кардита мышей, у коринебактерий в отношении вирусов энце-1 фаломиокардита и везикулярного стоматита [336].

Таким образом, изучение вирусно-бактериальных ассоциатов свидетельствует о сложности и многообразии взаимного влия"^| пия партнеров широко распространенных и многообразных сочетаний.

В последнее время внимание исследователей привлекли хла-, мидиозы, трудно идентифицируемые, но часто встречающиеся. Они обусловливают пневмонии, энтериты, энцефалиты, полиартриты и другие заболевания. При ассоциации с вирусами и другими пато-. генными факторами хламидии часто проявляют синергизм. Они обладают политропными свойствами, размножаются в эпителии слизистых желудочно-кишечного тракта, респираторной и мочепсма ловой систем, в печени, почках, суставах, глазах и т. д. В связи с этим расширяется возможность для возникновения ассоциативных болезней.

Н. Н. Крюков, 3. Ф. Зудилина, С. М. Евдокимов [133] указывают, что респираторные болезни крупного рогатого скота возникают при участии вирусов и хламидии. По мнению П. М. Митрофанова [187], В. Н. Сюрина и Е. С. Воронина [264], этиология респираторных и кишечных болезней у телят имеет смешанный характер. Здесь участвуют вирусы, хламидии и бактериальные формы.

Ассоциации хламидии и вирусов широко распространены и имеют большое эпизоотологическое значение. Сочетание вирусов и грибов — вирусно-микозные ассоциации — представляет интерес в связи с тем, что, во-первых, как вирусы, так и грибы в последнее время проявляют тенденцию к широкому распространению, а во-вторых, у тех и у других паразитирующих форм есть некоторое сходство по воздействию на клетку. Токсины грибов и облигатные внутриклеточные паразиты — вирусы обусловливают некротические изменения. Однако в настоящее время изучению этих ассоциатов уделяется еще недостаточное внимание.



Тяжелое течение вирусно-микозных ассоциаций объясняется интенсивным воздействием партнеров на защитные функции организма хозяина и снижением естественной резистентности.

Вирусно-протозойные ассоциации часто встречаются у сельскохозяйственных животных и нуждаются во всестороннем изучении. Патогенные Protozoa встречаются в ассоциации с вирусами, бактериями, гельминтами. Нередко вирусно-протозойные болезни отличаются тяжелым течением. Особенно остро протекает заболевание у свиней при сочетании балантидиоза с вирусным гастроэнтеритом. Такое сочетание было воспроизведено в эксперименте д. Ф. Манжосом, В. С. Сумцовым, Н. М. Соболевым [155] на поросятах 24-дневного возраста. Авторы наблюдали поражение толстого отдела кишечника, понос, истощение. Р. Шарп, А. Ленгли и К. Муве [439] сообщили об иммунодепрессии при трипаносомозе крупного рогатого скота, которая наступала при последующей вакцинации против ящура и при заражении живым вирусом. Продолжительность депрессии составила 183 дня.

У птиц тоже описаны вирусно-протозойные ассоциации. К. Люд-форд, Х. Пэрчес, Х. Кокс [393] сообщают о связи вируса инфекционной анемии уток с Plasrnodium lophurae. Такой вирус вызывал анемию, а после выздоровления у птиц появлялась устойчивость к другим видам Plasmodium.

В наших исследованиях изучалась ассоциация кокцидий и некоторых бактерий с вакцинным штаммом вируса ньюкаслской болезни, применение которого вело к обострению смешанной болезни птиц и резкому увеличению отхода в поствакцинальный период. Обострение течения и тяжесть патологического процесса при смешанной болезни связаны со структурным повреждением и функциональным нарушением в иммунокомпетентной системе у птиц.

Взаимодействие вирусов с кровососущими членистоногими и гельминтами. Членистоногие и гельминты имеют повсеместное распространение, однако взаимодействие их с вирусами в литературе освещено слабо.

Известно, что членистоногие могут быть переносчиками многих вирусов. Это относится к экологической группе арбовирусов, представители которых передаются иксодоидными клещами, москитами и другими дувкрылыми. Род Nairovirus из семейства Bunyaviridae включает 20 вирусов, передаваемых иксодоидными клещами. В семействе Togaviridae все альфа-вирусы и большинство флавивирусов считаются полигостальными, в природе они циркулируют между позвоночными и членистоногими. Экологически альфа-вирусы связаны с комарами.

Вирус оспы птиц может распространяться клещами Dermanys-sus gallinae, клопами и москитами.

Взаимодействие вирусов с гельминтами часто проявляется при миграции личинок в тканях макроорганизма. Некоторые гельминты обладают иммунодепрессивным действием, и это осложняет течение смешанных болезней. К. Л. Чимишкяном и Г. Ш. Овумяном [294] было установлено, что Trichinella spiralis оказывает иммуно-Депрессивное действие: снижается наработка антител к вирусу

187

осповакцины, в результате отмечено повышение восприимчивости мышей и кроликов к этому патогену. Л. П. Трубченкова, К. Л. Чи-мишкян, Т. Ш. Овумян и др. [271] изучали влияние инвазии Тг. spiralis на развитие лейкоза Раушера. Введение мышам личинок трихинеллы до заражения вирусом лейкоза вызывало стимуляцию спленомегалии, а предварительное введение вируса лейкоза до заражения трихинеллезом приводило к подавлению спленомегалии.

Телязиозная инвазия обладает иммунодепрессивным действием и в случае ее сочетания с чумой крупного рогатого скота у таких животных подавляется наработка иммунитета против вызывающего ее вируса [150].

Сочетания зоопаразитов с бактериозами — бактериально-зоопа-разитарные ассоциации — встречаются часто. Многие возбудители инвазионных болезней способны оказывать повреждающее действие на ткани хозяина, создавая условия для проникновения в них различных бактерий и использования разрушенных тканей в качестве питательного субстрата. К тому же миграции многих паразитов в теле хозяина влекут за собой диссеминацию микробов. Имеет значение и подавление защитных функций макроорганизма, прежде всего угнетение иммунокомпетентной системы, являющейся важным фактором естественной резистентности.

Балантидии в организме свиней проявляют патогенность в присутствии Alkaligenes faecalis. А. И. Илемобейд, Д. Эдегбат, О. Оно-вирен и др. [372] выявили иммунодепрессивное влияние трипано-сомозной инвазии у крупного рогатого скота, иммунизированного против контагиозной плевропневмонии.

М. М. Шахмурзовым [299] на 37 четырех- и шестимесячных телятах экспериментально установлено, что заражение пастереллой с применением десятикратной дозы не вызвало заболевания, а наблюдалось лишь бессимптомное бактерионосительство, в то время как введение этой культуры совместно с диктиокаулами в дозе 1—2 тыс. экз. вызывало заболевание с молниеносной формой течения и гибелью до 90 % животных. В некоторых случаях у больных животных развивается геморрагическая септицемия, но без отеков в области головы, шеи и подгрудка.

Иследованиями Д. И. Панасюка и др. [218, 219] при сочетании пастереллеза и диктиокаулеза с применением бактериологических и электронно-микроскопических методов пастереллы были обнаружены в полости и верхнем отделе яйцевода половозрелых диктио-каул. Проникая в организм диктиокаулов, пастереллы сохраняются и накапливаются в них. Личинки диктиокаулов способны повредить целостность органов и тканей и таким образом обусловливают проникновение пастерелл в организм и создают условия для генерализации инфекционного процесса.

Ю. Ф. Петров и др. [222] изучили паразитоценотические связи фасциол и микробов в организме овцы. Фасциолы, вызывая изменения в печени, обусловили дисбактериоз в кишечнике и обеспечение печени микробами, при этом отмечена интенсивная иммунологическая реакция макроорганизма.

188.

Явления синергизма между бактериями и анаэробами, прежде всего Clostridium perfrigens и цестодами (мониэзиями, тиза-ниэзиями, авителинами), в пищеварительном тракте овец описывают П. В. Радионов и Н. К. Камельбеков. Так, цестоды способствуют размножению клостридий, повышают их вирулентность. В результате исследований авторы разработали новую систему высокоэффективных лечебно-профилактических мероприятий.

При сочетании бактериальных инфекций с инвазиями может проявиться угнетающее воздействие зоопаразитов на бактерии, и наоборот. При туберкулезе животных отмечено угнетение гельминтов, которые, находясь в больном организме, не получают полноценного развития. Такое же действие оказывают сальмонеллы на стронгилят пищеварительного тракта, которые либо угнетаются, либо погибают [209].

В противоположность этому аскариды обладают угнетающим воздействием на микрофлору. Так, при аскаридозе свиней происходит качественное и количественное изменение нормальной микрофлоры кишечника, нарушается колонизационная резистентность, общее количество микробов в 1 мл содержимого кишечника снижается с 200 до 31 тыс. Падает количество бактерий группы коли, число которых снижается с 95 млн. до 20 тыс. микробных тел. Спорообразующие микробы уменьшаются с 25 до 1 млн. микробов, кокковые формы — в 3 раза. Наряду с резким уменьшением и даже исчезновением происходит увеличение некоторых микробов. Возрастает количество гнилостных и других микробов. В результате возникает тяжелый дисбактериоз, что приводит к нарушению пищеварения, плохому усвоению кормов и интоксикации.

Смешанные болезни, объединяющие патологические состояния разной этиологии, развиваются по законам, зависящим прежде всего от видового состава микропаразитоценоза. Основные возбудители, находясь в организме хозяина, вступают с остальными сочленами микропаразитоценоза в сложные взаимодействия, от которых зависит их судьба. На них большое влияние оказывают также представители резидентной микрофлоры, не говоря уже о защитных силах хозяина [102]. Отсюда понятно, что для всестороннего выяснения общих закономерностей патогенеза смешанных заразных болезней необходимы систематические комплексные исследования паразитологов разного профиля.

В патогенезе многих смешанных болезней большое значение имеет иммунологическая депрессия, которая вызывается вирусами и другими заразными агентами. Основу иммунологической Депрессии на клеточном уровне, по мнению В. В. Макарова и С. ф. Чевелева [150], составляют четыре механизма: конкуренция иммунологических процессов; конкуренция между вирусами или их антигенами за стволовую кроветворную клетку; повреждение макрофагов; патология лимфоидных органов и развивающаяся в результате этого дисфункция Т- и В-лимфоцитов.

Иммунологическую депрессию необходимо учитывать при ассоциированной вакцинации, когда одновременно используются не-

189

сколько антигенов. Иммунодепрессивное действие даже применяемых вакцинных вирусов может обострить скрытую инфекцию. Одновременно с угнетением гуморального иммунитета энтеровиру-сы в условиях смешанной инфекции снимают формирование гиперчувствительности замедленного типа.

Клинические признаки при ассоциативных заболеваниях подвержены значительной вариабельности. Проявление этих признаков зависит от многих факторов. Физиологическое состояние макроорганизма, особенности его защитных функций играют существенную роль. На течении болезни отражается не столько количественный, сколько качественный состав ассоциатов. Важное значение имеет взаимоотношение сочленов микропаразитоценоза: в случае синергизма течение болезни будет тяжелым, при антагонизме или интерференции заболевание может протекать в легкой форме или совсем не проявиться.

Монокультуры энтеропатогенных штаммов Entamoeba coli и S. pullorum не вызывали заболевания у цыплят-гнотобиотов. Данные Р. С. Москалика и А. В. Николаевой [189] свидетельствуют о том, что патогенные качества сальмонелл проявляются лишь в ассоциации с другими патогенами.

В настоящее время идет накопление фактов, которые в дальнейшем помогут детально изучить патогенез и клиническое проявление смешанных заразных болезней, представляющих сложный и I неоднотипный патологический процесс, познание которого позво-1 лит глубже разобраться в сущности паразитоценозов.

Диагностическим исследованиям принадлежит важнейшая роль в борьбе с ассоциативными заразными заболеваниями. Точное и своевременное выявление той или иной заразной болезни всегда знаменует начало эффективных лечебных и профилактических ме- • роприятий.

При диагностике смешанных болезней необходимо координированное совместное проведение вирусологических, бактериологических, микологических и зоопаразитологических исследований. Важ-ной является чувствительность диагностики, т. е. вероятность обнаружения всех партнеров ассоциата. Большое значение имеет специфичность диагностики: вероятность исключения других болезней и выделения непатогенных микроорганизмов. Заслуживает I внимания предложение А. А. Конопаткина [128] о выявлении критериев и системы лабораторно-ветеринарного контроля за эпизоотическим статусом хозяйств. Диагностика ассоциативных болезней должна проводиться с учетом результатов изучения всех участвующих болезнетворных агентов.

Современный научный и производственный уровень в животноводстве свидетельствует о необходимости детальных методических разработок по диагностике ассоциативных болезней с учетом производственных условий. В своей основе такие исследования рассчитаны на выявление сочленов микропаразитоценозов, каждый из которых в конечном счете является болезнетворным агентом и в большинстве случаев уже хорошо известен.

190

Диагностика ассоциативных болезней должна основываться на традиционных методах, но при этом необходимо учитывать особенности взаимодействия партнеров ассоциации, возможности провоцирования тех или иных патологических процессов, проявления отклонений в симптомокомплексах, возникновения патоморфозов

и т. Д.

Новая наука — паразитоценология — не отрицает важности и значимости эпизоотологического, клинического, патологоанатоми-ческого методов, лабораторных исследований, постановки биопробы. Не утрачивает своего значения и триада Коха, постулирующая необходимость выделения возбудителя, получения чистой культуры и воспроизведения болезни у подопытных животных. Особую значимость приобретают методы, позволяющие идентифицировать возбудителей.

При диагностике ассоциативных болезней возрастает значение патоморфологических исследований. В некоторых случаях изменения проявляются только на субмикроскопическом уровне.

Важное диагностическое значение имеют цитологические изменения. Многие вирусы индуцируют формирование ядерных и цитоплазм атических включений, являющихся патогиомоничными признаками. Наличие внутриклеточных включений учитывается при диагностике бешенства, оспы, инфекционного

ларинготрахеи-та птиц, инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота и других заболеваний.
Л. А. Рабовская [236], изучая пневмонии ягнят при парагриппе-3 и пастереллезе, отметила, что патологоанатомические изменения сильнее выражены у ягнят, зараженных двумя возбудителями.
Н. А. Максимович, В. И. Горин [152] сообщают об установлении смешанных вирусных и вирусно-бактериальных инфекций при использовании гистологического исследования. С помощью этого метода можно диагностировать чуму и аденовирусную инфекцию у собак при пневмонии.
Следует признать, что диагностика ассоциативных болезней весьма сложная, клиническая картина и патоморфологические изменения не всегда соответствуют смешанному заболеванию. Нужно проводить и лабораторные исследования, которые согласуются с патоморфологической диагностикой в 50 %, а с клиническими Данными совпадение отмечено лишь в 43 % случаев.
Важная роль в диагностике ассоциированных болезней отводится серологическим исследованиям, и особого внимания заслуживают иммуно-флуоресцентные исследования, с применением которых заметно повысилась эффективность выявления этих болезней.
Сопоставляя серологические и другие исследования, К. К. Мил-кинт, Е. А. Сиротенко, В. К. Нацина и др. [185] делают вывод в пользу иммуно-флуоресцентного метода. Применение иммунофлуо-ресценции повышает чувствительность диагностики, в результате ч^го выявление смешанных форм респираторных заболеваний возрастает с 2 до 40 %.
191
Заслуживает внимания использование для диагностики смешан-* ных инфекций иммунофлуоресцентного метода с применением бия валентного конъюгата. Такое исследование Н. Н. Крюков и др! [133] рекомендуют при диагностике смешанной инфекции: инфеЛ ционного ринотрахеита и парагриппа-3.
Применение иммунофлуоресцентной диагностики позволяет вы| явить антигены вирусов парагриппа, инфекционного ринотрахеитя болезни слизистых, адено- и респираторно-синцитиального виру сов.
Лечебные мероприятия при ассоциированных заболеваниям проводятся с учетом состава микропаразитоценозов. При наличии вирусных ассоциатов эффективным и широко применяемым лечеД ным средством является сыворотка реконвалесцентов, которую pel комендуется получать от доноров того же хозяйства, отбираемые по серологическим показателям. Сыворотку реконвалесцентов моля но применять путем парентеральных инъекций с использованием аэрозолей из расчета 2 мл сыворотки на 1 м3 помещения, где сея держатся животные. Этот метод зарекомендовал себя как эффем тивный и легкодоступный. Такую сыворотку получают в произвош ственных условиях и широко применяют в откормочных хозяйств вах, однако из-за возможности распространения хронических щ медленных вирусных инфекций этот метод не рекомендуется для ремонтного молодняка.
В качестве лечебного противовирусного препарата применяется интерферон, который в медицинской практике широко использует! ся при вирусных инфекциях. В ветеринарии пока проводятся толь! ко исследования по его производственному применению.
При вирусно-бактериальных инфекциях для лечебных целей рД комендуют применять антибиотики, сульфаниламидные препарате и др. Известно, что практика пока не располагает эффективными противовирусными лечебными средствами, а применение антибисн тиков и других препаратов, к которым вирусы индифферентньи имеет целью отсечь бактериальную инфекцию. Это осложнен™ обычно проявляется на «хвосте» вирусной инфекции и обостряеЯ заболевание. Необходимо исключить такое осложнение. Опасности микробиологического осложнения требует тщательной диагностм ки и своевременного применения антимикробных средств. В пронзи водственной ветеринарии необходимо сочетание существующих средств борьбы со смешанными заболеваниями. Для этой цели рЛ комендуется сочетанное применение аэрозолей сыворотки крови реконвалесцентов, антибиотиков, водорастворимых сульфаниламв дов, резорцина, этакридина и витаминов А и С.
Для лечения микоплазмоза в сочетании с инфекционным ла-ринготрахеитом птиц рекомендуют поочередное применение канан мицина сульфата и трипсина, а против сочетания микоплазмоза И колибактериоза успешно применяют энтерально метациклин и аэрозольно фармазин.
При сочетании вирусов и бактерий с возбудителями паразитарных заболеваний в каждом конкретном случае необходимо прОЯ
192

ведение комплекса лечебных мероприятий, направленных на санацию организма.
Проблема ассоциативных болезней делает необходимой оптимизацию мер профилактики. В перспективе метапрофилактический подход, предусматривающий охват системы хозяйств по территориальному и производственному принципам, должен завершиться освобождением от патогенной микрофлоры [128].
Учитывая, что микропаразитоценозы объединяют разных возбудителей болезней, ассоциированные вакцины должны быть направлены против всех сочленов ассоциата, циркулирующих в том или ином хозяйстве.
Одна из возможностей успешного решения проблемы ассоциативных болезней заключается в применении ассоциированных вакцин, которые имеют целый ряд преимуществ. Значение таких вакцин заключается в снижении затрат на проведение профилактических мероприятий, в уменьшении стрессового воздействия на вакцинируемых животных, в их применении и краткости периода времени, затрачиваемого на иммунизацию

поголовья.
Вместе с тем при конструировании ассоциированных вакцин возможно снижение антигенных свойств в результате интерференции вирусов, но интерферон могут индуцировать и антигены невирусной природы. Наконец, необходимо контролировать реак-тогенность ассоциированных вакцин и не допускать ее возрастания.
К недостаткам многокомпонентных вакцин относят высокую стоимость используемых антигенов, которые к тому же не всегда бывают необходимы. Кроме того, по мнению автора, иммуноген-ность антигенов в составе сложных вакцин всегда бывает ниже. Однако многочисленные исследования свидетельствуют о хороших результатах применения ассоциированных вакцин.
В целом вопрос о возможности иммунизации ассоциированными вакцинами уже давно считается решенным в теоретическом и практическом отношении. Ассоциированные вакцины успешно применяются для профилактики вирусных инфекций у телят против чумы, рожи, сальмонеллеза, болезни Ауески и ящура у свиней. Овец вакцинируют ассоциированными вакцинами против бруцеллеза и сибирской язвы, оспы и анаэробных инфекций. У собак применяли одновременную вакцинацию против бешенства и чумы.
Ассоциированная вакцинация птиц используется против ньюкаслской болезни и оспы, инфекционного ларинготрахеита и оспы, инфекционного бронхита, ларинготрахеита и оспы, против оспы и бактериальных инфекций (колибактериоза и сальмонеллеза).
13-5-99
193

Глава 9
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПАРАЗИТОЦЕНОЗОВ
Необходимость в математических методах при изучении экосистем как существенно многокомпонентных объектов при сложных внутрисистемных взаимодействиях, динамике и пространственном распределении осознана уже давно. В паразитоценологии как одном из направлений экологии математические методы должны стать необходимыми исследованиями.
Однако число работ, посвященных моделированию паразито-ценозов, пока относительно мало. Авторы поставили целью изложить методы математического исследования так, чтобы, с одной стороны, были представлены разные аспекты методов моделирования и некоторые последние результаты в этой области, с другой — изложить существо этих методов так, чтобы их методическая сторона была понятна и полезна специалистам биологического профиля.
Структура главы обусловлена стремлением охватить основные аспекты математического моделирования паразитоценозов: классические результаты качественного анализа системы паразит — хозяин, качественный анализ сложных биоценозов на ЭВМ, имитационное моделирование, идентификацию моделей.
9.1.1. Система паразит — хозяин
Классический объект математической экологии — система паразит — хозяин. Она является исходным «кирпичиком», из которого созданы реальные паразитоценозы.
Система паразит — хозяин—центральный объект исследования в динамической теории биологических популяций, общие результаты которой изложены, в частности, в работах [248; и др.], рассчитанных на специалистов по математической экологии. Чи* татель-биолог может получить представление о предмете в публикациях [22, 70, 176, 256].
В простейшем случае система паразит — хозяин—это двух-видовая система, поведение которой можно описать методами качественной теории дифференциальных уравнений, исходя из некоторых посылок, определяющих их взаимодействие. Для объяснения весьма сложной картины реального взаимодействия достаточны простые предположения.
194
Изложим некоторые качественные аспекты динамики системы паразит — хозяин, где этот тезис будет проиллюстрирован. Начнем с простейшей модели.
Пусть x(t)—численность (или плотность) популяции хозя-иНа. Предположим, что в отсутствие паразитов его численность описывается уравнением
где мальтузианский параметр а может быть функцией плотности х (в случае саморегулирования популяции хозяина).
Естественно предположить, что чем больше число зараженных хозяев, тем выше смертность и тем больше мальтузианский параметр для паразитов. Конкретное описание этого взаимодействия зависит от конкретного типа паразитизма, а поскольку их очень много, то и количество моделей может быть оч»нь большим. Рассмотрим лишь два класса, выбор которых определяется различными типами поисковых стратегий паразитов.
Активный поиск. Пусть паразит активно обследует территорию, занятую популяцией хозяина. При не очень высоких плотностях паразита среднее количество особей хозяина, зараженных в единицу времени одним паразитом, будет зависеть только от плотности популяции хозяина: V=V(x). Для простоты предположим, что зараженная особь гибнет, и из каждой такой особи появляется новая особь паразита. Тогда если у — плотность популяции паразита, т — коэффициент его естественной смертности, то
с =ах — V(x)y,

dt
dy_ _ dt
= (V(x)-m)y.
(9.2),
Очевидно, что У(0)=0 и при х->оо V(x)->-A. Результаты экспериментов показывают [369], что все многообразие конкретных зависимостей V(x) можно разбить на два больших класса (рис. 23, а, б). Однако интересно посмотреть, не получаются ли эти классы как следствие различных поисковых стратегий паразита?
Рассмотрим следующую модель. Пусть на площади, которую за единицу времени может обследовать паразит, расположено х практически неподвижных особей — хозяев, образующих группировки. В каждую из особей паразит откладывает одно яйцо, а всего за это время он может отложить максимально Л яиц. Тогда среднее количество отложенных яиц V(x) (среднее число зараженных особей хозяина) будет описываться кривой либо первого, либо второго класса. Если перемещение случайно, то V(x) будет принадлежать к первому классу; если же две или три удачи подряд заставляют его с большей вероятностью остаться в «удачном» районе, то V(x) будет принадлежать ко второму классу. Все это-
13*
195
позволяет нам говорить о паразите, у которого функция V(x) относится к первому или второму классу, как об использующем неадаптивную и адаптивную стратегию соответственно.
Возникает естественный вопрос: почему мы столько внимания уделяем виду функции V(x)? Оказывается, что от вида этой функции существенным образом зависит динамика всей системы в целом.
В дальнейшем мы полагаем, что a=const, т. е. в популяции хозяина нет саморегуляции. Это не совсем правдоподобное предположение необходимо для того, чтобы в более «чистой» форме ответить на вопрос: какую роль играют взаимоотношения паразит — хозяин в общей регуляции всей системы? Если популяция хозяина саморегулируется, то острота этого вопроса частично снимается.
Пассивный поиск. Пусть популяция паразита равномерно распреде-* лена в пространстве с плотностыот у. Хозяин, перемещаясь по этому пространству, сталкивается с паразитами и заражается. Если выбрать пуассонову модель заражения и считать, что смертность зараженной особи возрастает пропорционально количеству паразитов на ней, то

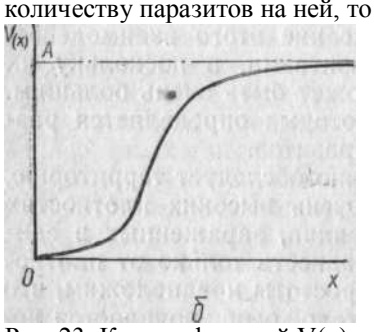


Рис. 23. Классы функций V(x):
а — для паразита, использующего неадаптивную стратегию; б — для паразита, использующего адаптивную стратегию
dx dt
— ax — $xy.
(9.3)
В то же время если прирост паразитов пропорционален их ко-< личеству, находящемуся на зараженных особях хозяина, то

_
(9.4)
где k коэффициент выживания (0<^^1)- Видно, что уравнения (9.3) и (9.4) составляют классическую вольтерровскую систему хищник — жертва.
Можно рассмотреть и другую модель взаимодействия, аналогичную тому, как это делается в радиобиологии [269]. Пусть мы снова имеем пуассонову модель заражения, но гибель особи хозяина происходит только тогда, когда она заражена п или боль-
196
ще паразитами (теория мишени). Тогда смертность хозяев будет увеличиваться на величину
;

(9.5)
/=o
Здесь ау — средняя «доза» паразитов, приходящаяся на одного хозяина; а — коэффициент, учитывающий скорость гибели. Прирост же паразитов, как и раньше, мы считаем пропорциональным их числу на зараженных особях. Тогда

dt
dy_ dt
= Pn (У) x — my,
где
(9.6)
(9.7)
Если же считать, что прирост паразитов пропорционален только их числу на выживших особях хозяина, то
л—2
(9.8)
В последнем случае мы предполагаем существование своеобразной обратной связи между паразитом и хозяином: слишком большая зараженность хозяина приводит его к гибели и тем самым к гибели паразитов.

9.1.2. Динамика и устойчивость системы паразит — хозяин

Динамика системы паразит — хозяин существенно зависит от выбора той или иной стратегии заражения и от «интимных», тонких механизмов отношений паразита и хозяина.

Рассмотрим, например, стратегию активного поиска. В этом случае мы имеем модель, которая описывается уравнением (9.2). Эта модель хорошо изучена [248], ее динамика зависит от типа Функции V(x). Если V(x) принадлежит к первому классу, т. е. согласно нашему определению паразит при активном поиске использует неадаптивную стратегию, то в этой системе не существу-ет устойчивого равновесия с ненулевыми численностями паразитов и хозяев. В результате либо гибнет паразит, либо и паразит и хозяин, либо их численность возрастает до тех пор, пока в действие не вступит другой внутрипопуляционный механизм регулирования. В любом случае здесь не приходится говорить о сосуществовании, о коэволюции системы паразит — хозяин.

о

Если же паразит использует адаптивную стратегию, т. е. принадлежит ко второму классу, то в этой системе уже может существовать устойчивое равновесие, т. е. возникает сбалансированная система паразит — хозяин, обе популяции коэволюционируют. Даже когда равновесие становится неустойчивым, то система не разрушается, в ней появляются предельный цикл и колебания. Оказывается, что возникновение всех этих режимов существенным образом зависит от популяционных характеристик паразита, и в частности от величины параметра К=А/т. Рис. Фазовые портреты системы Если X велико ( а это бывает

О

(9.2) для адаптивного паразита и при различных значениях X=A/т: а —А, великб; б —Я,>А,кр; в — КО^^; г — "К малб

в том случае, когда естественная смертность т паразита мала и его плодовитость А велика), то равновесие почти всегда глобально устойчиво.

Другими словами, каковы бы ни были начальные значения численности паразита и хозяина, почти всегда система приходит к равновесию. Снижая Я, мы уменьшаем область устойчивости равновесия, т. е. появляются такие значения численностей, при которых система уже не вернется к равновесию. Если мы и дальше будем уменьшать К, то при переходе через определенное значение у\, = А,Ср в системе сразу, скачком возникают колебания конечной амплитуды и устойчивое ранее равновесие становится неустойчивым. При дальнейшем уменьшении А, амплитуда этих колебаний растет, и в конце концов система разрушается: вымирает либо паразит, либо обе популяции (рис. 24).

Попытаемся дать экологическую интерпретацию этих результатов. Сосуществование паразита и хозяина возможно только тогда, когда осуществляющий активный поиск паразит использует адаптивную стратегию. В этом случае поисковая функция V(x) (которую можно определить по данным наблюдений) обязательно должна принадлежать ко второму классу. Но только этого недостаточно, паразит должен располагать

соответствующими популяционными возможностями, т. е. иметь достаточно высокую потенциальную плодовитость (А) и малую естественную смертность (т). Представляет интерес, как меняются формы сосуществования при ухудшении этих параметров (уменьшении отношения А/т): от глобального устойчивого равновесия через уменьшение области его устойчивости к возникновению колебаний
198
с0 всевозрастающей амплитудой и, наконец, к разрушению системы.
Что же происходит с системой паразит — хозяин при пассивном поиске (или пассивном заражении)? Анализ системы (9.6) при Pn(y)=kay показывает, что ее динамика похожа на классическую вольтерровскую: устойчивого равновесия не существует, есть колебания, но они не устойчивы — при случайных флюктуациях численности меняются как их амплитуда, так и период («не-грубые» циклы). Другими словами, длительное сосуществование паразита и хозяина невозможно.
И лишь только тогда, когда мы допускаем существование двух нелинейных механизмов: гибель хозяина только при его заражении п (я^2) или большим числом паразитов и гибель паразитов вместе с хозяином, возможно появление устойчивой системы паразит — хозяин.
9.1.3. Система паразит — хозяин с двумя нелинейными механизмами взаимодействия
Для простоты предположим, что п—2. Тогда
(9.9)
kax
mm KUjC
Делая замену переменных в уравнениях (9.6) и (9.9): ay = y, -^— =

^M-» получим
dx
dr
(9.10)
Система (9.10) имеет единственное нетривиальное положение равновесия (при a<1), оно всегда устойчиво. В самом деле, ^ха-рактеристический многочлен системы (9.10), линеаризованный в окрестности этого равновесия, имеет следующие корни:
(9.11)
Здесь ~y* — равновесное значение ~y. Очевидно, что при г/*>0 -xJii2<0, т. е. равновесие асимптотически устойчиво. Более того, оно 'глобально устойчиво, т. е. при любых начальных значениях численности паразита и хозяина в системе устанавливается равновесие. Последнее утверждение следует из того факта, что в
199
$$\frac{\mu y^*}{2}\left(-1 \pm \sqrt{\frac{1-4e^{-\bar{y}^*}}{\mu}}\right)$$
4
O
0,5
1
1,5 б
Рис. 25. Область существования колебательных режимов: / — колебания, II — колебания отсутствуют; a«=a/d, n=m/d
уравнениях (9.10) отсутствуют лежащие в положительном квадранте предельные циклы (это, в свою очередь, легко проверить по критерию Дюлака).
Если y*<\n(4J\i), то в системе могут возникнуть колебания, но они будут затухающими; если же г/*> >ln(4/ji), то колебаний в системе нет. При a>1 в системе не существует устойчивого равновесия, численность хозяина возрастает до тех пор, пока не начнут действовать внутрипопуляционные регулирующие механизмы; численность паразитов также увеличивается, следуя
за ростом популяции хозяина (так называемый эффект ускользания). В этом случае паразит не в состоянии контролировать популяцию хозяина. Подобная ситуация всегда есть при a^d, т. е. при большом мальтузианском параметре хозяина и при слабом влиянии паразита на его смертность.
Когда |ui,;>4, т. е. m>4d, то колебательный режим в системе невозможен. Другими словами, при достаточно большой естественной смертности паразита и его малом влиянии на хозяина система очень устойчива. Оценим, как связаны эти два режима (с колебаниями и без них) с популяционными параметрами системы (ja, d, m). На плоскости {\i, o} (рис. 25) выделяются две области: в первой колебания есть, во второй они отсутствуют. Колебания практически всегда возникают, если d велико, т. е. при сильном влиянии паразита на хозяина.
Колебания пропадают (что можно интерпретировать как повышение устойчивости системы), если велика естественная смертность паразита (т) или популяция хозяина имеет большое значение коэффициента естественного прироста (мальтузианского параметра а).
При /г>2 динамика системы становится более сложной, могут возникнуть автоколебания. При п=\ модель

становится неадекватной, поскольку любое заражение хозяина ведет к его гибели, в результате чего паразиты не могут произвести потомства. Здесь целесообразно рассмотреть другую модель, которая является обобщением известной модели Никольсона— Бейли [419] на случай перекрывающихся поколений.

9.1.4. Модели типа Никольсона — Бейли

В моделях этого типа вероятность заражения зависит только от плотности паразитов, коэффициент смертности хозяев увеличивается на величину, пропорциональную этой вероятности, а рождаемость паразитов пропорциональна среднему количеству зара-

200

ценных хозяев. Тогда если p(y) — вероятность заражения, то обобщение модели Никольсона — Бейли на случай перекрывающихся поколений (непрерывное время) можно записать в виде

. dx , [

(9.12)

k.X

или, делая замену переменных --= x, y = y, at = т, -^ = a,

т

т

——-

a

dx

— V-\P (У) x—y].

(9.13)

При a< 1 система (9.13) имеет нетривиальное положение равновесия, и оно устойчиво, если

У*

(9.14)

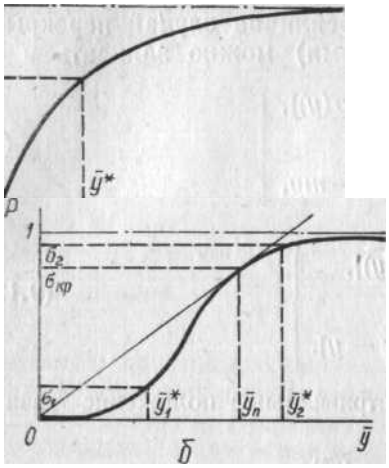
где y* — равновесная численность паразита.

При пуассоновской модели заражения p (y) = 1 — e~ay неравенство (9.14) наблюдается при любых конечных y* (рис. 26, а). Если же рассматривать более сложные модели заражения, учитывающие, например, выработку защитных реакций у хозяина или групповые эффекты у паразита, то p{y) становится S-образной (рис. 26,6); равновесие устойчиво, только если y*>уп, что почти всегда есть при a, близких к единице, т. е. при достаточно большом мальтузианском параметре хозяина и слабом воздействии паразита. Если же y*<Суп, то равновесие неустойчиво, в системе возникают автоколебания. Этому режиму соответствует малая средняя численность паразита, тогда как в сильно устойчивой системе (с устойчивым равновесием колебания, если они есть, затухают) равновесная численность популяции паразита достаточно велика.

Уменьшение параметра о можно интерпретировать как ухудшение среды для хозяина (уменьшение мальтузианского параметра а) и увеличение «ядовитости» паразита (увеличение d). Проанализируем, как меняется поведение системы при постепенном Уменьшении ст. При a>1 популяция хозяина неограниченно возрастает, и вместе с ней растет популяция паразита. При a<1, но близких к единице, возникает устойчивое равновесие, область устойчивости которого уменьшается при уменьшении величины о. В то же время снижается и равновесная численность паразита y*.

Наконец, при переходе через критическое значение Окр = p(уп)

201




(рис. 26, б) равновесие становится неустойчивым, в системе возникает предельный цикл, амплитуда которого растет с уменьшением величины a. При a, близких к нулю, система разрушается: элиминируется либо только паразит, либо хозяин и паразит. Эта ситуация близка к изображенной на рис. 24, которая описывает изменение динамики системы с адаптивным активным паразитом. Здесь почти аналогичная картина, но есть и существенная разница. Если паразит, осуществляющий активный поиск, использует примитивную стратегию, то существование системы паразит — хозяин невозможно. При пассивном

паразите даже простейший (пуассонов) процесс
Рис. 26. Зависимость вероятности за- заражения может обеспечить устойчивое сосуществование паразита и хозяина. Но для этого необходимы следующие условия: либо ухудшение состояния хозяина не зависит от числа паразитов на нем и, кроме того, гибель
хозяина не влияет на рождаемость паразита (модель типа Ни-кольсона — Бейли); либо гибель хозяина происходит согласно «теории мишени», но вместе с хозяином гибнут и паразиты. Необходимо заметить, что колебания (затухающие или незатухающие) — распространенная форма динамики сосуществования паразита и хозяина, но они, как правило, возникают вследствие или повышения «ядовитости» паразита, или ухудшения условий окружающей среды для хозяина (в этом случае они есть следствие устойчивого равновесия), либо это переходной процесс от неустойчивости к устойчивому равновесию при выработке защитных стратегий у хозяина. Таким образом, из приведенных теоретических рассуждений следует практически однозначный вывод: система паразит — хозяин может быть устойчивой только в том случае, если в результате коэволюции хозяин становится более резистентным, а паразит менее «ядовитым» (вирулентным). Это показано и экспериментально [426].

9.2.1. Модели стохастичности

Почти хрестоматийным стало понимание, что наблюдаемая в естественных условиях динамика различных компонент биоценозов имеет стохастический характер. Однако при изучении и модели-



ражения от численности паразитов:
а — простая пуассонова модель заражения; б — модель заражения, учитывающая выработку защитных реакций у хозяина и групповые эффекты у паразитов; yt* и
У** — устойчивое и неустойчивое равновесия соответственно
ровании таких систем обычно предполагалось, что стохастическая картина объясняется или какими-то неучтенными факторами во взаимодействующих компонентах биоценоза, или стохастическим характером внешних взаимодействий. Но недавно стало понятно, что сложная стохастическая динамика биоценозов есть внутреннее свойство самой системы, не объяснимое в рамках сложности взаимодействия :,или случайных внешних возмущений. Поэтому моделирование ^явлений стохастичности биоценозов может оказаться адекватным глубинным свойствам природных систем.

Рассмотрим в качестве одной из моделей стохастичности экосистем обнаруженный хаос [3] в фазовом пространстве системы дифференциальных уравнений, эффективно описывающей характерные экологические взаимодействия типа хищник — жертва. Обоснование выбора принятого типа взаимодействий, а также описание некоторых свойств таких систем можно найти в работах В. В. Алексеева {2, 3].

Рассматриваемая система имеет вид
где
M = f(M), ,4; h = -
(9.15)
/3 = - г\м3 - у[М3MJ(l /4 = _ '
а'М3)
Ь'М0);
а'М3).

Она представляет собой систему двух пар типа хищник — жертва с биомассами М2 и Mi в первой паре, М3 и М± — во второй (разумеется, биомасса выражается в единицах массы лимитирующего фактора), Mq — количество лимитирующего фактора в окружающей среде, через посредство которого и осуществляется взаимодействие пар.

Считаем, что система замкнута, тогда Mo = M— ^Mt, где M =
i
=const>0—полная масса системы в единицах лимитирующего биогенного элемента. Все коэффициенты системы неотрицательны, гх, е2, е[, е2— коэффициенты естественной смертности, Yi» у'i — коэффициенты гибели жертв, р, (У и у2, у2 — коэффициенты потребления жертв и хищников соответственно. Константы а, а', Ь, Ъ' характеризуют насыщение скоростей потребления хищников и жертв соответственно, что обеспечивает в известной степени универсальность модели [430].

9.2.2. Равновесие и его устойчивость

Поскольку физически осмысленными являются лишь положительные решения (9.15), фазовое пространство системы ограничено и представляет собой четырехмерную пирамиду, образованную че-



тырьмя координатными плоскостями Mr = 0, t=l,..., 4, и плоскостью Mq = 0. Можно показать, что фазовая траектория никогда их не пересекает и определена, таким образом, при любых t:
Простейшее движение, описываемое уравнениями (9.15),-_
пребывание в равновесии; последнее представляется точкой Q=
= {Qi} в фазовом пространстве, определяемой уравнениями
—♦■ —►
f(Q) = O. На координатных плоскостях всегда существуют точки равновесия, но они не представляют

интереса, так как попадание в них фазовой траектории соответствует вымиранию одного из видов; и поскольку восстановление его в дальнейшем невозможно, данная система редуцируется к системе меньшей размерности.

Выясним условия существования нетривиального равновесия, когда Qt>0, i=l-M (если оно отсутствует, фазовая траектория притягивается к одной из координатных плоскостей, что приводит к вырождению системы). Введем безразмерные параметры а, а', б, б": а = аг2/у2, а' = а'г'2/у'2, 6~fcei/p, 6' = &Vi/p'. Нумерация переменных предполагается обеспечивающей условие б'^б. Расчеты показывают, что условия существования нетривиального равновесия исчерпываются следующими неравенствами:

0<a, a'< 1, 0<б,б'< 1;

Л*>a/a(1 — a) + a'/a' (1 — a') + Р(б'—6)^6 (1—a) + 676(1—6').

(9.16)

Если эти условия выполнены, нетривиальное равновесие единственно, в частном случае Ь = Ь' его координаты выражаются формулами

Qt = a/a(l — a),

1 V "

I

(9.17)

Q2 = [bkE + H (1 — 6) + k — &]/2bkH, '

Q3 = a'/af(\-a'),

где ft = Yi 0 — «) p, k' = y\ (1 — a')/?1, Я = 1 + Ш'; £ = M — & -

— Q3 + (V — b)/bk', A = [(bkE — H(\ _6) —6)2 f 4k4E + 4Ш6]1/2 и удовлетворяют неравенствам

(6' — &)/kb<Qz<(\— b)lkb, 0<Q4<(l ~b')lk'b. (9.18)

Равновесие наблюдаемо, если оно устойчиво. В случае его устойчивости областью притяжения точки Q является все фазовое пространство, поэтому динамика системы тривиальна: биомассы видов асимптотически приближаются к константам Qt.



Устойчивость Q определяется, как известно, характером собственных значений линеаризованного оператора

'

CD A A

BBRZ

где

, C =

- a')

1""Ч _ . лу ffift _ fit/ S

Г\ ' Л? (

Z = y[a'/a' —&Q3S; V = y'2(\ — a')2Q4, S=l/[l + b [M — 2 Qt)]*

Введем матрицу П (К) = df — XI, где / — единичная матрица. Тогда задача на собственные значения примет вид

detn(b) =

= 0.

(9.19)

В частном случае М-*-оо, когда коэффициенты Л, В стремятся к нулю, так как из (9.17) следует, что Qz, Q4 ограничены, а Qv Q3 от М не зависят и, следовательно, limS = 0 уравнение факторизуется:

M

det

— PD)

Rk — VZ),

где С = a(1—

Отсюда следует, что ReX>0 для всех корней уравнения (9.19). Таким образом, если зафиксировать все параметры, кроме М, и

увеличивать М, то, начиная с некоторого его значения, точка Q становится неустойчивой и останется таковой при дальнейшем росте М. Другими словами, в экосистеме с достаточно большой биомассой неизбежны колебания биомасс видов, что повышает вероятность вырождения.

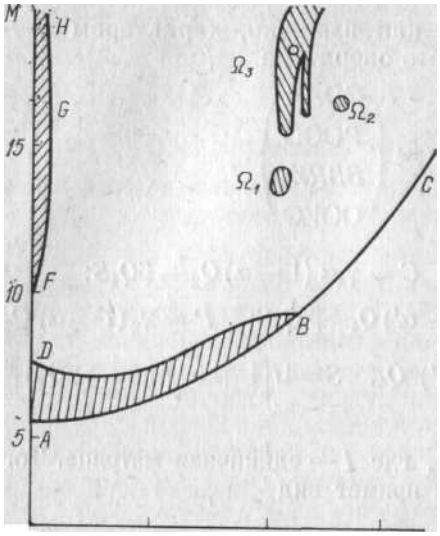
В случае произвольного М исследование устойчивости становится трудоемкой задачей. Тем не менее можно получить ряд неравенств, ограничивающих область устойчивости в пространстве параметров. Наибольший интерес представляет неравенство

(1 — б')2 [ра/а (1 —а) + P'a7a' (1 —a')] — р (1 — а) (б'—б)/6<0, (9.20)

обеспечивающее отрицательность коэффициента р и, следователь-

—> но, неустойчивость Q.

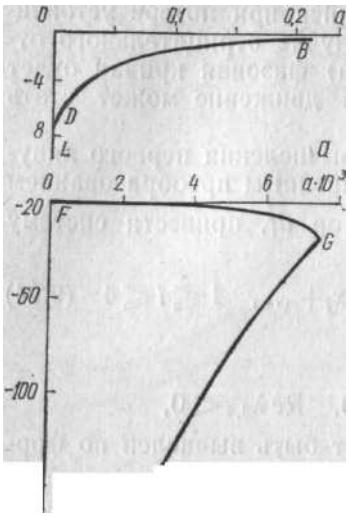
Упомянутые неравенства выделяют конечную область в пространстве параметров, в которой возможна устойчивость (если не считать тонкого цилиндра, параллельного оси М и содержащего ее; его сечение стремится к нулю при М->оо). Уточнение же границ области устойчивости в этой конечной области для конкрет-




ных случаев, пожалуй, проще проводить путем численной проверки критерия устойчивости
p,q,r>0 (9.21) (S положительно всегда) и
G =/?</•— 5/т2 — г2>0. (9.22)
В качестве объекта подробного численного исследования выбрана модель со следующими параметрами:
ei = P = 82 = v2 = Vi = P'= 1,]
Yi = ej = vl = ез = 2»
o 0,1 0,2 o,з a
Рис. 27. Плоскость параметров. Объяснения в тексте
(9-23)
Она определяется произвольными параметрами а и М. Плоскость параметров этой модели изображена на рис. 27.
Условия (9.16) существования нетривиального равновесия принимают вид a<1/2, M>3Q1/2 + 2QSt где Q1=l/(\—a), Q3=2(l — 2a). Эти условия удовлетворяются в области выше кривой ABC на рис. 27. Условие (9.20) неустойчивости суть a>(11—У 13)/18. Кроме того, нетрудно определить коэффициенты полинома (9.19) при a—О. В этом случае условия (9.21) и (9.22) приводят к неравенствам УИ<;7,5 и М~>\0,5. Объединив эти результаты с результатами численного уточнения границ области устойчивости,, мы получим заштрихованные области ABD и FGH на рис. 27 в качестве областей устойчивости в пространстве параметров.
4 9.2.3. Рождение цикла
Рассмотрим бифуркационное множество в пространстве параметров, т. е. множество, на котором нарушается по крайней мере одно из условий (9.21) и (9.22).
Нас, очевидно, могут интересовать лишь поверхности коразмерности I, которые определяются условиями (9.21) и условием G = 0 (на рис. 27 кривые BD и FGH).
Предположим, что параметры системы таковы, что она находится в состоянии равновесия. Пусть теперь внешние условия изменяются таким образом, что представляющая их точка (параметрическая) пересечет бифуркационное множество, т. е. выйдет за пределы области устойчивости. Происходящая при этом бифуркация Хопфа [174] может существенно отразиться на динамике системы, приведя, например, к ее стохастизации. Данный вопрос

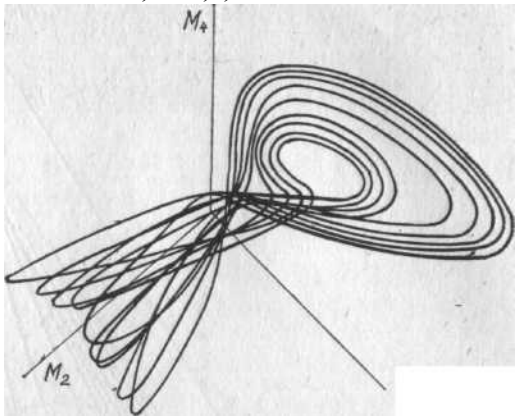
зависит от того, устойчив ли рождающийся при потере устойчивости равновесия предельный цикл. В случае отрицательного ответа (субкритическая бифуркация Хопфа) фазовая кривая будет отброшена от равновесного состояния и движение может стать очень сложным [174].
Этот вопрос нами исследован путем вычисления первого ляпу-новского коэффициента [57]. Так, если линейным преобразованием
переменных, диагонализирующим оператор df, привести систему (9.15) к виду
— \ V» | ^' f* V v _L 7 П Y Y Y \
I ^^ 1 ^^ 4 I Ч s+т 1
/*
iki
причем на бифуркационном множестве
Xг = ш, %z = — iw, Im co = 0, Re Я3,4 < О,
то интересующий нас коэффициент может быть вычислен по формуле Неймарка [57]:
«2221 ~Ь «2212 "Ь «1211 "Т" «1121 l l(«212
' = «1122 "Т* «2122 " ■f" «221/ «222 — («11
+ «2ft2 + «lift +

«1211
4
ft=3
+ «ft22 («21ft + «2ftl) (4 ~ «lfe2) (K + 2Ш)Щ + 4(O2)},
(9.25)
d)
1/2
знак его и будет определять характер бифуркации.
На бифуркационном множестве (o=(t/p)l/2, Яз,4=— где d = 5p/r —p2/4.
Для приведения оператора df к диагональному виду заметим, что, правый верхний минор третьего порядка матрицы П(А)
D A A
B
O O
-X Z
является базисным, поскольку ХфО, ReA.<!0, Z — R=—yfc'/a' — — YJa'(l—a)Q4«<0 при любых значениях параметра для любого корня Я уравнения (9.19). Поэтому при нахождении собственного вектора е (Я) матрицы df первую его координату можно выбрать
произвольным образом; решение системы уравнений П(X)e(X) можно записать в виде
Ve3 (ВД
Матрица T = {e (Я-г)} и определит искомое линейное преобразование M
i + Qi, преобразующее систему (9.15) к виду (9.24). Сле-
207




-по -
'H
довательно, для L можно получить громоздкую формулу, содержащую тем не менее конечное число алгебраических операций.
Результат вычисления L для системы (9.15) и (9.23) приведен на рис. 28. L существенно отрицательно на обеих бифуркационных ветвях, что свидетельствует о рождении бесконечно малого устойчивого предельного цикла при их пересечении. Таким образом, незначительное нарушение условий устойчивости равновесия мало изменяет динамику системы: изображающая точка продолжает оставать-
—»• ся вблизи точки Q.
Рис. 28. Коэффициент Ляпунова: а — ветвь DB бифуркационной границы; б — ветвь FGH
9.2.4. Большой предельный цикл. Стохастичность
Удаление от бифуркационных кривых сопровождается ростом размеров предельного цикла. Оценим максимальные размеры аттрактора, который может существовать в фазовом пространстве системы (9.15). Для этого необходимо найти замкнутую поверхность о, содержащую минимальный объем, внешняя нормаль к ко-
торой удовлетворяет условию Af/la^O, которое является требованием пересечения поверхности а фазовыми траекториями только в направлении снаружи внутрь. Так как фазовое множество имеет форму четырехмерной пирамиды, естественно попытаться составить поверхность, ограничивающую аттрактор, из плоскостей, параллельных ее граням. Оптимальный набор таких плоскостей
СОQТОНТ ИЗ ПЛОСКОСТИ
2M M'M
где AM = min {6/6 (1 — 6), 676' (1 — 6')}, и плоскостей M2=M'~QV M4 = M'-Q3.
Таким образом, рост предельного цикла может происходить лишь в пределах, определенных этими

плоскостями.
Дальнейшее изменение параметров приведет к изгибанию предельного цикла и его бифуркациям. Нам не удалось обнаружить бифуркаций рождения из цикла инвариантного тороидального многообразия [174], хотя бифуркации удвоения периода — обычное явление в пространстве параметров.
208
Пример предельной траектории в системе (9.15) и (9.23), являющейся результатом нескольких последовательных бифуркаций удвоения, приведен на рис. 29, а ее сечение — на рис. 30. Несмотря на сложность, эта кривая устойчива и замкнута, о чем свидетельствует устойчивость отображения типа Пуанкаре ПЛОСКОСТИ Xi — Qi В
себя (точки и крестики на рис. 30 — предельные точки этого отображения).
При приближении к областям Sru Sr2, Sr3 на
рис. 27 мы наблюдали серии бифуркаций удвоения периода, приближенно удовлетворяющих закону универсальности Фейгенбаума [352]. Так, при М= 14,0 и условиях (9.23) такие бифуркации происходят при a! = 0,2330+5-10-4; a2=0,218+5-10"4; a3=0,21774+_ +5-10-6; a4=0,217570+5.10-6; a5=0,217530+5-10-6 (значения а даны с учетом ошибок округления). Константа Фейгенбаума
F& aJ~aJ =4,3 + 0,7,




M,
Рис. 29. Проекция фазовой кривой на плоскость Mi = const (предельный цикл)

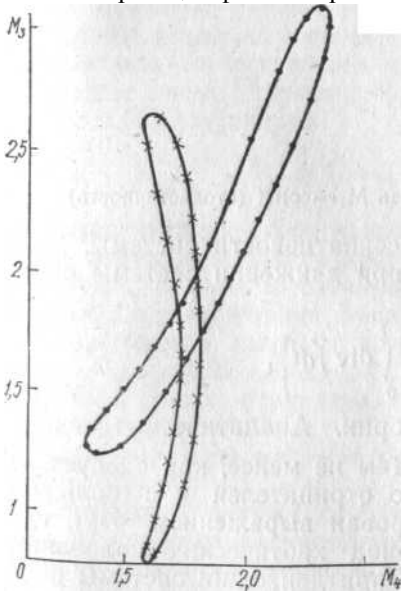



Рис. 30. Отображение Пуанкаре, порождаемое кривой на рис. 29.
14-5-99
что соответствует вычислению этой константы для дискретных одномерных отображений [352]. Наличие фейгенбаумовских последовательностей является веским аргументом в пользу существования стохастического режима за предельными точками этих последовательностей (в областях Sri, 5гг, 5гз), поскольку вывод о существовании последнего делается на основании изучения устойчивых периодических движений, надежно идентифицируемых численно.
Мы исследование стохастич-ности системы (9.15) и (9.23) проиллюстрируем на примере точки а=0,225, М = 20. Проекция фазовой траектории для соответствующей системы приведена на рис. 31.
209

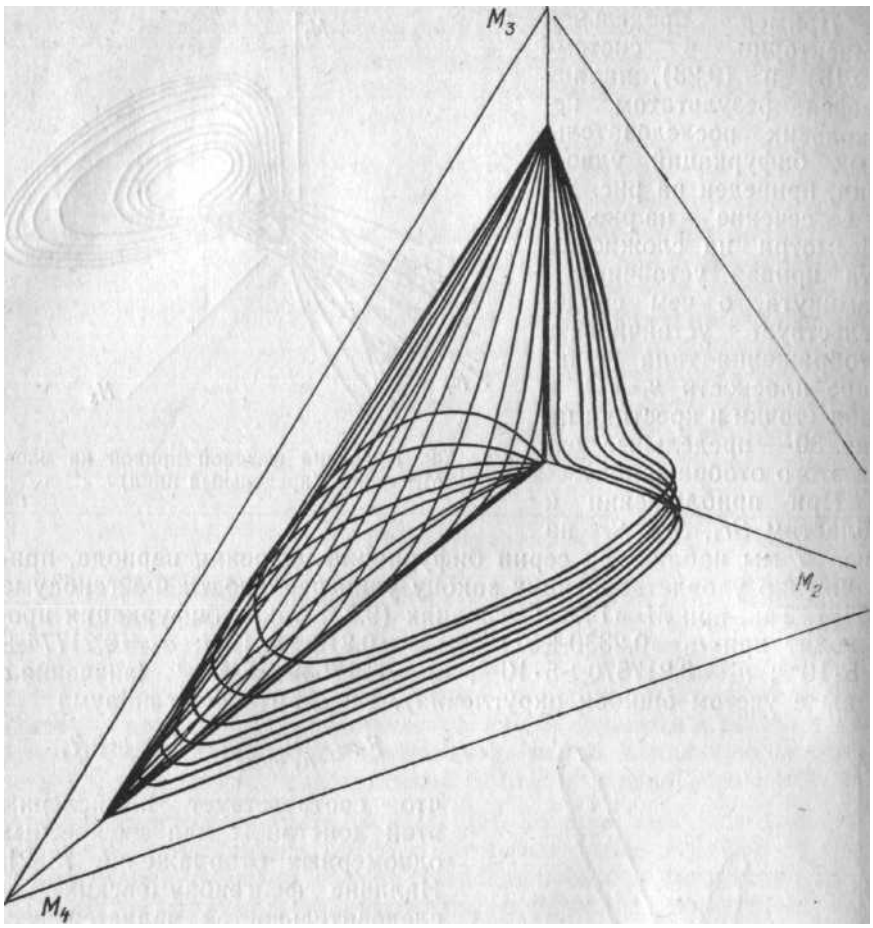


Рис. 31. Проекция фазовой кривой на плоскость Mi = const (стохастичность)

Прежде всего оценим степень диссипативности системы. Эволюция малого фазового объема 6V при движении системы определяется, как известно, формулой

6V (0 = 6К (0) exp U div/ lo

где интеграл берется вдоль траектории. Аналитические оценки

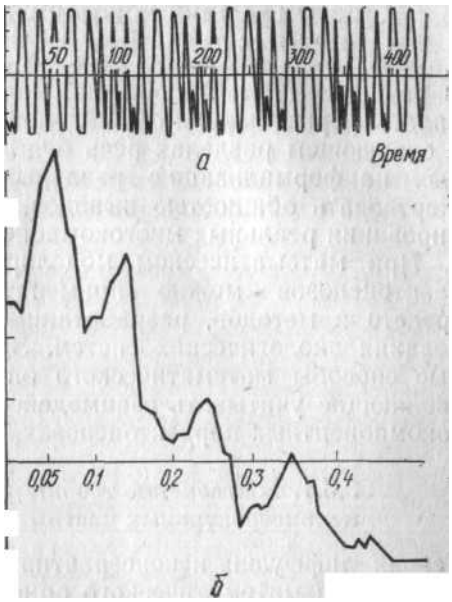
—►

показали, что div f знакопеременна. Тем не менее, как следует из численного расчета, интеграл строго отрицателен и с большой точностью может быть аппроксимирован выражением —kt, где константа &«33 (характерный период хаотических колебаний примерно равен 20). Таким образом, при движении системы происходит сжатие фазового объема с очень большой скоростью и фазовые траектории очень быстро притягиваются к аттрактору с

210

2PY

-0Я



Частота, ец
Рис. 32. Реализация x3(t) (а) и ее спектр. (б)
нулевым четырехмерным объемом.
Нами проведен спектральный анализ нескольких реализаций стохастического движения с различными спектральными окнами [81]. На рис. 32 представлены одна из реализаций и ее сгла- *= женный спектр, построенный ^ 1,5 с помощью спектрального ^. окна Тьюки шириной Ь= £ /# = 0,04. Устойчивость полу- ^ ' ченных спектральных оце- ^ Qc нок при стягивании окна и независимость их в пределах 99%-ных доверительных ин- ° тервалов относительно временных сдвигов свидетельствуют о стационарности стохастического движения при £>1 000 и выявлении его наиболее существенных спектральных свойств. Это движение представляет собой детерминированное вращение в фазовом пространстве с частотой, примерно равной 0,055, с наложенным на него шумом со сплошным и широким спектром.
Удобным качественным критерием стохастичности является выяснение знака энтропии Колмогорова [315], которая часто оценивается [418] функцией
k(t) = (\/t)\n[p(t)/9(0)],
характеризующей скорость разбегания двух, вначале близких фазовых траекторий. Здесь p(0) —малое начальное расстояние между двумя точками в фазовом пространстве; p(/)—расстояние в момент t. Эта функция в случае существования стохастического режима быстро выходит на положительный стационарный уровень — около 0,02 для а = 0,225, М = 20 и условий уравнения (9.23), оставаясь всегда отрицательной для регулярных режимов.
Описанные свойства стохастического движения дают основание предположить наличие в фазовом пространстве странного аттрактора [420].
Общеэкологические свойства, продемонстрированные исследованной моделью экосистемы типа хищник — жертва (паразит — хозяин), свидетельствуют о том, что небольшие и безопасные осцилляции около равновесного состояния могут перерастать в хао тические непериодические колебания вплоть до гибели системк
14*
21
9.3. ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ (ПРЯМЫЕ ЗАДАЧИ)
В разделах 9.1 и 9.2 описано моделирование, целью которого являлась формализация общебиологических закономерностей. В этом и следующем разделах речь будет идти о моделях, ориентированных на формализацию реальных биоценозов, когда приходится жертвовать общностью выводов, но получать возможность моделирования реальных многокомпонентных систем.
При математическом моделировании многокомпонентных па-разитоценозов можно применять практически весь арсенал средств и методов, разработанных для математического моделирования экологических систем. Здесь рассмотрим только некоторые способы математического описания сложных экосистем, позволяющие учитывать взаимодействие организмов и среды в многокомпонентных паразитоценозах.
9.3.1. Применение теории диффузии неконсервативных частиц
Теория диффузии неконсервативных частиц может быть использована для математического описания воздействия состояния среды на взаимоотношения системы паразит — хозяин в многокомпонентных паразитоценозах. При этом предполагается, что организмы, рассматриваемые в качестве неконсервативных частиц, хаотически движутся в некоторой среде.
Основные положения теории диффузии неконсервативных частиц в приложении к задачам экологии изложены в работах [27, 28]. Наряду с концентрацией обычных (консервативных) частиц в теории диффузии неконсервативных частиц вводится функция распределения частиц по параметрам их состояния, изменяющимся в результате обмена между частицами и средой веществом или энергией. В качестве аргументов функции распределения используются лагранжевы переменные фазового пространства параметров частиц. Таким образом, плотность функции распределения частиц по параметрам состояния имеет вид
f = f(u,x,t; uo,xo,to). (9-26)
Величина f определяет концентрацию частиц в окрестности точки (и, х, t) фазового пространства, находившихся в момент to в окрестности точки (щ, х0, to). В общем случае величины и и х могут быть векторными и состоять из нескольких компонент. Рассмотрим примеры приложения теории диффузии неконсервативных частиц к описанию паразитоценозов с учетом одной компоненты параметра состояния организма и одной пространственной координаты х (учет большого числа переменных не представляет принципиальных трудностей, но приводит к более громоздким выражениям).
Для того чтобы показать применение обсуждаемых методов к моделированию паразитоценозов, рассмотрим две идеализирован-
212
ные задачи. В первой на организмы вида «хозяин» воздействует некоторое вещество, находящееся в среде и ослабляющее его способность противостоять заражению паразитами. Во второй учитываем ядовитое действие находящегося в среде вещества на организмы паразита через организм хозяина. В обеих задачах

требуется оценить поведение численностей организмов хозяина и паразита.
Пусть параметр и — содержание ядовитого вещества в организме вида «хозяин», а с(х, t) —концентрация этого вещества в среде. Считаем, что концентрация не зависит от времени и изменяется по экспоненциальному закону: с = соехр( — кх), где значение Со достигается в точке расположения источника вещества при х=0.
Изменение параметра и будем описывать уравнением вида
du dt
= g (и, с),
(9.27)
где функция g определяет интенсивность обмена веществом между частицей и средой. Ограничимся упрощением: линейным приближением для функции
g=yc(x),
(9.28)
где у — положительный коэффициент.
Предположим, что изменение счетной концентрации (т. е. численности в единице объема пространства) организмов хозяина происходит в результате хаотического перемещения особей и может быть описано уравнением диффузии с постоянным коэффициентом:
F,
. (9.29)
по(х) при t = t0. (9.30)
dt

^- = 0пр„* =
В соответствии с подходом, развитым в теории диффузии неконсервативных частиц [27, 28], рассмотрим группу незараженных организмов, находившихся в момент А) в точке х0 и наблюдаемых в момент / в точке х. Концентрация этих организмов щ в пространстве определится выражением
«1 (*, t; x0) = пх (x0) G (x, t, хй, 0)—\\ Fx (|, т; x0) G (x, t; |, т) dl
6 о
где G—функция Грина задачи (9.29) и (9.30)
(9.31)
. (9.32) 213
Величина F± определится выражением
Ft (x, t; x0) = (К (x, t, x0) N2 (x, t) — бх) пх (x, t; x0), (9.33)
оо
К (x, t; x0) = С р (и) / (и, х, t, лг0) du.
(9.34) о
Здесь 6i — коэффициент смертности незараженных организмов-N2(x, t) — суммарная концентрация зараженных особей; /((*, f x0) —средний, а р(ы) — фактический коэффициенты заражения организмов хозяина.
Функция плотности распределения организмов по содержанию в них вещества и находится на основе теории диффузии неконсервативных частиц. Для случая, когда р(и)=&и, где Ъ = const, имеем
К (x, t, x0) = Ьаи (x, t; x0),
(9.35)
где аи — среднее значение содержания поглощенного вещества в организмах рассматриваемой группы. На основе теории диффузии неконсервативных частиц получаем следующее выражение для аи:
t /co
0
\
аи (x, t) = ycQ f J ClGdx0 + С c2Gdx0 ] dr.
0 \0
-00 /
(9.36)
Величины с\ и с2 выражаются через среднее значение ах и дисперсию ах координат хаотически движущихся частиц, наблюдаемых в момент t в точке х:
сх = 0,51 Г + Ф f Л*
с, =
(9.37)
где Ф — интеграл ошибок. Величины ах и ах определяются из соотношений теории диффузии неконсервативных частиц [29]:
2Р(т-Щ<-т)
(9.38)
Суммарная концентрация зараженных особей опишется уравнением
(x,t, x0) dx0 -

(9.39)
где бг — коэффициент смертности зараженных организмов. Граничные условия для функции N2 те же, что и для пи представленные выражениями (9.30). Величина F2 определяется выражением
Ft«- К (x, t- x0) N2(x, t) пх {x, t, x0).
(9.40)
214
Уравнения (9.28) — (9.40) образуют интегродифференциальную систему, позволяющую рассчитать эволюцию распределения в пространстве концентрации численности зараженной и незаражен-ной частей популяции хозяина, ареал которой располагается в зоне заметного градиента концентрации примеси.
Как отмечено, примесь влияет на возможность заражения паразитами, поскольку она ослабляет защитные силы организма хозяина. Система (9.28) — (9.40) достаточно сложна для численных расчетов и качественного анализа. Поэтому ее решение целесообразно выполнять применительно к конкретным ситуациям. При хаотическом движении организмов в поле примеси, обладающем заметным градиентом ее концентрации, эволюция численности их популяции может существенно изменяться по сравнению с той, которая происходила бы при средних значениях концентрации примеси.
Аналогичным образом может быть построена модель паразитоценоза (среда—хозяин—паразит), когда примесь вещества в среде подавляет паразита. В этом случае можно записать, например, ${и)=р/ио-\-и. Выражение для f(u, x, t, x0) можно получить на основе методов, описанных в работе [28].

### 9.3.2. Логико-информационные модели сложных систем в применении к паразитоценозам

Наличие большого количества компонентов в реальных экологических системах привело к необходимости разработать логико-информационный подход к их математическому описанию [26].
В динамических моделях описания сложных экосистем мы неизбежно вынуждены идти по пути агрегирования компонентов системы. При этом игнорируется судьба отдельных видов организмов в системе, особенно тех, которые не являлись доминирующими на своем трофическом уровне.
В отличие от динамических логико-информационные модели сложных экосистем являются статическими: время в них не рассматривается. В таких моделях возможно учесть все виды организмов в экосистеме и все связи между ними и средой. Однако состояние популяций характеризуется при этом упрощенно, с учетом всего трех режимов их функционирования: гибели, существования без доминирования, существования с доминированием. Существование и доминирование 1-го вида организмов описываются булевыми переменными bt и d\. При этом Ьг = О, когда вид погибает; bi=\, когда он существует; d{ = 0, когда вид не доминирует; di=\, когда он доминирует.
Такое упрощенное описание позволяет составлять модели для экосистем, включающих сотни и тысячи видов организмов. Поскольку между отдельными видами в реальной экосистеме возможны отношения типа паразит — хозяин, то логико-информационная модель практически любой реальной природной экосистемы
215

в то же время является моделью многокомпонентного паразито-ценоза.
Переменные Ьг и di описываются при помощи логических соотношений вида
Ь1==Вг(ри,...,рп1)Л
(9.41)
di = Di(qu,...tqmi)J
(9.42)
где phi, qki — абиотические и биотические параметры среды, обусловливающие существование и доминирование i-го вида организмов. Каждому из параметров pki отвечают границы экологической валентности i-го вида. Параметр pki описывается булевыми переменными. Он принимает значение единицы, когда величина отвечающего ему реального параметра среды находится в границах экологической валентности. В противном случае phi принимает значение нуля.
Аналогично возможности доминирования i-го вида соответствуют границы изменения параметров qhi, которым также придаются значения единицы и нуля. Значения bi и di согласно уравнениям (9.41) и (9.42), будут равны единице, если все переменные в их правых частях равны единице. При появлении хотя бы одного нуля среди phi и qhi значения bi и di также будут равны нулю.
Биотические параметры среды ры и qhi будут некоторыми логическими функциями от bif di. Так, если /-й вид служит хозяином или пищей для i-го, то соответствующий параметр psi определится выражением psi = bj. Это означает, что при гибели популяции хозяина (жертвы) паразит (хищник) не сможет также существовать.
В логико-информационной модели используется банк данных об экологической валентности видов и о связях между видами организмов и средой, а также о связях видов между собой. Связ! между видами последовательно анализируются на основе использования информационно-поисковых алгоритмов модели.
Анализ модели производится, когда заданы возможные изменения параметров внешней среды, например вследствие воздействия антропогенных факторов. Согласно соотношениям (9.41) i (9.42) виды, для которых нарушатся условия существование (или доминирования), прекратят существовать (или доминировать). В

результате изменятся значения параметров ры и q^ ДЛ5 тех видов, с которыми они связаны отношениями хищник — жертва или паразит — хозяин. Изменения в структуре системы охватят все виды, существование или доминирование которых связано ш основе прямых или опосредованных связей с видами организмов, режим функционирования которых изменился в результате непосредственного воздействия изменения абиотических параметро] среды.

Логико-информационные модели предназначены для описанш сложных природных систем, состоящих из функционирующие элементов любой природы: биологической, химической, физической, социальной. Функционирующий элемент потребляет и про-



изводит некоторые ресурсы. Пока его потребности в ресурсах удовлетворяются, элемент функционирует нормально. В противном случае элемент выходит из строя, а вместе с ним нарушается функционирование элементов, для которых он вырабатывал ресурсы. Таким путем нарушения распространяются в структуре системы в пределах действия прямых и опосредованных связей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Акиншина Г. Т. Взаимодействие возбудителя токсоплазмоза с клеткой хозяина.— В кн.: Проблема токсоплазмоза. М.: Медицина, 1980, с. 24—27.
2. Алексеев В. В. Биофизика сообществ живых организмов.— Успехи физ. наук, 1976, 120, с. 647—676.
3. Алексеев В. В., Корниловский А. Н. Численное исследование стохастического поведения простой биологической системы.— Биофизика, 1982, 27, вып. 5, с. 890—894.
4. Алтухов В. Л. Материалистическая диалектика и основания научного знания.— Вопр. философии, 1979, № 4, с. 25—34.
5. Анчева В. Н., Бархоткина М. Ф., Гамбург В. П. Иммунодепрессивные свойства вирусов.— Вопр. вирусологии, 1975, № 2, с. 132—138.
6. Апатенко В. М. Смешанные вирусные инфекции.— Киев : Урожай, 1978.— 120 с.
7. Апатенко В. М. Смешанные инфекции сельскохозяйственных животных, вопросы диагностики и профилактики.— В кн.: Паразиты и паразитозы человека и животных. Киев : Наук, думка, 1981, с. 73—85.
8. Апатенко В. М., Езерская Н. В., Ливощенко М. В. Ассоциированные инфекции птиц в иммуноморфологическом аспекте.— В кн.: II Всесоюз. съезд па-разитоценологов (Киев, октябрь 1983 г.). Киев : Наук, думка, 1983, с. 30.
9. Ариевич А. М., Степанищева 3. Г. Кандидамикозы как осложнение антибиотикотерапии.— М.: Медицина, 1965.— 299 с.
10. Ариевич А. М., Степанищева 3. Г. Грибковые заболевания.— В кн.: Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М.: Медицина, 1966, т. 10, с. 252—407.
11. Ариевич А. М., Чаусовская М. М. Пневмомикозы.— М.: Медицина, 1973.— 57 с.
12. Аркинд М. В., Раева И. И. Мембранное (пристеночное) пищеварение у цестод.— Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1971, 7, № 4, с. 375—379.
13. Астафьев Б. А. Очерки по общей патологии гельминтозов человека.— М.: Медицина, 1975.— 287 с.
14. Бабкин Б. П. Внешняя секреция пищеварительных желез.— М.; Л.: Госиздат, 1927.—550 с.
15. Бабкин Б. П. Секреторный механизм пищеварительных желез.— Л.: Медгиз, I960.—777 с.
16. Бакулина Э. В. Значение основных сочленов паразитоценоза при дифтерии.— В кн.: Теория паразитоценозов и генетический обмен у бактерий. М.: Медицина, 1970, с. 236.
17. Бакулов И. А., Третьяков А. Д. Руководство по общей эпизоотологии.— М.: Колос, 1979.— 185 с.
18. Банков И., Рупова Л., Димитрова Ю. и др. Биохимични изследования върху Fasciola hepatica и патогенното и действие. IV. Активност на някой ензими в кръвен серум на морски свинчета, експериментално инвазирини с Fasciola hepatica.— Хелминтология, 1977, № 4, с. 3—10.
19. Бароян О. В. Проблема смешанных инфекций.— В кн.: Международные и национальные аспекты современной эпидемиологии и микробиологии. М.: Медицина, 1975, с. 152—191.