

## УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ МАЛЯРИОЛОГИИ

А. Я. Лысенко

Центральный институт усовершенствования врачей, Москва

Анализ маляриологической ситуации в СССР и в мире свидетельствует о повышении заболеваемости малярией, особенно в странах, где ранее она была практически полностью ликвидирована. Эпидемии малярии в этих странах (постликвидационные эпидемии) — новое явление в маляриологии. Временные успехи глобальной кампании ликвидации малярии привели к застою в маляриологии, который успешно преодолевается в последние 10 лет. В статье дан обзор достижений современной маляриологии по трем уровням хозяинно-паразитарных взаимоотношений: клеточном, организменном и популяционном. Подчеркивается особое значение исследований малярийных вакцин.

Маляриология, или учение о малярии, — молодая отрасль медицинских знаний. В 1980 г. исполнится 100 лет со дня открытия возбудителя малярии — паразита рода *Plasmodium*. В истории маляриологии были периоды расцвета и внешне непримечательные периоды накопления новых знаний. Отдельно должен быть отмечен непродолжительный, но важный по своим последствиям период застоя, совпавший по времени с первыми 10—15 годами осуществления глобальной кампании ликвидации малярии, когда среди ученых и организаторов здравоохранения распространилась преувеличенная надежда на возможность в короткие сроки освободить человечество от малярии с помощью разработанных к тому времени средств и методов. Спад интереса к маляриологическим исследованиям в этот период отмечен во всех странах. В нашей стране он вылился в почти полное прекращение работ экспериментального характера и резкое сокращение работ эпидемиологического плана. Крах кампании ликвидации малярии в мире и усилившийся завоз малярийных паразитов в страны, освободившиеся от малярии, послужили стимулом к активизации научных исследований в области маляриологии. Успехи последних 10 лет были весьма внушительными, особенно если оценивать их на фоне изменившейся маляриологической ситуации.

## МАЛЯРИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В 70-х ГОДАХ

Маляриологическая ситуация в этот период характеризуется многими признаками регресса.

Заболеваемость малярией в мире, упавшая в 1964—1966 гг. до самого низкого уровня — 115 млн случаев в год, с тех пор непрерывно росла и к 1977 г. достигла 150 млн случаев.

Почти вся зона тропиков, занятая развивающимися странами, остается эндемичной по малярии. Это особенно относится к странам Африки, где показатели заболеваемости и смертности от малярии в настоящее время почти такие же, как и 100 лет назад.

К ДДТ, этому некогда мощному инсектициду, у многих видов анофелес-переносчиков малярии развилась настолько выраженная устойчивость, что он во многих странах более не применяется. Некоторые важные виды переносчиков стали устойчивыми и ко всем другим инсектицидам.

В странах Юго-Восточной Азии и Южной Америки все чаще регистрируется резистентность возбудителя тропической малярии, *Plasmodium falciparum*, к основному противомаларийному препарату — хлорохину. В 1978 г. у 2 туристов, посетивших Кению и Танзанию, также развилась тропическая малярия, не поддавшаяся лечению хлорохином (MMWR, декабрь 1978).

В ряде стран, достигших практической ликвидации малярии, не удалось удержать эпидемиологического благополучия, и в них вспыхнули постликвидационные эпидемии. Громадный масштаб эти эпидемии приобрели в Шри-Ланка, Индии и Пакистане. В настоящее время полыхает эпидемия трехдневной малярии на юго-востоке Турции, на территории от г. Мерсин на западе до границы с Ираном на востоке. Уместно напомнить, что прекращение массовых обработок инсектицидами в связи с казалось бы полной ликвидацией малярии имело своим следствием восстановление в ряде стран не только популяций комаров анофелес, но и москитов флелботомус — переносчиков лейшманиозов. Зарегистрированы первые постликвидационные эпидемии лейшманиозов. Только в штате Бихар (Индия) в 1977 г. кала-азаром заболело около 70 тыс. жителей, из которых более 4 тыс. умерло (Peters, 1978).

ВОЗ пытается приостановить ухудшение маляриологической обстановки в мире, в частности предлагает создать фонд помощи странам, в которых возникает чрезвычайная эпидемиологическая ситуация. В научном плане ВОЗ содействует реализации специальной программы по тропическим болезням, основной целью которой является разработка новых средств и методов борьбы с 6 важнейшими болезнями, в том числе с малярией, поставленной в списке болезней на 1-е место.

Положение с малярией в СССР в последние годы также несколько осложнилось. Все еще не оздоровлены остаточные очаги малярии в АзССР, и появились новые очаги на юге Таджикистана. Непрерывно растет завоз малярии из тропиков. Вследствие прекращения массовых обработок помещений инсектицидами произошло почти повсеместное восстановление численности комаров анофелес. У важнейшего переносчика малярии в Азербайджане, *A. sacharovi*, нарастает устойчивость к ДДТ, между тем недавние эксперименты показали способность этого переносчика заражаться завозным *Plasmodium vivax* и, что еще более важно, *P. falciparum* из некоторых стран Африки (Джавадов с соавт., 1978). Если эти данные будут подтверждены, нам придется опасаться эпидемиологических последствий завоза не только трехдневной, но и тропической малярии.

В последние 5—7 лет Центральным институтом усовершенствования врачей проведена большая работа по повышению квалификации многих тысяч врачей общей медицинской сети и врачей-лаборантов в области диагностики и лечения малярии. Однако уровень знаний по малярии большинства врачей, особенно молодых, остается крайне низким. Серьезную тревогу вызывает постепенное исчезновение в нашей стране специалистов-маляриологов (врачей, энтомологов, гидротехников), что объясняется как прекращением их подготовки, так и отсутствием каких-либо мер по поддержанию престижности этой специальности.

#### ВАЖНЕЙШИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В МАЛЯРИОЛОГИИ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характерной чертой маляриологических исследований последних лет является четкая ориентированность их на создание новых средств и методов борьбы с малярией и профилактики ее. Эта цель преследовалась не только в прикладных, но и во многих сугубо теоретических исследованиях.

А. И с с л е д о в а н и я н а к л е т о ч н о м у р о в н е. Применение современных методов исследования — биохимических, электронно-микроскопических, генетических — в огромной степени углубило знания биологии малярийных паразитов человека и животных.

Изучена тонкая структура спорозоитов, мерозоитов, гаметоцитов, оокинет (Айкава, 1977; Aikawa, 1966; Kass e. a., 1971; Davies, 1974).

Начаты исследования по генетике малярийных паразитов. Установлено, что признак вирулентности связан с одним геном и наследуется как в пределах штамма данного вида, так и при скрещивании (Walliker e. a., 1976). В 1973 г. впервые обнаружен полиморфизм ферментов у паразитов грызунов, а в дальнейшем — и у *P. falciparum* (Carter, Voller, 1973). Скрещивание разных штаммов, различающихся по форме ферментов, а также по резистентности к лекарственным препаратам, также обусловленной генетически, позволило установить, что эти признаки передаются в ходе рекомбинации генов, а не являются следствием мутации или «синфолии» (Walliker e. a., 1973).

В изучении паразито-хозяйинных взаимоотношений при малярии все большее внимание уделяется исследованиям на клеточном уровне (паразитологическая цитоэкология по Полянскому и Бейер, 1978). Показано (Ladda e. a., 1969; Dvorak e. a., 1975), что мерозоиты внедряются в эритроциты не через его оболочку, как это представлялось раньше, а поглощаются эритроцитом, который образует для мерозоита паразитофорную вакуоль. В этом отношении малярийные паразиты не отличаются от других внутриклеточных паразитов, проникновение которых в клетку хозяина также связано с инвагинацией наружных мембран (Полянский, Бейер, 1978). У пораженного эритроцита меняются свойства мембраны: она становится, например, проницаемой для левовращающего изомера глюкозы (Homewood, Neame, 1974).

Определены количественные характеристики целого ряда этапов развития малярийных паразитов. Так, процесс инвагинации от прикрепления мерозоита к эритроциту до образования вакуоли продолжается около 30 с (Dvorak e. a., 1975), мерозоит прикрепляется к эритроциту в течение примерно 10—15 мин после освобождения из зараженного эритроцита (Миллер, 1978). Длительность жизни гаметоцитов может быть охарактеризована длительностью полураспада их популяции — 2,4 дня. Соотношение мужских и женских гаметоцитов *P. falciparum* составляет примерно 1 : 4 (Smalley, Sinden, 1977). При укусе зараженного комара в кровь и в кожу хозяина вводится около 1% живых спорозоитов, имеющих в слюнных железах переносчика (Vanderberg, 1977).

Установлено, что спорозоиты из зрелой ооцисты и недавно проникшие в слюнные железы обладают слабой инфективностью и антигенно неактивны. Лишь после пребывания в слюнных железах в течение не менее 2 недель они приобретают инфективность и выраженную иммуногенность (Нуссенцевйг, Чен, 1974; Vanderberg, 1975).

Уточнены условия формирования гамет: на примере *P. gallinaceum* показано, что в крови, попавшей в желудок комара, снижается концентрация CO<sub>2</sub> и повышается pH; процесс гаметогенеза происходит при pH 7.7—8.0 (Nijhout, Carter, 1978).

Серьезным препятствием в изучении биологии малярийных паразитов млекопитающих длительное время являлась невозможность их культивирования на искусственных средах или в культуре клеток. К настоящему времени после более чем полувековых усилий это препятствие в значительной степени преодолено. Чтобы оценить достигнутое и наглядно представить объем и направления дальнейших исследований, следует отметить некоторые особенности культивирования плазмодиев. Первая важная особенность — это наличие в жизненном цикле малярийных паразитов млекопитающих 4 взаимосвязанных, но протекающих в различных экологических условиях процессов: спорогонии в комаре (кишечник—гемоцель—слюнные железы), тканевой шизогонии (гепатоциты), эритроцитарной шизогонии (эритроциты) и гаметогонии (эритроциты). Только один из этих процессов — эритроцитарная шизогония — является циклическим, самовоспроизводимым. Он начинается и заканчивается одной и той же стадией — мерозоитом. Остальные представляют собой отдельные звенья общего жизненного цикла, развитие их однонаправленное, начинаются и

заканчиваются эти процессы разноименными стадиями паразита, конечная стадия одного процесса служит началом другого (рис. 1).

Вторая особенность заключается в том, что циклически развивающиеся кровяные стадии плазмодия паразитируют в клетках хозяина (эритроцитах), которые лишены способности размножаться и вне организма представляют собой популяцию более или менее длительно переживающих клеток, а не истинную культуру самовоспроизводящихся клеток. Ко всему этому эритроцитарные стадии паразита нуждаются для своего развития

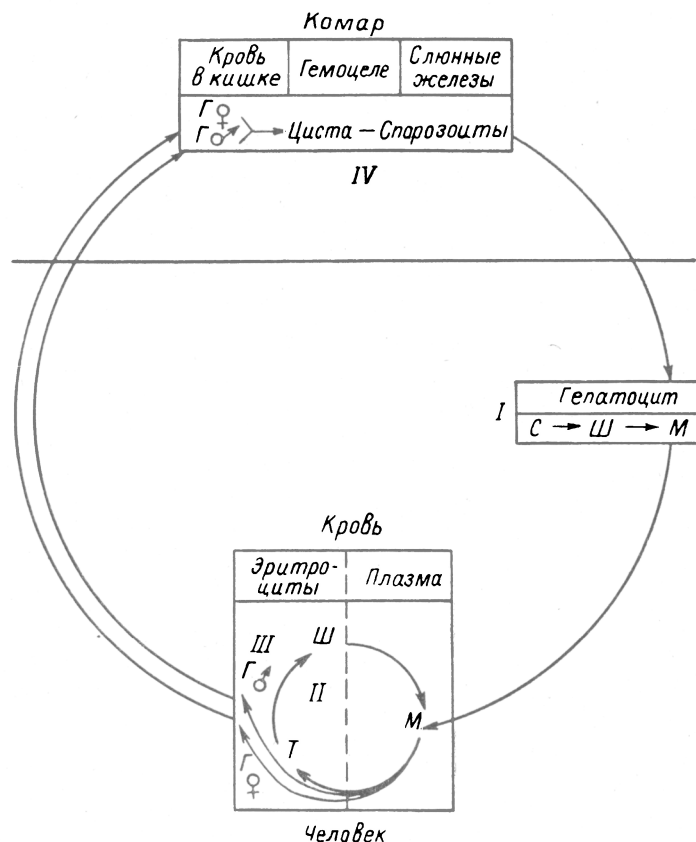


Рис. 1. Жизненный цикл малярийных паразитов млекопитающих под углом зрения их культивирования *in vitro*.

Выделено 4 отдельных процесса, показаны начальные и конечные стадии каждого процесса. С — спорозоит; Ш — шизонт; М — мерозоиты; Т — трофозоит; Г — гаметоциты (гаметы).

в определенной газовой среде, которая поддерживается организмом хозяина в кровяном русле, но должна быть воспроизведена искусственно в переживающей популяции эритроцитов вне организма.

К настоящему времени проблема длительного культивирования малярийных паразитов в определенной степени решена, правда, пока что только в отношении эритроцитарных стадий и только одного вида — *P. falciparum* (Trager, Jensen, 1976).

Имеются не подтвержденные в других лабораториях данные о возможности культивирования *P. vivax* (Sharma, Dighe, 1977) в условиях, аналогичных условиям культивирования *P. falciparum*.

При кратковременном культивировании паразитов птиц, грызунов и обезьян удалось получить *in vitro* все стадии спорогонии — от образования оокинеты до развития зрелых инвазионных спорозоитов, однако это потребовало переноса каждой последующей стадии в другие культуральные среды (Vanderberg *et al.*, 1977).

Представляет большой интерес сообщение о возможности развития эритроцитарных стадий *P. berghei* в культуре клеток тестикулярной опу-

холи мышей (Speer e. a., 1976). Это наблюдение существенно меняет наши представления о строгой специфичности эритроцитарных паразитов к клетке хозяина.

Появилось первое сообщение (Doby, Barker, 1976) о попытке культивирования *in vitro* экзоэритроцитарных форм северо-корейского штамма *P. vivax* в культуре печеночных клеток человека, зараженных спорозитами. В случае подтверждения этот эксперимент будет иметь огромное значение для решения проблемы иммунопрофилактики малярии.

**Б. Исследования на организменном уровне.** Важный результат исследований на этом уровне — уточнение жизненного цикла малярийных паразитов млекопитающих, в частности человека. Имеются веские основания считать (Coatney e. a., 1971; Collins e. a.,

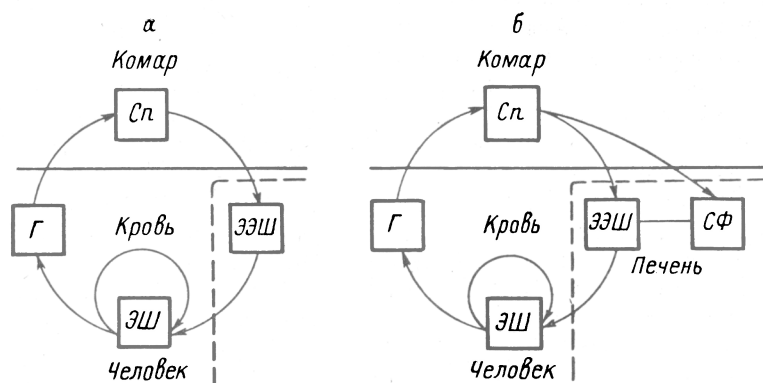


Рис. 2. Схема жизненных циклов малярийных паразитов человека.

Сп — спорозиты; ЭЭШ — экзоэритроцитарные пизонты; ЭШ — эритроцитарные пизонты; Г — гаметоциты; СФ — спящие формы. А — цикл с короткой инкубацией; Б — цикл с длительной инкубацией.

1973), что у *P. malariae*, как и у *P. falciparum*, экзоэритроцитарная шизогония в печени ограничена одной генерацией. Все повторные проявления при этих формах малярии (если они возникают) обязаны только переживанию в крови эритроцитарных стадий паразита (рис. 2, а). Практический вывод: радикальное лечение четырехдневной (как и тропической) малярии может быть достигнуто применением одних шизотропных препаратов, применять для лечения дополнительно хиноцид (примахин) нет никакой необходимости.

У *P. vivax* и *P. ovale* экзоэритроцитарная шизогония в печени также ограничена одной генерацией, но часть спорозитов дает начало спящим формам («гипнозоитам» по Markus, 1976), реактивация которых обуславливает поздние проявления инфекции (называвшиеся ранее «отдаленными рецидивами»). Наличие у *P. vivax* 2-х типов спорозитов постулировалось многими исследователями (Shute, 1946; Лысенко, 1959; Coatney e. a., 1971; Мошковский, 1973), но только в 1976 г. появилась новая теория полиморфизма спорозитов *P. vivax*, объясняющая механизм наступления поздних проявлений при трехдневной малярии с короткой и длительной инкубацией (Лысенко, 1976; Лысенко с соавт., 1978б). Сущность ее сводится к тому (рис. 2, б), что в комаре образуется несколько типов спорозитов, либо готовых к развитию в печени немедленно (тахиспорозиты), либо приступающих к развитию после определенного периода «спячки» (брадиспорозиты). В случае введения комаром чистой популяции тахиспорозитов инфекция развивается после короткой инкубации и ограничивается первичными проявлениями. При введении чистой популяции брадиспорозитов инфекция развивается после длительной инкубации, заражение же смешанной популяцией (от одного комара или от двух, напавших на человека одновременно или последовательно) приведет к первичным проявлениям после короткой инкубации и поздним проявлениям после длительного латента («отдаленным рецидивам» по прежним представлениям).

Как показал математический анализ большого эпидемиологического материала, собранного в контролируемом эксперименте в Азербайджане, предложенная теория хорошо согласовывалась с фактами. Она объясняет также результаты целой серии работ с заражением обезьян и добровольцев резко различающимися дозами спорозоитов *P. cynomolgi* и *P. vivax* соответственно (Warren e. a., 1974; Shute e. a., 1976). Как и следует из теории, с уменьшением дозы спорозоитов уменьшалась частота повторных проявлений и возрастала доля случаев малярии с длительной инкубацией; стали более наглядными причины неудачи программы ликвидации малярии в мире и появилась возможность разработки новой тактики искоренения малярии.

Традиционно считали, что комар, зараженный малярийными паразитами, не «болеет». Это представление оказалось ошибочным. У зараженных комаров установлена повышенная смертность и сниженная плодовитость. В серии очень тонких экспериментов было показано, что по ряду точных показателей (дистанция и продолжительность полета, время самого длительного полета, число полетов, вес комара до и после полета) зараженные комары уступали контрольным, а интенсивно зараженные — слабо зараженным (Schiefer e. a., 1977).

Усиленно изучается природа врожденной устойчивости людей к малярийной инфекции. К ранее известным факторам неспецифической резистентности, таким как HbS и дефицит Г6ФД, недавно добавлен новый — фетальный гемоглобин (HbF). Показано, что HbF, нормально присутствующий у новорожденных, а при патологии — у лиц с гемоглобинопатиями, ограничивает размножение *P. falciparum* и *P. malariae* (Pasvol e. a., 1976; Cao e. a., 1977).

Установлено далее, что на поверхности эритроцитов имеются рецепторы, обеспечивающие прикрепление мерозоитов малярийных плазмодиев к мембране и ее инвагинацию, заканчивающуюся образованием паразитофорной вакуоли (см. выше). Роль одного из рецепторов для *P. vivax* и *P. knowlesi* выполняет антиген группы Даффи, широко распространенный у людей всех рас, но крайне редко встречающийся у негроидов Западной Африки. Эта находка, казалось, объясняла загадку, почему негры легко заражаются всеми формами малярии, кроме трехдневной (Miller e. a., 1976). Однако механизм врожденной устойчивости Даффи—отрицательных лиц оказался более сложным. Выяснилось, что мерозоиты *P. vivax* прикрепляются к эритроцитам как Даффи+, так и Даффи—, но инвагинируются в дальнейшем (и становятся пораженными) только Даффи+ эритроциты. По-видимому, процесс инвагинации — следствие содружественного функционирования 2 рецепторов, одним из которых является антиген Даффи (Mason e. a., 1977; Welch e. a., 1977). Для *P. falciparum* существует свой рецептор на эритроцитах, природа его не определена, но она иная, чем для *P. vivax* (Miller e. a., 1977a).

Пока изучалась только устойчивость к заражению эритроцитарными стадиями паразита, но можно предполагать, что факторы устойчивости действуют и против других стадий паразита. Понимание природы врожденной резистентности может оказаться ключом к решению проблемы иммунопрофилактики малярии.

Достигнуты огромные успехи в изучении малярийного иммунитета. Точный механизм его остается невыясненным, но определенно установлено, что он обеспечивается как гуморальными, так и клеточными факторами. Иммунизация спорозоитами, мерозоитами или гаметоцитами вызывает иммунный ответ, который является видо- и стадийспецифичным. На модели грызуновой малярии показано, что иммунизация спорозоитами приводит к образованию очень напряженного иммунитета против спорозоитов, но не против эритроцитарных или экзоэритроцитарных стадий паразита (Foley, Vanderberg, 1977). В крови иммунизированных животных обнаружены спорозоит-преципитирующие антитела (Nussen-zweig e. a., 1969; Vanderberg e. a., 1972).

После иммунизации обезьян мерозитами возникает выраженный иммунитет против бесполой эритроцитарной формы, который, однако, не препятствует развитию экзоэритроцитарных стадий в печени. Иммунизация гаметоцитами приводила к резкому снижению заражаемости комаров на животных-паразитополучателях, но не влияла на динамику и тяжесть паразитемии (Gwadz, 1976).

Успехи в изучении иммунитета привели к разработке методов иммунодиагностики малярии. Эти методы нашли применение при выявлении паразитополучателей с низкой паразитемией (доноры-носители *P. malariae*), при необходимости подтвердить диагноз малярии ретроспективно, а также в сероэпидемиологических обследованиях населения в действующих и оздоровленных очагах. Наибольший опыт применения методов иммунодиагностики малярии накоплен в США, Англии, Франции, а также в СССР (Draper e. a., 1972; Bruce-Chwatt e. a., 1975; Лысенко с соавт., 1978а, в; Lysenko, Alekseeva, 1973; Lysenko e. a., 1977).

Сделан громадный шаг на пути создания малярийных вакцин. Показана принципиальная возможность получить вакцину из любой стадии жизненного цикла малярийного паразита: спорозоитов, экзоэритроцитарных шизонтов, эритроцитарных мерозоитов и шизонтов, а также гаметоцитов. Каждая из них имеет свои достоинства и недостатки, о которых сегодня можно говорить на основе экспериментов на животных и ограниченных опытах на добровольцах.

В качестве спорозоитной вакцины применяли инактивированные спорозоиты, но в последнее время эксперименты ведутся только с облученными рентгеном («аттенуированными») спорозоитами, которые длительно переживают в крови, не будучи способными проникнуть в гепатоциты. Из 13 вакцинированных добровольцев 7 оказались устойчивыми к контрольному заражению. Иммунитет был видоспецифичным и продолжался до 4 месяцев при вакцинации против *P. falciparum* (6 человек) и до 6 месяцев — против *P. vivax* (1 человек). Иммунитет защищал от заражения географически отдаленными штаммами того же вида паразита (Clyde e. a., 1973; Clyde e. a., 1975; Rieckman e. a., 1978а).

Из этических соображений добровольцы иммунизировались спорозоитами, вводимыми комарами. Возможность иммунизации экзоэритроцитарными стадиями (ЭЭ) продемонстрирована при птичьей малярии, вызванной *P. fallax* (Holbrook e. a., 1974). Вакцина из эритроцитарных мерозоитов привлекла наибольшее внимание. Неоценимые преимущества мерозоитов как вакцинного материала заключаются в возможности их выделения из плазмы крови в чистом виде, без эритроцитарных мембран, а также в отсутствии необходимости их инактивации, поскольку они теряют способность инвазировать эритроциты после 1 ч хранения (Dennis e. a., 1975). Иммуногенность мерозоитов сохранялась при длительном хранении их в жидком азоте или в лиофилизированном виде (Cohen e. a., 1977). Опыты иммунизации мерозоитной вакциной были успешными на паразитарной системе *P. gallinaceum* — утята, *P. knowlesi* — обезьяны резус, *P. falciparum* — обезьяны *Aotus*, но оказались неудовлетворительными на системе *P. yoelii* — мыши (Cohen, Mitchell, 1978). Эффективность иммунизации эритроцитарными шизонтами (ЭШ) *P. knowlesi* оказалась сходной с иммунизацией мерозоитами, но остается нерешенной задача освобождения вакцинного материала из ЭШ от стромы эритроцитов (Rieckman e. a., 1978). Иммунизация гаметоцитами преследует цель защитить восприимчивое население от заражения малярийными паразитами путем подавления у комаров процесса спорогонии. Первые успешные опыты подавления спорогонии в комарах путем иммунизации хозяина гаметоцитами были получены на системах *P. gallinaceum* — цыплята (Gwadz, 1976; Carter, Chen, 1976). В последнее время доказана эффективность гаметоцитной вакцины на системе *P. knowlesi* — обезьяны резус. В обеих системах иммунитет обеспечивается действием антигаметных антител на находящиеся внеклеточно в желудке комара гаметы, что предупреждает их оплодотворение. Блокирующий спорогонию иммунитет развивается быстрее, с боль-

шим постоянством и в ответ на меньшую дозу вакцины, чем иммунитет против эритроцитарных стадий паразита. Антигазовый иммунитет эффективен против гетерологичных штаммов паразита и появляется независимо от функции селезенки (Gwadz e. a., 1978).

Многие технические трудности иммунопрофилактики малярии можно было решить, если бы удалось создать химическую вакцину, состоящую из одного или нескольких протективных антигенов, выделенных из паразита. Первое обнадеживающее сообщение о выделении из *P. lophurae* — паразита уток — белкового компонента, богатого гистидином, обладающего выраженными вакцинальными свойствами, уже появилось (Kilejian, 1978).

Практические трудности создания сколько-нибудь значительного количества вакцин против малярии огромны и их преодоление займет многие годы.

В. Исследования на популяционном уровне.

В последние годы в маляриологии большое внимание уделяется проблеме полиморфизма популяций возбудителя, переносчика и человека.

Доказана полиморфность популяций возбудителей разных видов и одного и того же вида по ряду биохимических признаков, таких как форма ферментов, свойства ДНК и др. Эта полиморфность выявлена у плазмодиев лесных крыс Африки, обезьян и человека (Картер, Валликер, 1978). У лесных крыс Африки изменчивость ферментов оказалась наиболее выраженной на уровне вида, и это послужило основанием для уточнения таксономического положения паразитов лесных крыс, встречающихся в Африке. Из ранее единого вида *P. berghei* выделены *P. berghei*, *P. vinckei* с подвидами, *P. yoelii* с подвидами, *P. chabaudi* с подвидами (Killick-Kendrick, 1974). Правильность выделения этих видов была подтверждена в дальнейшем определением плавучей плотности ДНК (Chance e. a., 1978). В настоящее время каждый из 4 видов грызуновых плазмодиев Африки может быть охарактеризован практически по любому из изучавшихся ферментов (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Распределение электрофоретических форм ферментов у малярийных паразитов грызунов Африки

Виды и подвиды	Географическое распространение	Формы ферментов *			
		ГФИ	ФГД	ЛДГ	ГДГ
<i>P. berghei</i>	Заир, пров. Шаба	3 **	1	1	3
<i>P. y. yoelii</i>	Конго, г. Браззавиль; ЦАИ, Банги	1, 2, 10	4	1	4
<i>P. y. nigeriensis</i>	Нигерия, г. Лагос	2	4	1	2
<i>P. y. killicki</i>	Конго, г. Браззавиль	1	4	1	1
<i>P. c. chabaudi</i>	ЦАИ, Банги	4	2, 3, 7	2, 3, 4, 5	5
<i>P. c. adami</i>	Конго, г. Браззавиль	8	2	8, 10	5
<i>P. v. vinckei</i>	Заир, пров. Шаба	5, 7	5, 6	6, 7	6
<i>P. v. petteri</i>	ЦАИ, Банги	5, 9	5	7	6
<i>P. v. lentum</i>	Конго, г. Браззавиль	6, 11	5	7, 9	6
<i>P. v. brucechwatti</i>	Нигерия, г. Лагос	6	6	9	6

\* ГФИ — глюкозо-фосфат-изомераза, ФГД — фосфо-глюконат-дегидрогеназа, ЛДГ — лактат-дегидрогеназа, ГДГ — глютамат-дегидрогеназа.

\*\* Условные обозначения форм данного фермента.

Анализ различных изоэнзимов у одного вида показывает значительную внутривидовую изменчивость ферментов, наиболее выраженную у *P. chabaudi*, изоляты которого имеют 3 варианта ФГД и 4 варианта ЛДГ.

Внутривидовая изменчивость ферментов у *P. falciparum* выражена не столь отчетливо, как у паразитов грызунов (табл. 2).



Т а б л и ц а 2  
Распределение форм ферментов в популяциях *P. falciparum*

Происхождение изолятов	Число исследованных изолятов	Формы ферментов			
		ГФИ	ФГД	ЛДГ	ГДГ
Вост. Африка	30	1, 2	1	1, 2	1
Зап. Африка	177	1, 2	1 *	1, 2	1
Ю-В Азия	4	1	... **	...	1
Центр. Америка	2	1, 2	...	...	1

\* В 2 из 177 изолятов обнаружена ФГД-2 и в 2 — ФГД-3.  
\*\* Не исследовали.

Анализ частоты распределения форм ферментов в различных популяциях вида свидетельствует о преобладающей роли случайного скрещивания (панмиксии). Имеющиеся данные не подтверждают (хотя пока и не отвергают) гипотезу о различных генофондах восточно-африканской и западно-африканской популяций *P. falciparum*. Важные результаты могут дать дальнейшие исследования изоэнзимов у популяций *P. falciparum* из Юго-Восточной Азии и Южной Америки, распространение в которых такого важного генетического признака, как хлорихин-резистентность, позволяет предполагать значительную их генетическую обособленность. Об этом же свидетельствуют и опыты заражения комаров разных видов различными изолятами *P. falciparum* (табл. 3).

Данные табл. 3 свидетельствуют одновременно о выраженном полиморфизме по признаку заражаемости как рода *Anopheles* в целом, так и различных популяций в пределах одного вида.

Т а б л и ц а 3  
Восприимчивость различных видов *Anopheles* к заражению *P. falciparum* из разных районов мира (по литературным данным)

Название и происхождение <i>Anopheles</i>	Происхождение изолята <i>P. falciparum</i>		
	Азия	Африка	Океания
<i>A. albimanus</i> , США	Ооцисты+ <sup>1</sup>		
<i>A. atroparvus</i> , СССР	Не заразились	Не заразились	
<i>A. atroparvus</i> , Англия	Не заразились	Не заразились	
<i>A. atroparvus</i> , Италия		Не заразились	
<i>A. atroparvus</i> , Португалия		Ооцисты+ <sup>2</sup>	
		Спорозоиты—	
		Ооцисты+ <sup>3</sup>	
		Спорозоиты—	
<i>A. freeborni</i> , США		Ооцисты+ <sup>1, 4</sup>	Спорозоиты+ <sup>5</sup>
<i>A. gambiae</i> , Конго		Спорозоиты+ <sup>1</sup>	
<i>A. labranchiae</i> , Италия		Не заразились	
<i>A. messeae</i> , СССР	Не заразились	Не заразились	
<i>A. quadrimaculatus</i> , США	Ооцисты+ <sup>1, 4, 6</sup>	Спорозоиты+ <sup>7</sup>	
<i>A. sacharovi</i> , СССР	Не заразились	Не заразились	
		Спорозоиты+ <sup>8</sup>	
<i>A. subalpinus</i> , СССР		Спорозоиты+ <sup>8</sup>	

- <sup>1</sup> из Таиланда (лекарственно-устойчивый),  
<sup>2</sup> из Кении и Эфиопии,  
<sup>3</sup> из Анголы,  
<sup>4</sup> из Кампучии и Малайзии,  
<sup>5</sup> из Соломоновых о-вов,  
<sup>6</sup> из Филиппин (лекарственно-устойчивый),  
<sup>7</sup> из Северной Африки,  
<sup>8</sup> из ЦАИ.

В связи с малярией усиленно изучается также полиморфизм популяций человека. Из 100 с лишним генетических маркеров крови более 10

были сопоставлены с чувствительностью людей к малярии. Наиболее ясная зависимость была выявлена между относительной устойчивостью людей к малярии и рядом гемоглобино- и ферментопатий, таких как HbS, HbF, HbC, HbE, талассемия; эритроцитоз (E1), дефицит Г6ФД или пиридоксинкиназы и др., а также системой групп крови ABO (Martin e. a., 1978; Cao e. a., 1977; Miller e. a., 1976, 1977b). В ряде исследований удалось доказать селективное давление тропической малярии на частоту некоторых аномалий, особенно HbS и дефицита Г6ФД. Напрашивается вывод о том, что современный генофонд человеческих популяций на ряде территорий, в частности в Африке и Средиземноморье, является следствием сопряженной эволюции человека и одного из его давних и агрессивных паразитов — *P. falciparum* (Tobias, 1974; Fillippi e. a., 1977).

Интенсификация научных исследований по маляриологии еще не вылилась в новые методы и средства борьбы с малярией и ее профилактики. В ближайшем будущем можно ожидать появления достаточно простых и эффективных методов иммунодиагностики, более совершенных математических моделей эпидемического процесса, надежных методов культивирования различных стадий малярийных паразитов и изготовления на этой основе разноцелевых вакцин. Сегодня никто не может ответить на вопрос о том, приведет ли применение вакцин к коренному усилению позиции человека в его многовековой борьбе с малярией. Однако другого выхода, по-видимому, нет: вакцины придется разрабатывать и испытывать. В решении этой задачи реальную помощь маляриологам нашей страны могут оказать хорошо оснащенные академические институты.

#### Л и т е р а т у р а

- А й к а в а М. 1977. Вариации структуры и функции малярийных паразитов на протяжении жизненного цикла. — Бюллетень ВОЗ, 55 (2—3) : 151—165.
- Д ж а в а д о в Р. Б., Т р о ф и м о в Г. К., К у р о ч е н к о Г. Н., Д а ш к о в а Н. Г., Б о р и с о в а Л. П., К и я с о в А. Я., А л и е в а С. И. 1978. О восприимчивости комаров *Anopheles maculipennis sacharovi* и *Anopheles maculipennis subalpinus* к заражению возбудителями завозной тропической малярии из Африки. — Мед. паразитол. и паразитарн. болезни, 3 : 84—87.
- К а р т е р Р., В а л л и к е р Д. 1978. Биохимические тесты для дифференцировки штаммов малярийных паразитов. — Бюллетень ВОЗ, 55 (2—3) : 348—353.
- Л ы с е н к о А. Я. 1959. 5. Малярия. Методы испытания противомаларийной активности препаратов в наблюдениях на людях. — Методы экспериментальной терапии. М. : 69—76.
- Л ы с е н к о А. Я. 1976. К вопросу о природе рецидивов при трехдневной и ovale малярии. Болезни тропиков и субтропиков. — Тр. ЦОЛИУВ. М., 198 : 82—87.
- Л ы с е н к о А. Я., А л е к с е в а М. И., Г л а з у н о в а З. И., Г о р б у н о в а Ю. П., П а в л о в а Е. А., К у л и ш Э. А., Е р м о л и н Г. А., Т р о я н С. Я., З у б ч у к М. П., Ч у м а к М. П. 1978а. Результаты иммунологического обследования населения Молдавской ССР в связи со случаями прививной четырехдневной малярии. — Мед. паразитол. и паразитарн. болезни, 3 : 77—84.
- Л ы с е н к о А. Я., Б е л я е в А. Е., Р ы б а л к а В. М. 1978б. Популяционные исследования *Plasmodium vivax*. I. Теория полиморфизма спорозоитов и эпидемиологические феномены трехдневной малярии. — Бюллетень ВОЗ, 55 (5) : 549—564.
- Л ы с е н к о А. Я., Г л а з у н о в а З. И., Е р м о л и н Г. А., Ц в е т к о в В. С., К у л и ш Э. А., Г о р б у н о в а Ю. П., К о с т ю к о в В. А., Р а з а к о в Ш. А., А в а к я н ц М. С., Э т к и н А. Ф., А н д р и а н о в а Л. М. 1978в. Опыт изучения иммунологической структуры населения в оздоровленных очагах трехдневной малярии. — Нозология и нозогеография тропиков, М. : 36—41.
- М и л л е р Л. 1978. Предположительный механизм внедрения малярийных мерозоитов в эритроцит. — Бюллетень ВОЗ, 55 (2—3), часть I : 166—171.
- М о ш к о в с к и й Ш. Д. 1973. Опыт объяснения различий типа инкубации и связанных с ними особенностей чередования острых приступов малярии, вызываемой разными штаммами *Plasmodium vivax*. — Мед. паразитол. и паразитарн. болезни, 42 (4) : 393—400.
- Н у с с е н ц в е й г Р., Ч е н Д. 1974. Иммунный ответ обезьян и человека на спорозоиты малярийных паразитов: его специфичность в отношении стадий развития и видов паразитов и перекрестная реактивность спорозоитов разных штаммов. — Бюллетень ВОЗ, 50 (3—4) : 296—300.

- Полянскй Ю. И., Бейер Т. В. 1978. Внутриклеточный паразитизм — качественно особая форма паразито-хозяйинных взаимоотношений. I Всесоюзный съезд паразитоценологов. Тез. докл., часть 2 : 57—58.
- Aikawa M. 1966. The fine structure of erythrocytic stages of three avian malaria parasites: *Plasmodium fallax*, *P. lophurae* and *P. cathemerium*. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 15 : 449—471.
- Bruce-Chwatt L. J., Draper C. C., Avramidis D., Kazandzoglou O. 1975. Seroepidemiological surveillance of disappearing malaria in Greece. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 78 (9) : 194—200.
- Сао А., Melis M. A., Galanello R. 1977. Fetal haemoglobin and malaria. — *Lancet*, Jan. 22 : 202.
- Carter R., Chen D. H. 1976. Malaria transmission blocked by immunization with gametes of the malaria parasite. — *Nature*, London, 263 (Sept. 2) : 57—60.
- Carter R., Voller A. 1973. Enzyme typing of malaria parasites. — *Br. Med. J.*, Jan. 20 : 149—150.
- Chance M. L., Momen H., Warhurst D. C., Peters W. 1978. The chemotherapy of rodent malaria. XXIX. DNA relationships within the subgenus *Plasmodium* (*Vinckeia*). — *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 72 (1) : 13—22.
- Chloroquine-resistant malaria acquired in Kenya and Tanzania—Denmark, Georgia, New York. 1978. — *Morbidity and mortality weekly report*, 27 (47).
- Clyde D. F., McCarthy V. C., Miller R. M., Woodward W. E. 1975. Immunization of man against falciparum and vivax malaria by use of attenuated sporozoites. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 24 (3) : 397—401.
- Clyde D. F., Most H., McCarthy V. C., Vanderberg J. P. 1973. Immunization of man against sporozoite-induced falciparum malaria. — *Am. J. Med. Sci.*, 266 (3) : 169—177.
- Coatney C. R., Collins W. E., Warren McW., Contacos P. G. 1971. The primate malarias, Bethesda.
- Cohen S., Butcher G. A., Mitchell G. H., Deans J., Langhorne J. 1977. Acquired immunity and vaccination in malaria. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 26 : 223—232.
- Cohen S., Mitchell G. H. 1978. Prospects for immunization against malaria. — *Current Trop. Microbiol. and Immunol.*, Berlin, 80 : 97—137.
- Collins W. E., Contacos P. G., Chin W. 1973. *Plasmodium malariae*. Experimental infection in man with *Plasmodium malariae*. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 22 (6) : 685—692.
- Davies E. E. 1974. Ultrastructural studies on the early ookinete stage of *Plasmodium berghei nigeriensis* and its transformation into an oocyst. — *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 68 (3) : 283—290.
- Dennis E. D., Mitchell G. H., Butcher G. A., Cohen S. 1975. In vitro isolation of *Plasmodium knowlesi* merozoites using polycarbonates sieves. — *Parasitol.*, 71 : 475—484.
- Doby J. M., Barker R. 1976. Essais d'obtention in vitro des formes préérythrocytaires de *Plasmodium vivax* en cultures de cellules hépatiques humaines inoculées par sporozoites. — *C. R. Séanc. Soc. Biol.*, 170 (3) : 661—665.
- Draper C. C., Voller A., Carpenter R. G. 1972. The epidemiologic interpretation of serologic data in malaria. — *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 66 (6) : 905—912.
- Dvorak J. A., Miller L. H., Whitehouse W. C., Shiroishi T. 1975. Invasion of erythrocytes by malaria merozoites. — *Science*, 187 : 748—750.
- Fillippi G., Rinaldi A., Palmirino R., Seravalli E., Siniscalco M. 1977. Linkage disequilibrium for two X-linked genes in Sardinia and its bearing on the statistical mapping of the human X-chromosome. — *Genetics (USA)*, 86 (1) : 199—212.
- Foley D. A., Vanderberg J. P. 1977. *Plasmodium berghei*: transmission by intraperitoneal inoculation of immature exoerythrocytic schizonts from rats into rats, mice and hamsters. — *Exp. Parasitol.*, 43 (1) : 69—81.
- Gwadz R. W. 1976. Malaria: successful immunization against the sexual stage of *Plasmodium gallinaceum*. *Science*, 193 : 1150—1151.
- Gwadz R. W., Carter R., Green I. 1978. Gamete vaccines and transmission—blocking immunity in malaria. NMRI/USAID/WHO workshop on the immunology of malaria, USA, Maryland, Bethesda, October (working materials).
- Holbrook T. W., Palezuk N. C., Stauber L. A. 1974. Immunity to exoerythrocytic malaria. III. Stage-specific immunization of turkeys against exoerythrocytic forms of *Plasmodium fallax*. — *J. Parasitol.*, 60 : 348—354.
- Homewood C. A., Neame K. D. 1974. Malaria and the permeability of the host erythrocyte. — *Nature*, London, 252 (Dec. 20) : 718—719.
- Kass L., Willerson D., Rieckmann K., Carson P., Becker R. 1971. *Plasmodium falciparum* gametocytes. Electron microscopic observations on material obtained by new method. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 20 (2) : 187—194.
- Kilejian A. 1978. Histidin-rich protein as a model malaria vaccine. — *Science*, 201 : 922—924.
- Killick-Kendrick R. 1974. Parasitic protozoa of the blood of rodents: a revision of *Plasmodium berghei*. — *Parasitol.*, 69 (Pt. 2) : 225—237.

- Ladda R., Aikawa M., Sprinz H. 1969. Penetration of erythrocytes by merozoites of mammalian and avian malarial parasites. — *J. Parasitol.*, 65 : 633—644.
- Lysenko A. Ya., Alekseeva M. I. 1973. Studies of sero-epidemiology of malaria in foci with high prevalence of the G-6-PD deficiency. — IX Int. Cong. Trop. Med. Malaria, Athens.
- Lysenko A. Ya., Alekseeva M. I., Glazunova Z. I., Gorbunova U. P., Kulish E. A., Ermolin G. A., Efremov E. E., Ponomareva A. M., Chumak M. P. 1977. Serological profile of a population in former foci of *Plasmodium malariae* in the Moldavian Soviet Socialist Republic. WHO/Mal/888.
- Markus M. B. 1976. Possible support for the sporozoite hypothesis of relapse and latency in malaria. — *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 70 (5/6) : 535.
- Martin et al. 1978. Low erythrocyte pyridoxalkinase activity in Blacks: its possible relation to falciparum malaria. — *Lancet*, Mar., 4 : 466—468.
- Mason S. J., Miller L. H., Shiroishi T., Dvorak J. A., McGinniss M. H. 1977. The Duffy blood group determinants: their role in the susceptibility of human and animal erythrocytes to *Plasmodium knowlesi* malaria. — *Br. J. Haemat.* 36 (3) : 327—335.
- Miller L. H., Haynes J. D., McAuliffe F. M., Shiroishi T., Durocher J. R., McGinniss M. H. 1977a. Evidence for differences in erythrocyte surface receptors for the malarial parasites, *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium knowlesi*. — *J. Exp. Med.*, 146 (1) : 277—281.
- Miller L. H., Mason S. J., Clyde D. F., McGinniss M. H. 1976. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. — *New Engl. J. Med.*, 295 (6) : 302—304.
- Miller L. H., McAuliffe F. M., Mason S. J. 1977b. Erythrocyte receptors for malaria merozoites. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 26 (6) (Pt 2) : 204—208.
- Nijhout M. M., Carter R. 1978. Gamete development in malaria parasites: bicarbonate-dependent stimulation by pH in vitro. — *Parasitol.*, 76 (Pt 1) : 39—53.
- Nussenzweig R. S., Vanderberg J., Most H., Orton C. 1969. Specificity of protective immunity induced by X-irradiated *Plasmodium berghei* sporozoites. — *Nature*, London, 222 : 488—489.
- Pasvol G., Weatherall D. J., Wilson R. J. M., Smith D. H., Gilles H. M. 1976. Fetal haemoglobin and malaria. — *Lancet*, June 12 : 1269—1270.
- Peters W. 1978. Medical aspects—comments and discussion II. — *Symposia of the British Society for Parasitology*, Blackwell, Oxford, 16 : 25—40.
- Rieckman K. H., Beaudoin R. L., Cassells J. S., Sell K. W. 1978a. Clinical studies with a sporozoite vaccine against falciparum malaria. — NMRI/USAID/WHO workshop on the immunology of malaria, USA, Maryland, Bethesda, October (working materials).
- Rieckman K. H., Cabrera E. J., Campbell G. H., Jost R. C., Miranda R., O'Leary T. R. 1978b. Immunization of rhesus monkeys with blood stage antigens of *Plasmodium knowlesi*. — NMRI/USAID/WHO workshop on the immunology of malaria, USA, Maryland, Bethesda, October (working materials).
- Schiefer B. A., Ward R. A., Eldridge B. E. 1977. *Plasmodium cynomolgi* effects of malaria infection on laboratory flight performance of *Anopheles stephensi* mosquitos. — *Exp. Parasitol.*, 41 : 397—404.
- Sharma P. R., Dighe P. K. 1977. The erythrocytic cycle of *Plasmodium vivax* in vitro culture conditions. — *Bombay Hosp. J.*, 19 (4) : 204—206.
- Shute P. G. 1946. Latency and longterm relapses in benign tertian malaria. — *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 40 : 189—200.
- Shute P. G. et al. 1976. A strain of *Plasmodium vivax* characterized by prolonged incubation: the effect of numbers of sporozoites on the length of the prepatent period. — *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 70 (5/6) : 474—481.
- Smalley M. E., Sinden R. E. 1977. *Plasmodium falciparum* gametocytes: their longevity and infectivity. — *Parasitol.*, 74 (1) : 1—8.
- Speer C. A., Silverman P. H., Schiewe S. G. 1976. Cultivation of the erythrocytic stages of *Plasmodium berghei* in Leydig cell tumor cultures. — *Ztschr. Parasikde*, 50 (3) : 237—244.
- Tobias P. V. 1974. An anthropologist looks at malaria. — *S. Afr. Med. J.*, 48 (6) : 1124—1127.
- Trager W., Jensen J. B. 1976. Human malaria parasites in continuous culture. *Science*, 193 : 673—675.
- Vanderberg J. P. 1975. Development of infectivity by the *Plasmodium berghei* sporozoite. — *J. Parasitol.*, 61 (1) : 43—50.
- Vanderberg J. P. 1977. *Plasmodium berghei*: quantitation of sporozoites infected by mosquitoes feeding on a rodent host. — *Expl. Parasitol.*, 42 (1) : 169—181.
- Vanderberg J. P., Nussenzweig R. S., Sanabria Y., Nawrot R., Most H. 1972. Stage specificity of anti-sporozoite antibodies in rodent malaria and its relationship to protective immunity. — *Proc. helminth. Soc. Wash.*, 39 : 514—525.

- Vanderberg J. P., Weiss M. M., Mack S. R. 1977. In vitro cultivation of the sporogonic stages of Plasmodium: a review. — Bull. Wld. Hlth. Org., 55 (2-3) : 375—390.
- Walliker D., Carter R., Morgan S. 1973. Genetic recombination in Plasmodium berghei. — Parasitol., (66) (Pt 2) : 309—320.
- Walliker D., Sanderson A., Yoeli M., Hargreaves B. J. 1976. A genetic investigation of virulence in a rodent malaria parasite. — Parasitol., 72 (Pt 2) : 183—194.
- Warren McW., Powers K. G., Garnham P. C. C., Shiroishi T. 1974. Plasmodium cynomolgi: influence of X-irradiation and sporozoite dilution on relapse patterns in infected rhesus monkeys. — Expl. Parasitol., 35 (2) : 266—271.
- Welch S. G., McGregor I. A., Williams K. 1977. The Duffy blood group and malaria prevalence in Gambian West Africans. — Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 71 (4) : 295—296.

---

## MODERN MALARIOLOGY PROGRESS

A. Ya. Lysenko

### S U M M A R Y

Malariological situation analysis in the USSR and world over testifies to increasing malaria incidence particularly in the countries where earlier it was almost fully eradicated. Malaria epidemics in these countries (posteradication epidemics) is a new phenomenon in malariology. Temporary success of the global campaign of malaria eradication has led to a deadlock in malariology which during the past 10 years is being successfully overcome. Achievements of modern malariology are reviewed in the article on three levels of the host-parasite relationships: a cell, organism and population. Particular significance of the research in malaria vaccines is emphasized.

---