

УДК 576.893.161.13 : 591.152

ГЕОГРАФИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЗООНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА

Г. В. Ни

Сравнительный анализ результатов изучения 384 исходных штаммов возбудителя зоонозного кожного лейшманиоза, выделенных от разных видов москитов и больших песчанок из подзоны южных и северных пустынь, позволил выявить географические различия по ряду признаков. Северная популяция лейшманий отличается от южной меньшими размерами амастиготной стадии, более выраженным обилием паразитов в кожных поражениях у естественно инвазированных больших песчанок и более легким течением лейшманиоза у экспериментально зараженных белых мышей и у больших песчанок в природном очаге. Эту популяцию можно назвать приаральской, т. е. относящей к подзоне северных пустынь Туранской низменности.

Подводя итоги изучению географического распространения природно-очаговых болезней людей, Петрищева (1968) отмечала, что природная очаговость, особенно трансмиссивных инфекций и инвазий, — многогранная экологическая проблема. Неоднородность ландшафтов в пределах ареала зоонозного кожного лейшманиоза приводит к созданию неодинаковых условий для обитания как резервуара инфекции, так и его переносчиков (Петрищева, 1972).

Данные литературы и наши собственные исследования характеризуют большое разнообразие биологических свойств штаммов *L. major* и течение лейшманиоза у людей в различных географических зонах Старого и Нового света (Ни, 1967, 1968, 1977; Ни и др., 1976; Хусейинова, Келлина, 1974; Багдасарова и др., 1976; Ярмухамедов, 1977; Малхазова и др., 1977; Bray, 1969; Bray, Rahim, 1969; Garnham, 1972; Bray e. a., 1973; Chance e. a., 1977). По данным Хусейиновой и Келлиной (1974) и Хусейиновой (1979), вирулентность штаммов лейшманий, выделенных от больных в разных районах Туркмении и Узбекистана, не различается. Эти данные относятся к штаммам из очагов подзоны южных пустынь, они получены методом биопроб и были подтверждены серологическими тестами (Багдасарова и др., 1976; Багдасарова, 1978). Не было выявлено различий и в размерах язв у больных из разных очагов лейшманиоза Туркмении (Ярмухамедов, 1976).

Однако Малхазова и соавторы (1977) на территории Мургабского стационара (юго-восточной Туркмении) установили колебания вирулентности штаммов по природно-территориальным комплексам и корреляцию с некоторыми ландшафтными и эпизоотическими характеристиками. Авторы считают, что степень патогенности штаммов по каким-то причинам зависела от трансмиссивного фактора, т. е. от видового состава переносчиков. Пока достоверным признаком является достаточно четкая привязанность отдельных видов москитов к различным участкам территории, характеризующимся определенными ландшафтными условиями (Сафьянова, 1974). Ареал возбудителя зоонозного кожного лейшманиоза в Узбекистане, как уже отмечено, представлен обширными природными очагами, которые расположены на большей части его территории.

Известно, что существование *L. major* как вида неразрывно связано с закономерно повторяющейся сменой позвоночного хозяина и москита. Эта смена сопровождается превращением амастиготной формы в промастиготную и обрат-

ным процессом. Своеобразие экологических условий в каждом природном очаге (на территориях Сурхандарьинской, Кашкадарьинской, Бухарской и Сырдарьинской обл.; в Каракалпакской АССР), особенность видового состава переносчиков и другие факторы могли повлиять на географическую изменчивость возбудителя зоонозного кожного лейшманиоза.

С целью выявления связи трех признаков вирулентности — инфективности, инвазивности, токсигенности, а также и размеров лейшманий с географическим положением очагов, мы проанализировали данные многолетних экспериментальных исследований, проведенных в подзоне южных и северных пустынь Туранской низменности.

Высоковирулентными считали штаммы лейшманий, обеспечивающие высокую инфективность 80—100 % заражения подопытных животных, после относительно короткого инкубационного периода и течение болезни сопровождающееся острым некрозом. Штаммы со средней вирулентностью считали те, которые заражали от 35 до 80 % подопытных животных и вызывали у них болезнь после более продолжительной инкубации, и с более легким течением лейшманиоза. К штаммам с низкой вирулентностью были отнесены все штаммы, вызывающие заболевание менее чем у 35 % подопытных животных, после длительного инкубационного периода, со слабым некрозом или без него (Ни. 1967). Аналогичные критерии вирулентности были отмечены в работах Сафьяновой и др. (1975) и Мелкумянц (1981) и др. По данным Петровской (1967, с. 16), все 3 атрибута вирулентности бактерий — инфективность, инвазивность и токсигенность — могут изменяться независимо друг от друга. Другими словами, они являются относительно самостоятельными и их можно считать отдельными фенами. Однако это не значит, что они всегда действуют изолированно, независимо один от другого, ибо в организме хозяина токсические метаболиты возбудителя могут повышать его инфективность и инвазивность, а факторы размножения, естественно, могут в какой-то мере увеличивать токсический эффект возбудителя.

При анализе результатов исследования 384 штаммов лейшманий, выделенных у разных хозяев (59 — от больших песчанок, 78 — от больных людей, 247 — от 5 видов москитов—переносчиков) в подзоне южных и северных пустынь Туранской низменности, учитывали все возможные варианты изменения вирулентности.

Результаты анализа позволили выявить следующие факты.

1. Из 157 штаммов промастигот от переносчиков из подзоны южных пустынь около $\frac{2}{3}$ (100) были непатогенными для белых мышей, такие штаммы были получены от москитов *Ph. papatasi*, *Ph. caucasicus*, *Ph. andrejevi* и *S. arpaklensis*. Напротив, жгутиконосцы от тех же видов москитов и от *Ph. mongolensis*, выделенные из подзоны северных пустынь, были только патогенными, за исключением единственного штамма от *S. arpaklensis*. Важное совпадение отмечено в Центральном Кызылкуме (северная часть подзоны южных пустынь): все 60 штаммов, выделенные от москитов *Ph. caucasicus* и *Ph. andrejevi*, были патогенными, и идентифицированы с *L. major* (Большакова, 1973). Это может означать, что в подзоне южных пустынь москиты чаще заражаются непатогенными жгутиконосцами, нежели в подзоне северных пустынь.

2. Штаммы из подзоны южных пустынь — от больного человека, большой песчанки и от основного переносчика — обладали более высокой некротизирующей способностью для тканей ушной раковины мыши, чем штаммы из подзоны северных пустынь. Патологический процесс в месте заражения высоковирулентной культурой начинался шелушением и инфильтрацией кожи, сопровождался образованием язвы и завершался разрушением ушных раковин. Язвы обычно имели изъеденные края и были покрыты гнойно-кровяными корками по периферии. Кожа была гиперемирована и отечна. Подопытные мыши не доживали до момента рубцевания язв, а лейшманиозные поражения доходили до основания ушной раковины. Лейшманий из этих язв мы обнаруживали на протяжении всего периода болезни — не только через несколько месяцев от ее начала, но и через 1—2 года. Так же тяжело протекало заболевание у мышей при заражении штаммами с низкой и средней инфективностью, выделенными в той же подзоне от больших песчанок и москитов. Хотя доля заразившихся мышей

в опыте была низкой или умеренной (10—50 %), а инкубационный период болезни отличался длительностью (60—300 и более дней), патологический процесс был интенсивным и приводил к разрушению ушных раковин.

Более легкое течение лейшманиоза было отмечено у белых мышей, зараженных лейшманиями из подзоны северных пустынь. Культуры лейшманий были получены на территории Каракалпакской АССР от больших песчанок и трех видов москитов (*Ph. caucasicus*, *Ph. andrejevi* и *Ph. mongolensis*). При заражении мышей этими культурами заболевание протекало без острого некроза. Патологический процесс тоже начинался с появления шелушающегося инфильтрата, но не сопровождался развитием язвы и не приводил к разрушению ушных раковин, хотя у некоторых особей были отмечены незначительные по площади и глубине изъязвления. Однако их появление мы склонны связать с нанесением небольших травм при регулярном взятии соскобов для паразитологического подтверждения. Доля заразившихся мышей в опытах при заражении штаммами из подзоны северных пустынь оказалась высокой (80—100 %), и инкубационный период вызываемой болезни был не длительным, в среднем 2—3 недели (19.3±1.5 дня).

3. Средний объем тела лейшманий, обнаруженных у 12 больных лиц в эпидемическом очаге Сырдарьинской обл. (М куб.=2.73±0.05), был достоверно ($t=3.3$) меньше, чем у лейшманий, обнаруженных у больных в Бухарской обл. (М куб.=3.04±0.08). Измерение лейшманий производилось с помощью окуляр-микрометра при увеличении в 960 раз. Результаты измерений обработаны статистическим методом определения средней кубической, используемым для определения средних объемов биологических объектов (Лакин, 1968). Различия были установлены и для лейшманий, выделенных от естественно зараженных больших песчанок в природных очагах Кашкадарьинской обл. и Каракалпакской АССР (см. таблицу). В первом случае средний размер (объем) лейшманий (М куб.=2.92±0.06) был больше, чем у песчанок из Каракалпакской АССР (М куб.=2.34±0.08), причем эта разница статистически достоверна ($t=2.1$).

Количество паразитов в соскобах от песчанок Каракалпакской АССР было больше, чем у этих же зверьков, обитающих на территории южных пустынь УзССР. Разница была подмечена при обследовании песчанок с целью паразитологического контроля диагноза лейшманиоза, а затем во время изучения размеров паразита в мазках.

Таким образом, чем севернее расположен природный очаг лейшманиоза, тем лейшманий мельче, но более многочисленны в лейшманиомах (в коже) у песчанок, и тем они менее вызывают некроз у этого хозяина.

Итак, получены факты, указывающие на наличие географической изменчивости *L. major*.

То, что москиты Каракалпакии заражены почти исключительно патогенными промаститотами, а москиты Юга УзССР чаще непатогенными формами (100 из 157 культур), может быть истолковано с географических и экологических позиций. Южные популяции москитов могут чаще, чем северные, питаться

Размеры амастиготных форм лейшманий в соскобах из лейшманиом больших песчанок, человека, заразившихся в подзоне южных и северных пустынь

Подзоны	Области УзССР	Хозяин паразита	Количество измерений	Размеры лейшманий в макрофагах и вне клеток М куб.±m
Южных пустынь	Кашкадарьинская	Большие песчанки	417	2.92±0.06
	Бухарская	Человек	228	3.04±0.08
Северных пустынь	Сырдарьинская	Человек	263	2.73±0.05
	Каракалпакская АССР	Большие песчанки	420	2.34±0.08

на рептилиях и больше заражаться непатогенными видами трипаносоматид, что, вероятно, приводит к гетерогенности микропопуляций лейшманий в кишечнике москита-переносчика.

Существенно, что в экспериментах на белых мышах северные штаммы (из Каракалпакии) проявили более слабые некротизирующие свойства, чем штаммы из подзоны южных пустынь.

Престон и Дюмонде (Preston, Dumonde, 1976), обобщая сведения об экспериментальном кожном лейшманиозе, пришли к заключению, что проявления болезни определяются особенностями возбудителя, в том числе географическим вариантом вида и характером иммунной реакции хозяина.

Мы рассматриваем два географических варианта *L. major*, один из которых отличается от другого (южного) своей меньшей патогенностью для хозяина и небольшими размерами.

Межпопуляционные связи лейшманий и песчанок в Каракалпакии — в подзоне северных пустынь заслуживают внимания. Прежде всего это обилие паразитов в коже природного резервуара без явных клинических признаков болезни. Можно заметить, что у песчанок на севере Узбекской ССР паразитируют более мелкие формы лейшманий, а их микропопуляции у хозяина более многочисленны. Характерно, что у песчанок Каракалпакии часто (до 64 %) слабо выраженная патология (Коньшина, 1972). Сходные данные были получены Большаковой (1973) при обследовании больших песчанок в центральной части пустыни Кызылкум: у 26.6 % зверьков возбудитель присутствовал в коже внешне здоровых ушных раковин (без каких-либо признаков лейшманиоза) и у 38.5 % особей — с сомнительными признаками болезни. Может быть, эти факты связаны с меньшими некротизирующими свойствами северного варианта.

Конечно, иншпаратный кожный лейшманиоз встречается у больших песчанок и в подзоне южных пустынь, а в кожных аффектах у зверьков с юга тоже может скапливаться огромное количество паразитов. Поэтому сведения о частоте бессимптомной болезни мы не считаем прямыми и тем более безупречными аргументами в пользу географических различий *L. major*: они — косвенные и должны применяться в комплексе с другими более информативными данными.

Таковыми оказались незаметные в опытах на белых мышах различия собственно патогенных свойств, обусловливаемых факторами патогенности с токсической функцией, как их принято называть в микробиологии (Езепчук, 1977). У северного варианта возбудителя эти свойства слабее выражены, чем у южного. Ни инфективность, ни инвазивность не проявили в наших опытах и наблюдениях столь четкого различия у сравниваемых штаммов возбудителя из подзоны северных и южных пустынь Туранской низменности.

Таким образом, полученные результаты позволяют различать у *L. major* три варианта (фена) вирулентности, два из которых — инфективность и инвазивность — неинформативны при анализе географических различий между северными и южными вариантами данного вида возбудителя. Третий фен, токсигенность, выявляет географические варианты вида на белых мышах. Именно этот признак слабее выражен у северного варианта вида и в сочетании с более мелкими размерами паразита дает основание говорить о наличии у *L. major* северной и южной популяций (или групп популяций).

Северная популяция лейшманий — это возбудитель зоонозного кожного лейшманиоза Средней Азии. Она обитает у хозяев в районах Приаралья, т. е. в подзоне северных пустынь, в самой холодной части территории УзССР, равнин Средней Азии. Эту популяцию отличают при высокой инфективности слабый некроз тканей для белых мышей и, возможно, больших песчанок, более мелкие размеры паразита и в то же время его более высокая встречаемость (плотность) в кожных поражениях. Мы связываем эти особенности с направлением естественного отбора, способствовавшего, вероятно, коадаптивному сглаживанию противоречий между паразитом и песчанками и выживанию тех и других в менее благоприятных, чем на юге УзССР, природных условиях. Южнее границы этих двух подзон возбудитель обладает не всегда высокой инфективностью, но имеет более выраженные генетические факторы токсигенности (некроз тканей), более крупные размеры и по каким-то причинам не столь многочислен в лейшманиозах у песчанок.

Сделанный вывод мы рассматриваем как дискуссионный, нуждающийся в дальнейшей проверке и обсуждении. Вполне возможно, что феногеографические черты приаральской популяции лейшманий следует выводить не только

из абиотических (природных) условий, которые по-своему суровы в каждой подзоне пустынь Туранской низменности, а также из факторов биотических. Мы имеем в виду прежде всего фактор симбиоценоотического, на который заставляют обратить внимание большие различия в зараженности москитов юга и севера УзССР непатогенными жгутиковыми.

Литература

- Багдасарова Ф. М., Ханмамедов Н. М., Сафьянова В. М., Емельянова Л. Н. Сравнительное серологическое изучение штаммов лейшманий от больных с различными клиническими формами кожного лейшманиоза в Туркменской ССР. — Мед. паразитол., 1976, т. 45, вып. 5, с. 515—521.
- Багдасарова Ф. М. Биологические свойства штаммов лейшманий от больных с различными клиническими формами кожного лейшманиоза в Туркменской ССР. — Автореф. канд. дис. М., 1978. 21 с.
- Большакова Э. Б. Вопросы эпизоотологии и профилактики кожного лейшманиоза в Центральном Кызылкуме. — Автореф. канд. дис. Самарканд, 1973. 18 с.
- Дубровский Ю. А. Эпизоотология и природные очаги кожного лейшманиоза в СССР. — Автореф. докт. дис. М., 1975. 45 с.
- Езепчук Ю. В. Биомолекулярные основы патогенности бактерий. — М., Наука, 1977. 216 с.
- Коньшина Л. Н. Природные очаги зоонозного кожного лейшманиоза в Каракалпакской АССР. — Автореф. канд. дис. Самарканд, 1972. 21 с.
- Лакин Г. Ф. Биометрия. М., Высш. шк., 1968. 284 с.
- Малхазова С. М., Сафьянова В. М., Неронов В. М. Особенности распределения штаммов *Leishmania tropica major* разной вирулентности по природно-территориальным комплексам Мургабского стационара. — Паразитология, 1977, т. 11, вып. 6, с. 499—504.
- Мелкумянц А. Н. Эпидемиология и эпизоотология зоонозного кожного лейшманиоза в очагах с различным составом основных переносчиков. — Автореф. канд. дис. М., 1984. 23 с.
- Ни Г. В. Изучение вирулентных свойств штаммов *Leishmania tropica major*. — В кн.: Матер. Первой межресп. науч. конф. republ. Средней Азии и КазССР по проблеме: «Основные паразитарные болезни, их предупреждение и лечение». Ташкент, 1967, с. 33—34.
- Ни Г. В., Першин Е. Я. Вирулентные свойства штаммов лейшманий, выделенных от больных кожным лейшманиозом людей на разных стадиях заболевания. — Тр. УзНИИ мед. паразитол. и гельминтол. им. Л. М. Исаева. Самарканд, 1968, т. 5, с. 112—115.
- Ни Г. В. О географической изменчивости патогенных свойств возбудителя кожного лейшманиоза. — Мед. журн. Узбекистана, 1975, № 9, с. 21—24.
- Ни Г. В., Файзуллин Ф. Г., Коньшина Л. Н., Абдулаев И. В. Вирулентность штаммов *Leishmania tropica major*, выделенных в подзоне северных пустынь. — Паразитология, 1976, т. 10, вып. 4, с. 369—373.
- Ни Г. В. Вирулентные свойства возбудителя зоонозного кожного лейшманиоза из природных очагов Узбекистана. — В кн.: Тез. докл. 16-го Всес. съезда микробиологов и эпидемиологов. Ч. 3. М., 1977, с. 290—292.
- Петрищева П. А. Итоги и ближайшие задачи изучения географического распространения природно-очаговых болезней человека. — В кн.: 3-е науч. совещ. по пробл. мед. геогр. Л. Наука, 1968, с. 97—100.
- Петрищева П. А. О природной очаговости кожного лейшманиоза в СССР. — Бюл. Всемир. организ. здравоохран., 1972, № 4, с. 574—582.
- Петров В. С. Некоторые аспекты медицинской зоогеографии. — В кн.: Чтение памяти акад. Е. Н. Павловского. Алма-Ата, 1973, с. 3—9.
- Петровская В. Г. Проблемы вирулентности бактерий. Л., Медицина, 1967. 263 с.
- Сафьянова В. М. Типизация очагов лейшманиоза на основе трансмиссивного фактора. — Паразитология, 1974, т. 8, вып. 4, с. 336—347.
- Сафьянова В. М., Емельянова Л. П., Багдасарова Ф. М. К вопросу о критериях вирулентности лейшманий. — В сб.: Достижения мед. паразитол. и тропич. медицины. Тбилиси, 1975, с. 179—185.
- Хусейинова Х. Х., Келлина О. И. Сравнительная характеристика штаммов *Leishmania tropica major* от больных зоонозным кожным лейшманиозом из разных очагов Туркмении и Узбекистана. — Мед. паразитол., 1974, т. 43, № 6, с. 655—663.
- Хусейинова Х. Х. Сравнительная клиничко-паразитологическая характеристика зоонозного кожного лейшманиоза в разных физико-географических районах Туркмении. — Автореф. канд. дис. М., 1979. 25 с.
- Ярмухамедов М. А. К вопросу о расширении возможности противопоказаний к прививкам против кожного лейшманиоза. — Мед. паразитол., 1971, № 5, с. 549—552.
- Ярмухамедов М. А. Сравнительная характеристика язв у больных зоонозным кожным лейшманиозом в очагах разного типа. — Мед. паразитол., 1977, т. 46, № 2, с. 204—206.
- Врау Р. S. Серотипы *Leishmania* в связи с географией и формой заболевания. — В кн.: Успехи протозоологии. Л., Наука, 1969, с. 308—309.

- Bray P. S., Rahim G. A. F. Studies on the immunology and serology of Leishmaniasis. VII Serotypes of *Leishmania tropica*. — Trans. roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1969, vol. 63, N 3, p. 383—387.
- Bray P. S., Aegford R. W., Bray M. A. The parasite causing cutaneous Leishmaniasis in Ethiopia. — Trans. roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1973, vol. 67, N 3, p. 345—348.
- Chance M. L., Gardener P. I., Peters W. Biochemical taxonomy of *Leishmania* as an ecological tool. — Ecol. Leishmaniasis. Collog., Montpallier, 1874, Paris, 1977, p. 53—63.
- Garnham P. C. C. Американский лейшманиоз. — Бюл. Всемир. организ. здравоохр., 1972, вып. 44, № 4, с. 532—538.
- Preston P. M., Dumonde D. C. Immunology of clinical and experimental Leishmaniasis. — Immunolog. Parasit. Infect., Oxford e. a., 1976, p. 167—202.

Оренбургский государственный
педагогический институт
им. В. П. Чкалова

Поступило 2 XI 1983

GEOGRAPHIC VARIABILITY OF ZOONOTIC CUTANEOUS LEISHMANIASIS AGENT

G. V. Ni

SUMMARY

A study of the phenetics of the zoonotic cutaneous leishmaniasis agent in Uzbekistan and subzone of southern and northern deserts has made it possible to separate a northern population (or a group of populations) of the agent. It differs from the southern population (or southern ones) in having smaller sizes of the amastigote stage, greater abundance of parasites in cutaneous affections of gerbils, milder progress of leishmaniasis in white mice and great gerbils. This population can be called priaral, i. e. belonging to the subzone of northern deserts of the Turan lowland.
