

УДК 576.895.421 + 591.557

**ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ТРАНСМИССИВНЫХ  
БОЛЕЗНЕЙ В МИКСТИНФИЦИРОВАННЫХ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩАХ  
(IXODIDAE)**

© Э. И. Коренберг

Проанализированы данные о взаимоотношениях возбудителей, вызывающих природно-очаговые инфекции человека в организме микстзараженных иксодовых клещей (Ixodidae). Рассмотрены различные выявленные варианты микстзараженности, сопровождающиеся преимущественно внеклеточной, внутриклеточной или внеклеточно-внутриклеточной локализацией возбудителей в организме клещей. Естественная микстзараженность клещей различными возбудителями — это нормальное и широко распространенное явление. Отсутствуют данные, подтверждающие наличие антагонистических отношений между спирохетами, вирусами, риккетсиями и пироплазмами в организме таких клещей. Неантагонистические отношения между различными агентами внутри переносчиков в значительной мере обеспечивают относительную автономность образуемых возбудителями паразитарных систем и возможность сосуществования разных паразитарных систем в смешанных природных очагах.

Возможность существования так называемых «сочетанных» природных очагов различных инфекций, в том числе и трансмиссивных, обсуждается уже достаточно давно (Нецкий и др., 1961; Нецкий, Шайман, 1963, 1964; Пчелкина и др., 1968; Жмаева и др., 1969; Пчелкина, 1971; Жмаева, Пчелкина, 1972; Буренкова, Пчелкина, 1976, и др.). Тем не менее исследователи, за очень редким исключением, продолжают изучать различные аспекты феномена природной очаговости, в связи с каким-либо одним возбудителем. Как справедливо отметил Алексеев (1989), в значительной мере это происходит по чисто методологическим или, точнее, гносеологическим причинам, которые продолжают способствовать «зачаточному» состоянию комплексного синэкологического подхода к познанию процессов, происходящих в очаговых экосистемах. В результате складывается впечатление, что в природе, образно говоря, все обстоит так, как в программах и сборниках тезисов многих конференций по природной очаговости: каждая инфекция представлена отдельным «блоком». Между тем упомянутые выше, а также другие сравнительно немногочисленные специальные исследования не оставляют сомнений в том, что наличие сочетанных природных очагов — это, по выражению Алексеева (1993, с. 121), «скорее правило, нежели исключение из правила». Более того, современные представления о разнообразии природно-очаговых инфекций и инвазий (Литвин, Коренберг, 1999) приводят к заключению: в большинство экосистем в качестве компонентов обычно одновременно входят несколько патогенных и (или) условно-патогенных микроорганизмов.

Из инфекций, более или менее жестко экологически связанных с клещами, в России в разных сочетаниях часто сосуществуют клещевой энцефалит (КЭ), клещевой и Ку-риккетсиозы, а также туляремия. Их возбудители могут циркулировать и в одной экосистеме (Коренберг и др., 1975), причем к ним несомненно нужно прибавить некоторые спирохеты рода *Borrelia*, вызывающие иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ): как стало известно, они встре-

чаются практически везде, где есть клещи *I. persulcatus* и (или) *I. ricinus*. Боррелии, вызывающие болезнь Лайма, в США нередко встречаются совместно с возбудителями бабезиоза, эрлихиозов и риккетсиозов (Anderson e. a., 1986; Kardatzke e. a., 1992; Krause e. a., 1996; Magnarelli e. a., 1997; Mitchell e. a., 1996; Хабиб, 1996). В Южной и Восточной Африке на одних и тех же территориях циркулируют тейлерии, бабезии, риккетсии и арбовирусы (Балашов, 1998). Во всех подобных экосистемах клещи — переносчики возбудителей, будучи их биологическими хозяевами и долговременными хранителями (Балашов, 1987, 1998), как бы «фокусируют» сложные биоценологические связи, обеспечивающие одновременное существование популяций нескольких патогенных микроорганизмов. Поэтому микстзараженность клещей в естественных условиях, по-видимому, должна быть обычным явлением, а возможность существования различных возбудителей и их взаимоотношения в организме таких клещей заслуживают пристального внимания. Помимо чисто природно-очаговых, эта проблема несомненно имеет и более общие симбиологические аспекты (Reháček e. a., 1987).

По существовавшим в значительной мере априорным представлениям «при попадании в тело кровососущего членистоногого возбудителей нескольких инфекций между ними устанавливаются активные сложные взаимоотношения с преобладанием антагонизма. ... В результате происходит полное самоочищение хозяина от возбудителей, временное или постоянное подавление активности одного возбудителя другим, периодичность активности то одного, то другого возбудителя и т. д.» (Петрищева, 1972, с. 61). Хотя признавалась и возможность «вполне благоприятного сожительства» возбудителей, в целом микстинфицирование рассматривалось как один из факторов, ограничивающих их сохранение в организме переносчиков (Петрищева, 1967, с. 288). В соответствии с более поздними и более осторожными взглядами вследствие взаимодействия разных видов возбудителей в одной и той же особи переносчика возможно «взаимоисключение или благоприствование» (Балашов, 1984а, с. 333). «В организме клеща разные возбудители могут быть индифферентны по отношению друг к другу или же один из них может подавлять развитие и размножение другого... Чаще, однако, подобные смешанные инфекции влияют на судьбу одного из партнеров» (Балашов, 1998, с. 245). В этой связи представляется полезным суммировать имеющиеся достаточно немногочисленные факты и попытаться сделать адекватные им выводы.

Приступая к этой задаче и стремясь получить реальные представления о значении микстзараженности клещей в природных очагах, мы изначально приняли ряд положений и «ограничений»:

— аргасовые клещи способны воспринимать и передавать многие виды возбудителей, совершенно не свойственные им в естественных экосистемах (Hoogstraal, 1985; Балашов, 1987); поэтому данные по смешанным инфекциям у аргазидов ниже рассматриваться не будут, тем более что к существующему обзору (Петрищева, Пчелкина, 1972) практически почти нечего добавить;

— клещи имеют ряд симбионтных микроорганизмов, непатогенных для их прокормителей и человека; анализ их взаимоотношений со своими хозяевами и возбудителями болезней, уже предпринимавшийся ранее (Балашов, 1967; Алексеев, 1989, 1993), выходит за рамки поставленной задачи;

— данные о наличии двух и более возбудителей, полученные их прямой изоляцией из партий спонтанно или экспериментально зараженных клещей и тем более серологическими методами (Пчелкина, Жмаева, 1967; Жмаева и др., 1969; Пчелкина и др., 1969, и др.), не свидетельствуют о смешанной инфекции у отдельной особи переносчика и, строго говоря, по большей части не пригодны для характеристики взаимоотношений патогенов в микстинфицированных клещах;

— парэнтеральное заражение клещей (Řeháček e. a., 1987, и др.), а также эксперименты *in vitro* на эксплантатах органов или культурах тканей клещей (Libikova e. a., 1974; Хозинская, 1986, и др.), при всей их самоценности, совершенно не соответствуют естественному пути инфицирования членистоногих и поэтому адекватно не отражают судьбу возбудителей в их организме;

— патогенность возбудителей, передающихся иксодовыми клещами, для самих клещей невелика; возбудители, как правило, относительно безвредны для клещей (Балашов, 1972, 1987, 1998).

Иксодовые клещи способны передавать патогенные для человека вирусы, риккетсии, бактерии, пироплазмы, а также некоторые другие простейшие и нематоды, которые изначально попадают к этим кровососущим членистоногим в процессе их питания. Для каждой из этих групп возбудителей характерны определенные особенности «поведения» и локализации в организме их переносчиков (Балашов, 1984б, 1987, 1998). Выявленное разнообразие взаимоотношений возбудителей с клещами, Фридхоф (Friedhoff, 1990) свел к четырем вариантам: 1) ограничение их присутствия пищеварительным трактом переносчика; 2) ограничение их присутствия полостями тела; 3) генерализованная (или системная, как чаще называют в зарубежных публикациях) инфекция, сопровождающаяся преимущественно внеклеточной локализацией микроорганизмов; 4) генерализованная инфекция, сопровождающаяся внутриклеточной локализацией микроорганизмов. Нам представляется, что эта схема может быть использована в качестве основы для систематизации весьма «разношерстных» и на первый взгляд довольно противоречивых данных по микстинфекциям у клещей.

Два первых варианта встречаются довольно редко и связаны с *Trypanosoma thylacis* и *Hepatozoon canis* соответственно (Friedhoff, 1990). Тем не менее не исключено, что в организме естественно инфицированного клеща могут одновременно присутствовать возбудители, локализация которых соответствует любым возможным сочетаниям двух и более вариантов (2 и 3, 2 и 4 и др.). Например, нетрудно предположить, что среди клещей *Rhipicephalus sanguineus* — вида, с которым в основном связано распространение *H. canis* и возбудителя марсельской лихорадки (*Rickettsia conorii*) — могут быть особи, микстинфицированные этими микроорганизмами. Однако такие факты, насколько нам известно, пока не описаны. Данные, которыми мы сегодня располагаем, позволяют рассмотреть микстзараженность клещей сопровождающуюся: а) генерализованной инфекцией с преимущественно внеклеточной локализацией разных микроорганизмов (т. е. сочетание вариантов 3 и 3); б) генерализованной инфекцией с внутриклеточной локализацией разных микроорганизмов (сочетание вариантов 4 и 4); в) генерализованной инфекцией с внеклеточной и внутриклеточной локализацией разных микроорганизмов (сочетание вариантов 3 и 4).

#### МИКСТЗАРАЖЕННОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ У КЛЕЩЕЙ

К этой группе возбудителей относятся главным образом спирохеты рода *Borrelia*, вызывающие у человека ИКБ. У иксодовых клещей они постоянно обитают на поверхности клеток кишечника и между ними (Friedhoff, 1990; Коренберг, 1996; Балашов, 1998). Генерализованная инфекция может иметь двоякое происхождение: а) миграция боррелий после начала пищеварения из кишечника в полость тела, а затем в различные органы (генерализация при питании клещей); б) приобретение диссеминированной инфекции от предыдущей фазы в процессе развития (системная инфекция у голодных клещей). Не исключено, что у некоторой части особей реализуются обе эти возможности, т. е. наличие боррелий во внутренних органах голодных кле-

щей, видимо, не препятствует миграции спирохет из кишечника. У разных видов переносчиков, зараженных разными видами боррелий, наблюдается различная частота генерализованной инфекции (Korenberg, Moskvitina, 1996).

Далее будет рассмотрена боррелиозная смешанная инфекция клещей. Поэтому кроме отмеченного выше следует принять во внимание, что к настоящему времени известно не менее 10 видов боррелий, существование которых связано с иксодовыми клещами (Коренберг, 1996). Патогенность для человека установлена для трех из них: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* (включая две разные геномные группы: NT29 и 20 047<sup>T</sup>) и *B. afzelii*. Кроме того, весьма вероятно, что *B. valaisiana* (старые наименования VS116 и M19) и *B. lusitaniae* (старое наименование Poti B2) также вызывают заболевания. Все эти виды боррелий в той или иной степени распространены в Евразии, причем два последних недавно обнаружены и на территории России в дополнение к выявленным ранее *B. garinii* и *B. afzelii* (Коренберг и др., 1999).

На основе первых данных о совместной циркуляции разных видов спирохет в экосистемах Ленинградской обл., Хабаровского края и Швейцарии, а также обнаружения у особи *I. ricinus* этих боррелий, несходных по структуре генома (Boerlin e. a., 1992), были сделаны предположения о том, что организм клеща может одновременно содержать более одного вида боррелий и что вследствие этого возможны заболевания людей микстборрелиозной этиологии (Коренберг, 1993).

В отношении клещей это подтвердили данные Лейба-Гарсиа (Leuba-Garcia e. a., 1994), а затем ряда других исследователей (табл. 1). Они позволяют констатировать, что любые практически возможные варианты боррелиозной микстинфекции, включающие два и более вида, циркулирующие на определенной территории, встречаются, видимо, повсеместно у голодных и напитавшихся (или частично напитавшихся) клещей во всех фазах их развития. Анализ результатов идентификации 365 изолятов из 12 административных территорий России (от Ленинградской до Южно-Сахалинской обл.) и ряда прилежащих стран (Postic e. a., 1997) показывает, что отсутствие миксткультур из того или иного пункта объясняется прежде всего недостаточно репрезентативным общим числом исследованных отсюда изолятов (Коренберг и др., 1997). В целом микстзараженные клещи встречаются довольно часто. В Ирландии, например, они обнаружены у 13.1 % голодных имаго и нимф *I. ricinus* (Kirstein e. a., 1997), а во Франции — у  $2.4 \pm 1.9$  % нимф этого вида, собранных с растительности, причем 6 из 25 положительных клещей было заражено более чем 1 видом боррелий (Pichon e. a., 1995). В Хорватии «смесь» разных боррелий идентифицирована у  $8.9 \pm 5.1$  % голодных нимф и имаго (Rijckema e. a., 1996b). В Швейцарии из 32 изолятов от личинок, снятых с черных дроздов (*Turdus merula*), 2 оказались микстами (Humair e. a., 1998); среди 81 изолята от нимф *I. ricinus*, снятых с белок (*Sciurus vulgaris*), 9 было микстами, которые содержались у  $4.2 \pm 2.8$  % общего числа исследованных нимф (Humair, Gern, 1998). Микстзараженность клещей в южнотаежных лесах Приуралья по многолетним данным составила у взрослых голодных *I. persulcatus* (исследовано 765 особей)  $1.6 \pm 0.9$  %, а у голодных нимф (исследовано 439 особей) —  $1.6 \pm 1.2$  %, причем микстизоляты составили около 8 % всех изолятов, полученных от клещей (Горелова и др., 1998).

Очевидно, клещи становятся микстзараженными, одновременно или последовательно (на разных фазах развития) получая разные виды боррелий от своих прокормителей. В свою очередь они одновременно или последовательно передают возбудителей резервуарным хозяевам. В Приуралье среди мелких лесных грызунов микстинфицированные зверьки встречаются примерно вдвое чаще, чем среди клещей, но соотношение различных вариантов «сме-

Таблица 1

Варианты боррелиозной микстинфекции, выявленные у иксодовых клещей  
 Table 1. Variants of mixed infection with *Borrelia* in ixodid ticks (ticks collected from vegetations: Л — larvae, Н — nymphs, И — imago; \* — ones collected from hosts)

Вид и фаза развития клеща	Вариант микстинфекции	Литературный источник
<i>I. ricinus</i>		
Л*, Н, И	<i>B. valaisiana</i> + <i>B. garinii</i>	Kirstein e. a., 1997 Humair e. a., 1998
Л, Л*, Н, И, И*	<i>B. valaisiana</i> + <i>B. afzelii</i>	Тот же Rijpkema, Bruinink, 1996 Rijpkema e. a., 1996a
И	<i>B. burgdorferi</i> s. str. + <i>B. valaisiana</i>	Kurtenbach e. a., 1998
И	<i>B. burgdorferi</i> s. str. + <i>B. lusitaniae</i>	Postic e. a., 1997
Л*, Н, Н*, И, И*	<i>B. burgdorferi</i> s. str. + <i>B. afzelii</i>	Humair e. a., 1995 Pichon e. a., 1995 Rijpkema e. a., 1996a, 1996b Kirstein e. a., 1997 Humair, Gern, 1998
Н	<i>B. burgdorferi</i> s. str. + <i>B. garinii</i>	Pichon e. a., 1995
Л, Н, И, И*	<i>B. garinii</i> + <i>B. afzelii</i>	Тот же Rijpkema, Bruinink, 1996 Rijpkema e. a., 1996a Humair, Gern, 1998
И	<i>B. burgdorferi</i> s. str. + <i>B. afzelii</i> + <i>B. valaisiana</i>	Kirstein e. a., 1997
<i>I. persulcatus</i>		
Н, И	<i>B. garinii</i> NT29 + <i>B. garinii</i> 20047 <sup>T</sup>	Горелова и др., 1998
И	<i>B. garinii</i> NT29 + <i>B. afzelii</i>	Тот же
Н, И	<i>B. garinii</i> 20047 <sup>T</sup> + <i>B. afzelii</i>	» »
И	<i>B. garinii</i> NT29 + <i>B. garinii</i> 20047 <sup>T</sup> + <i>B. afzelii</i>	Горелова и др. (неопубликованные данные) Уст. сообщ.
<i>I. trianguliceps</i>		
Н*	<i>B. garinii</i> NT29 + <i>B. garinii</i> 20047 <sup>T</sup>	Горелова и др., 1998

Примечание. Л — личинки, Н — нимфы, И — имаго, собранные с растительности;  
 \* — собраны с прокормителя.

шанных» культур, полученных от этих зверьков и от переносчиков, практически сходно (Горелова и др., 1998). Как мы уже отмечали (Коренберг и др., 1997), резервуарные хозяева боррелий, неоднократно на протяжении жизни контактирующие с клещами, по всей видимости, выполняют роль своеобразных «аккумуляторов» микстинфекции в природных очагах ИКБ. Возможность горизонтальной и трансфазовой передач микстборрелиозной инфекции клещами в ходе эпизоотического процесса, как нам представляется, не вызывает сомнений. Судя по пока немногим данным (Demaerschaleck e. a., 1995; Rijpkema e. a., 1997; Воробьева и др., 1998), клещи *I. ricinus* и *I. persulcatus* передают микстинфекцию и человеку. Особого внимания заслуживает сообщение об индикации ПЦР-методом одновременно двух видов боррелий у голодных личинок *I. ricinus*, собранных с растительности (Rijpkema, Bruinink, 1996). Оно свидетельствует о трансвариальной передаче микстинфекции и вместе с тем порождает определенные сомнения в справедливости или,

по крайней мере, универсальности широко распространенных представлений о почти полном отсутствии этого пути передачи боррелий иксодовыми клещами.

Итак, изложенные факты не дают повода, чтобы заподозрить наличие интерференции между разными видами боррелий в организме иксодовых клещей. На биоценоотическом уровне, как показано в отношении *B. garinii* и *B. afzelii*, отсутствует какая-либо пространственная дифференциация между паразитарными системами, образованными этими спирохетами, а микстзараженные клещи *I. persulcatus* и мелкие млекопитающие равномерно распределены по территории сочтанного природного очага (Ковалевский и др., 1998). В целом экосистемы, в которых циркулируют два или несколько видов боррелий, несомненно весьма характерны для Евразии (в связи с более разнообразным видовым составом возбудителей, чем в Америке). Особенности их функционирования, а также клинико-эпидемиологическое значение микстборрелиозной инфекции, требуют всестороннего изучения.

#### МИКСТЗАРАЖЕННОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ С ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ У КЛЕЩЕЙ

Внутриклеточная локализация в организме клещей характерна для вирусов, риккетсий и пироплазм (Балашов, 1984, 1987, 1998; Friedhoff, 1990). Априорный подход позволяет думать, что в очагах могут быть переносчики, микстзараженные микроорганизмами одной или разных групп. Рассмотрим, однако, имеющиеся фактические данные.

Вирусная смешанная инфекция изучалась у *I. persulcatus* и вирусов КЭ и Повассан, передающихся этими клещами. Судя по чрезвычайно короткой публикации (Чунихин и др., 1981), личинки, зараженные одним вирусом, в следующей фазе развития воспринимают и поддерживают размножение другого вируса, а микстинфицированные нимфы передают оба вируса к имаго. В кладках, отложенных клещами с двойной инфекцией, обнаружены оба вируса, однако в зараженных трансвариально личинках суперинфицирующий вирус не выявлен. Хозинская (1986) обнаружила оба вируса в имаго *I. persulcatus* и *Haemaphysalis longicornis* после заражения личинок этих клещей вирусом КЭ, а полученных из них нимф — вирусом Повассан, а также у имаго *H. longicornis* — при обратном порядке заражения предшествующих фаз развития (из публикации трудно понять, заражались ли в обратном порядке и *I. persulcatus*). Для суждения о характере взаимоотношений вирусов в организме клеща представляется важным, что при последовательном заражении успех трансфазовой передачи, как показано на *H. concinna*, определялся соотношением титров двух вирусов. Если в момент суперинфицирования титр второго вируса значительно превышал титр вируса, полученного первым, то второй вирус независимо от порядка заражения получал преимущество при трансфазовой передаче. При одновременном заражении личинок *H. inermis* этими вирусами в дальнейшем они были обнаружены в нимфах. Для проверки способности *I. persulcatus* трансмиссивно передавать одновременно оба вируса было поставлено 8 опытов с клещами, алиментарно зараженными вирусом КЭ, а затем вирусом Повассан. В трех случаях клещи передали через укус оба вируса; в двух случаях, как отмечает автор (Хозинская, 1986), передача вируса КЭ, возможно, сопровождалась передачей и вируса Повассан; в трех случаях положительные результаты выявлены только в отношении вируса КЭ, который был получен клещами первым. Эти опыты несомненно свидетельствуют о способности клещей трансмиссивно передавать одновременно два вируса, но, на наш взгляд, недостаточно убедительно показывают, что это имело место реже, чем передача какого-либо одного из возбудителей. Трансвариальная передача двух вирусов

была продемонстрирована для клещей *I. persulcatus*, последовательно зараженных на животных с вирусемией.

Хозинская пришла к справедливому общему выводу, что вирусы КЭ и Повассан размножаются в иксодовых клещах при одновременном или последовательном (на разных фазах метаморфоза) заражениях этих переносчиков и передаются ими трансфазово, трансмиссивно и трансвариально. Ее опыты по выявлению возможной интерференции между вирусами в клещах *Hyalomma anatolicum* не дали однозначных результатов. Эксперименты, которые сопровождалась заражением клещей естественным путем, также не доказывают, что взаимодействие между этими вирусами в организме клещей протекает по типу несовершенной конкуренции. Но даже если согласиться с этим заключением, остается неясно, почему, ссылаясь на описанные эксперименты, Алексеев (1993) считает интерференцию вирусов в организме клещей неплохо изученным и хорошо документированным фактом, а на территории, где циркулируют оба вируса и преобладает *I. persulcatus*, по его предположению, при вертикальной передаче может получить преимущество вирус КЭ. На наш взгляд, убедительные факты, свидетельствующие об интерференции разных «клещевых» вирусов в организме их переносчиков, пока отсутствуют, за исключением случаев повторного инфицирования (суперинфицирования) клещей тем же вирусом (Davis e. a., 1989). Более того, видимо, не исключены случаи синергизма, который, возможно, имеет место между вирусами КЭ и Укуниемии (Mishaeva, Khodko, 1978). Однако это предположение также требует убедительных доказательств.

Риккетсиозная смешанная инфекция экспериментально моделировалась с возбудителями Ку-риккетсиоза (*Coxiella burneti*), клещевого риккетсиоза (КР) — *Rickettsia sibirica* и клещами *Hyalomma asiaticum* (Дайтер, 1979), которых заражали кормлением в нимфальной и имагинальной фазах на лихорадящих морских свинках. При одновременном инфицировании клещей этими возбудителями оба агента размножались, но происходило взаимное подавление их репродукции. При последовательном инфицировании агент, полученный переносчиком первым, полностью препятствовал размножению второго возбудителя или подавлял его активность. Это было особенно четко выражено, если клещей заражали сначала *C. burneti*, а затем (на следующей фазе развития) — *R. sibirica*. По предварительному заключению Дайтера угнетающее действие на дополнительный агент более выражено у *C. burneti*, чем у *R. sibirica*. Он объясняет это значительно более активным, чем у возбудителя КР, размножением риккетсий Бернета в клетках и тканях клещей и их «большой конкурентоспособностью в борьбе за клеточный субстрат». Хотя, по мнению некоторых исследователей (Friedhoff, 1990), рост видов *Rickettsia* происходит в основном в цитоплазме и нередко в ядре клеток, а *C. burneti* пролиферируют только в фаголизосомах, в описываемых опытах колонии риккетсий Бернета иногда полностью заполняли цитоплазму отдельных гемоцитов клеща *H. asiaticum*. В целом развитие сочетанной риккетсиозной инфекции в организме клеща представляет собой, по мнению Дайтера, пример несовершенной конкуренции видов.

Такая конкуренция, по всей видимости, не блокирует возможность микст-зараженности клещей в естественных условиях, что подтверждается одновременным выделением *C. burneti* и *R. sibirica* от клещей *Dermacentor marginatus* и *I. persulcatus*, собранных в природных очагах (Гольдин и др., 1969; Шайман, Голованова, 1975). По данным Пчелкиной (1971), после совместного существования этих видов риккетсий в одной особи клеща они передаются трансвариально и трансмиссивно, не теряя своих иммуногенных и патогенных свойств.

Вирусно-риккетсиозная смешанная инфекция экспериментально моделировалась с вирусом КЭ и риккетсиями Бернета на нескольких



видах клещей (Пчелкина и др., 1969; Жмаева, Пчелкина, 1972; Reháček e. a., 1987, и др.). Из-за перечисленных в начале статьи ограничений эти работы, к сожалению, не дают четких представлений о характере взаимоотношений между данными возбудителями в организме клещей. Можно лишь предполагать, что вирус и риккетсии способны сосуществовать в клещах и с той или иной частотой одновременно передаваться некоторым видам переносчиков. У клещей *D. marginatus*, собранных в природе, одновременно обнаружен вирус, вероятно из сем. Bunyaviridae и *R. slovacca* (Diehl e. a., 1980).

Риккетсиозно-пироплазмозная смешанная инфекция. Имеются свидетельства зараженности клещей *I. ricinus* риккетсиями и одновременно *Babesia microti* (Jadin e. a., 1981).

#### МИКСТЗАРАЖЕННОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ У КЛЕЩЕЙ

Боррелиозно-вирусная смешанная инфекция. Возможность ее широкого распространения стала очевидной в связи с общностью переносчиков вируса КЭ и *B. burgdorferi sensu lato*, определяющей совместную циркуляцию этих возбудителей в экосистемах Евразии и сходство географии соответствующих природных очагов (Коренберг и др., 1987; Korenberg, 1994). При этом никогда не высказывалось мнение о «разобщенности популяций таежных клещей, зараженных разными возбудителями, в пространстве», которое приписывает нам Алексеев и др. (1996, с. 9).

Первые фактические данные были получены в природных очагах Хабаровского края (Коренберг и др., 1990). Зараженность боррелиями взрослых *I. persulcatus*, собранных с растительности, среди клещей без вируса КЭ и с вирусом оказалась практически идентичной, как и зараженность вирусом среди клещей без боррелий и с боррелиями (табл. 2). Было показано, что процент микстзараженных клещей в популяции фактически представляет собой произведение двух показателей: их зараженности вирусом и боррели-

Таблица 2

Результаты индивидуального бактериологического и вирусологического исследования взрослых голодных клещей *I. persulcatus* из сочетанных очагов КЭ и ИКБ Хабаровского края и Пермской области

Table 2. Results of individual bacteriological and virological analysis of unfed adults of *I. persulcatus* from combined TBE and borreliosis foci in the Khabarovsk and Perm regions

Характер исследования и группа клещей	Хабаровский край (Коренберг и др., 1990)		Пермская область (Korenberg e. a., 1999)	
	Исследовано особей	Из них зараженных (% $P \pm 2m_p$ )	Исследовано особей	Из них зараженных (% $P \pm 2m_p$ )
На зараженность боррелиями				
без вируса	962	23.0 = 2.7	553	23.0 = 3.6
с вирусом	23	21.7 = 17.2	136	29.4 = 3.3
Всего	985	22.9 = 2.7	689	24.2 = 3.3
На зараженность вирусом				
без боррелий	745	2.4 = 1.1	522	18.4 = 3.4
с боррелиями	256	2.2 = 2.0	167	24.0 = 6.6
Всего	971	2.4 = 1.0	689	19.7 = 3.0
На зараженность двумя возбудителями	971	0.5 = 0.4	689	5.8 = 1.8



ями. Титры вируса у клещей были идентичными, независимо от наличия или отсутствия у них боррелий. Наиболее высокие дозы вируса содержали два клеща: 7.0 lg БОЕ/мл — при отсутствии боррелий и 7.04 — при наличии боррелий. Совокупность этих фактов позволила заключить, что наличие боррелий у клеща не имеет существенного значения для присутствия в его организме вируса КЭ, который в свою очередь, очевидно, не оказывает заметного действия на боррелий. В противоположность более поздним высказываниям, согласно которым вирусно-боррелиозная инфекция у клещей скорее исключение, чем правило (Alekseev, 1996), было сделано предположение о ее широком распространении и приведен показатель возможной микстзараженности основных переносчиков: от нескольких до 5—10 % в разных регионах или на отдельных участках природных очагов.

Более детальные исследования, проведенные в Пермской обл. (Korenberg e. a., 1999), полностью подтвердили данные, полученные в Хабаровском крае (табл. 2). Кроме того, показано, что в популяции *I. persulcatus* соотношение особей с разной концентрацией боррелий у клещей без вируса КЭ практически не отличается от аналогичного распределения среди вирусифорных клещей. Точно так же практически идентичными оказались гистограммы, отражающие распределение клещей с разной концентрацией вируса КЭ у особей без боррелий и инфицированных этими спирохетами. У микстзараженных клещей не обнаружено никакой корреляции между показателями концентрации вируса у боррелий. Наконец, по многолетним данным изменения зараженности клещей этими агентами происходили в экосистеме параллельно: их повышенная зараженность боррелиями и вирусом КЭ наблюдалась одновременно.

Эти фактические данные опровергают точку зрения, согласно которой взаимоотношения боррелий и вируса в переносчике «представляют своеобразную форму одностороннего антагонизма, при котором циркуляция боррелий ограничивает циркуляцию вируса КЭ, а присутствие вируса в клещах не только не препятствует, но, возможно, даже способствует передаче боррелий» (Алексеев и др., 1996, с. 15), а также уверенные утверждения этих авторов, «что успешной и неограниченной циркуляции вируса КЭ в природных очагах препятствует конкуренция боррелий».

Как одно из доказательств антагонизма между двумя патогенами использован расчет, по которому в очагах микстзараженные клещи *I. persulcatus* встречаются по отношению к клещам с боррелиями в 10—11 раз реже, чем по отношению к клещам с вирусом (Алексеев и др., 1996; Алексеев, Дубинина, 1994, 1996). Однако это соотношение само по себе может о чем-нибудь свидетельствовать лишь при совершенно одинаковой чувствительности примененных в данном исследовании методов индикации боррелий и вируса (чего, как правило, не бывает); оно неизбежно изменится при замене одного из методов на более чувствительный. В работе, выполненной в Хабаровском крае, например, вирусифорность клещей определялась выделением вируса КЭ (Korenberg и др., 1990), а в Пермской обл. — более чувствительным иммуноферментным методом (Korenberg e. a., 1999). Рассматриваемые показатели, естественно, оказались совершенно различными и во втором случае почти идентичными. Нетрудно предугадать, что эти показатели изменятся еще больше, если один из возбудителей индицировать, например, методом ПЦР. Столь же неубедительны, на наш взгляд, утверждения, что далеко не все больные боррелиозом получают вирус от микстинфицированных клещей (Алексеев, Дубинина, 1996), основанные на данных о редкости микстзаболеваний, которые были получены, когда медики делали самые первые шаги по их выявлению. Сейчас уже ясно, что смешанная энцефалитно-боррелиозная патология — это довольно частое явление: в Екатеринбургe, например, она отмечена у каждого 10-го больного в общей группе КЭ и ИКБ, что соста-

вило 6.3 на 100 тыс. населения (Амосов и др., 1998); в Томской обл. — 25—30, а в некоторые годы даже почти до 40 % случаев ИКБ протекает одновременно с КЭ (Лепехин и др., 1998).

По существу отсутствуют факты, подтверждающие предположение Алексеева (1993), что поверхностные антигены спирохет *B. burgdorferi*, находящихся в кишечнике клеща, блокируют вирус, поступающий с кровью, воздействуя на рецепторы вирусного капсида. Наличие антагонизма, заключающегося в подавлении вируса КЭ боррелиями в организме клеща-переносчика (Алексеев, 1993; Алексеев, Дубинина, 1994; Alekseev, 1995; Алексеев и др., 1996), на наш взгляд, совершенно не доказано. Поэтому выводы, имеющие отношение к практическому здравоохранению, о замещении КЭ боррелиозом (Алексеев, Дубинина, 1996) представляются по меньшей мере преждевременными. Наши данные (Korenberg e. a., 1999) подтверждают, что в организме микстзараженных клещей *I. persulcatus* между боррелиями и вирусом КЭ нет никаких интерферентных или антагонистических взаимоотношений (Коренберг и др., 1990). Это в большей степени согласуется с прежними взглядами Алексеева (1989), который считал боррелий синергистами арбовирусов.

Боррелиозно-рикеттсиозная смешанная инфекция, если иметь в виду патогенные для человека риккетсии трибы *Rickettsiae*, зафиксирована пока только у клеща *D. variabilis*, в гемолимфе которого были обнаружены риккетсии группы пятнистой лихорадки Скалистых гор, а в кишечнике — боррелии (Solberg e. a., 1996). В последние годы, как известно, главным образом в США получено много новых данных о роли риккетсий трибы *Ehrlichiae* в инфекционной патологии. В организме клеща эрлихии развиваются в паразитиформных вакуолях, происходящих от фагосом (Friedhoff, 1990). В этой связи представляют интерес результаты исследования 68 клещей *I. scapularis* (*I. dammini*) в штате Висконсин, 2 из которых были микстинфицированы *B. burgdorferi* и *E. phagocytophila* (Pancholi e. a., 1995), которую тогда еще четко не дифференцировали с возбудителями человеческого грануляцитарного эрлихиоза. Известны и другие не вполне ясные с позиций современной микробиологии свидетельства одновременной зараженности клещей этого вида боррелиями и эрлихиями (Magnarelli e. a., 1991). По мнению некоторых американских исследователей, уровень боррелиозно-эрлихиозной микстинфекции может достигать до 15 % (Coyle e. a., 1995). Весьма вероятно, что патогенные эрлихии распространены и в России; следовательно, различные варианты микстинфекции с присутствием эрлий в дальнейшем могут быть обнаружены у клещей и в нашей стране.

Боррелиозно-пироплазмозная смешанная инфекция выявлена в США в связи с микстинфицированием возбудителями болезни Лайма и бабезиоза — *Babesia microti*. Пироплазмы — строго внутриклеточные паразиты. Бабезии развиваются в кишечнике клеща внутри эритроцитов позвоночных; гаметоциты обнаруживаются в цитоплазме пищеварительных клеток, где они находятся до превращения в подвижные гаметы, проникающие в гемолимфу, а затем в клетки различных внутренних органов клеща, в которых могут происходить повторные процессы спорогонии (Балашов, 1987; Friedhoff, 1990).

Боррелии и бабезии были одновременно обнаружены у белоногих хомячков (*Peromyscus leucopus*) и пенсильванских полевок (*Microtus pennsylvanicus*) — хозяев преимагинальных фаз клеща *I. scapularis*. Это позволило предположить, что личинки переносчика могут получать от грызунов одновременно оба возбудителя и передавать их нимфам (Anderson e. a., 1986). Предположение полностью подтвердилось экспериментально и, кроме того, продемонстрирована способность нимфы *I. scapularis* передавать боррелии и бабезии интактным хомячкам при питании на них (Piesman e. a., 1987). При

этом примерно 97 % личинок, питавшихся на коинфицированных хомячках, восприняли *B. microti* и 74 % — *B. burgdorferi*, а среди нимф, перелинявших из микстинфицированных личинок, у  $71 \pm 16.3$  % обнаружены оба возбудителя. В другом эксперименте (Mather e. a., 1990) нимфы, кормившиеся в фазе личинки на коинфицированных *P. leucopus*, оказались примерно вдвое чаще зараженными спирохетами (82 %), чем бабезиями (34 %). Однако такая же разница наблюдалась и у нимф, полученных из личинок после их кормления на хомячках, инфицированных одним из возбудителей (92 и 45 % соответственно). Зараженность нимф, кормившихся в личиночной фазе на коинфицированных лабораторных мышах, была ниже, чем у клещей после их питания на мышах, инфицированных только одним возбудителем. Авторы вполне резонно объясняют эти отличия взаимоотношениями возбудителей не в клещах, а в организме разных позвоночных-хозяев. На одном из островов штата Коннектикут было  $18.6 \pm 7.7$  % микстзараженных нимф *I. dammini*, а на другом —  $8.2 \pm 3.2$  %, и отмечена положительная корреляция между их зараженностью боррелиями и бабезиями (Piesman e. a., 1986b). По некоторым данным зараженность клещей боррелиями в смешанных очагах примерно вдвое больше, чем бабезиями (Piesman, 1986a). На северо-востоке США примерно 10—11 % больных с диагнозом болезнь Лайма имели коинфекцию с бабезиозом (Krause e. a., 1996; Хабиб, 1996).

Изложенные факты не дают никаких оснований считать, что в клещах между *B. burgdorferi* и *B. microti* наблюдается явный антагонизм, как это делает Алексеев (1993). Видимо, по случайному недоразумению такое утверждение аргументировано (со ссылкой на Gerber e. a., 1992) тем, что «микстинфекции, судя по антителам у грызунов, подвергшихся укусам нимф *I. dammini*, наблюдались в 15 раз реже, нежели к каждому из возбудителей в отдельности» (с. 126). На самом деле в этой работе приведены результаты тестирования сывороток крови доноров из двух районов с разным уровнем заболеваемости. При более высокой заболеваемости антитела как к боррелиям, так и к бабезиям обнаружены в 1.5 % сывороток, а при более низкой: у 0.3 % доноров — к боррелиям и у 1.4 % — к бабезиям. Поскольку инфекции выявляли разными серологическими тестами, судить о том, какая из них более распространена, невозможно. Антитела одновременно к двум возбудителям были выявлены в 0.1 % сывороток из района с более высокой заболеваемостью и отсутствовали в сыворотках из районов, где заболевания встречаются реже. По этим данным можно заключить, что даже среди доноров встречаются люди, которые имели контакт с двумя антигенами, но это совершенно не обязательно происходило одновременно.

Салмонеллезно-вирусная смешанная инфекция. Как известно, салмонеллы способны существовать в различных средах и не относятся к числу облигатно-трансмиссивных возбудителей. Пребывание и размножение в организме клещей — это для салмонелл скорее возможная случайность, чем необходимая закономерность. Взаимоотношения этих бактерий с клещами очень несовершенны, и в этой связи трудно говорить о каких-то адаптациях. Размножаясь в кишечнике (и в других органах), салмонеллы разрушительно действуют на его эпителиальные клетки и внутреннюю среду, по сути дела травмируя клеща. *Salmonella enteritidis*, например, часто убивает клещей *Dermacentor andersoni*, несмотря на то что иногда даже передается с яйцами следующей генерации (Parker, Steinhaus, 1943). Поэтому вполне естественно, что *S. typhi murium* хорошо размножается в клещах *I. persulcatus*, инфицированных вирусом КЭ на предыдущей фазе развития, не оказывая при этом заметного воздействия на вирус. Однако при заражении сначала салмонеллами, затем вирусом или при одновременном введении этих возбудителей вирус не «приживается» в клещах (Кондрашова, 1974). С большой вероятностью можно предположить, что результат получится примерно

сходным, если на месте вируса КЭ будут некоторые другие возбудители, существование которых в организме клеща связано с проникновением в его внутренние органы после первоначального поступления с пищей в кишечник. В этой связи, видимо, не очень правомерно говорить об антагонизме между салмонеллами и вирусом КЭ (Алексеев, 1993; Alekseev, 1995).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, естественная микстзараженность иксодовых клещей различными возбудителями природно-очаговых заболеваний, — это, как свидетельствуют накопленные сведения, нормальное и широко распространенное явление. Пока нет данных, четко подтверждающих наличие антагонистических отношений между спирохетами, вирусами, риккетсиями и пироплазмами в организме клещей. Как подчеркнул Балашов (1984б), каждый возбудитель трансмиссивной инфекции обладает комплексом адаптаций (или преадаптивных свойств, — Э. К.), обеспечивающих возможность проникновения в организм членистоногого и размножения в его органах и клетках. Если исходить из этого очевидного положения, антагонистические отношения между возбудителями в организме клеща по сути дела означают, что один из них блокирует такие адаптации другого или они конкурируют за вещества, необходимые для размножения. Однако этого не происходит, поскольку в организме клеща разные возбудители, как правило, преимущественно локализуются в определенных органах и тканях или даже в определенных клеточных структурах, представляющих собой свойственные им своеобразные экологические ниши (Балашов, 1987, 1998; Friedhof, 1990; Kogenberg e. a., 1999). Определенные конкурентные отношения, иногда сопровождающиеся у внутриклеточных паразитов интерференцией, могут иметь место, лишь когда возбудители занимают сходную экологическую нишу (например, при последовательном инфицировании клеща близкими вирусами).

Неантагонистические отношения между различными агентами в организме клещей-переносчиков (и, видимо, резервуарных хозяев) в значительной мере обеспечивают относительную автономность образуемых возбудителями паразитарных систем и возможность сосуществования разных паразитарных систем в смешанных природных очагах. Будущие целенаправленные исследования несомненно выявят значительно большее разнообразие микстзараженности иксодовых клещей и истинное значение этого феномена в природной очаговости передающихся ими заболеваний.

Исследование поддержано грантом РФФИ 98—04—48 127а.

#### Список литературы

- Алексеев А. Н. Состав «паразитокосмоса» беспозвоночного хозяина и его значение для передачи возбудителей трансмиссивных инфекций // Паразитол. сб. Л. 1989. Вып. 36. С. 5—20.
- Алексеев А. Н. Система клещ—возбудитель и ее эмерджентные свойства. СПб., 1993. 204 с.
- Алексеев А. Н., Буренкова Л. А., Васильева И. С. и др. Функционирование очагов смешанных клещевых инфекций на территории России // Мед. паразитол. 1996. № 4. С. 9—16.
- Алексеев А. Н., Дубинина Е. В. Симбиотические отношения в сложной системе переносчик—возбудитель болезней // ДАН. 1994. Т. 338, № 2. С. 259—261.
- Алексеев А. Н., Дубинина Е. В. Эпидемиологические аспекты смешанных (энцефалит и боррелиоз) клещевых инфекций // Журн. инфекц. патологии. 1996. Т. 3, № 4. С. 5—9.

- Амосов М. Л., Лесняк О. М., Надеждина М. В., Бардина Т. Г. Клинические проявления клещевого энцефалита при его сочетании с Лайм-боррелиозом в остром периоде // Актуальные проблемы природно-очаговых инфекций. Ижевск, 1998. С. 214—215.
- Балашов Ю. С. Взаимоотношения клещей надсемейства Ixodoidea и риккетсий рода *Wolbachia* // Паразитол. сб. Л. 1967. Вып. 23. С. 8—18.
- Балашов Ю. С. Патогенность возбудителей трансмиссивных инфекций для членистоногих переносчиков // Итоги развития учения о природной очаговости болезней человека и дальнейшие задачи. М., 1972. С. 162—179.
- Балашов Ю. С. Идеи Е. Н. Павловского в современной паразитологии // Зоол. журн. 1984а. Т. 63, вып. 3. С. 325—337.
- Балашов Ю. С. Роль морфофизиологических особенностей кровососущих членистоногих в передаче возбудителей инфекций // Паразитол. сб. Л. 1984б. Вып. 32. С. 22—42.
- Балашов Ю. С. Организм иксодовых клещей как среда обитания возбудителей трансмиссивных болезней // Паразитол. сб. Л. 1987. Вып. 34. С. 48—69.
- Балашов Ю. С. Иксодовые клещи — паразиты и переносчики инфекций. СПб., 1998. 285 с.
- Буренкова Л. А., Пчелкина А. А. Иксодовые клещи как носители и переносчики возбудителей вирусных и риккетсиозных заболеваний в некоторых районах Туркмении // Тез. докл. на III Всесоюз. совещ. по теоретич. и приклад. акарологии. Ташкент, 1976. С. 265—266.
- Воробьева Н. Н., Коренберг Э. И., Горелова Н. Б. и др. Предварительные данные об этиологии эритемной формы иксодовых клещей боррелиозов в Пермской области // Природно-очаговые инфекции в России: современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения. Омск, 1998. С. 77—78.
- Гольдин Р. Б., Прусакова З. М., Шайман М. С., Ястребов В. К. Оценка специфичности и результаты иммунофлуоресцентного исследования зараженных диких грызунов и иксодовых клещей возбудителем клещевого риккетсиоза // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1969. № 8. С. 31—36.
- Горелова Н. Б., Коренберг Э. И., Постик Д., Ковалевский Ю. В. Микстинфицированность переносчиков и носителей в сочетании очаге иксодовых клещевых боррелиозов // Природно-очаговые инфекции в России: современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения. Омск, 1998. С. 76—77.
- Дайтер А. Б. Экспериментальная инфекция клещей *Hyalomma asiaticum* и *Ornithodoros papillipes* при одиночном и сочетанном заражении *Cocsiella burneti* и *Dermacentor sibiricus* // Паразитология. 1979. Т. 13, вып. 1. С. 8—17.
- Жмаева З. М., Пчелкина А. А. Иксодовые клещи (Ixodidae) и смешанная форма инфекций // Итоги развития учения о природной очаговости болезней человека и дальнейшие задачи. М., 1972. С. 123—146.
- Жмаева З. М., Пчелкина А. А., Бердыев А. Б. Иксодовые клещи — хранители и переносчики смешанных инфекций // Мед. паразитол. 1969. № 3. С. 405—410.
- Ковалевский Ю. В., Горелова Н. Н., Коренберг Э. И., Постик Д. Распределение микстизолятов боррелий по территории природного очага // Природно-очаговые инфекции в России: современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения. Омск, 1998. С. 74—76.
- Кондрашова З. Н. О судьбе вируса клещевого энцефалита в организме клещей, зараженных салмонеллами // Тр. Дальневосточн. науч. центра. Биол. Ин-т АН СССР. 1974. Т. 21 (124). С. 42—46.
- Коренберг Э. И. Проблема болезни Лайма в России // Проблемы клещевых боррелиозов. М., 1993. С. 13—21.
- Коренберг Э. И. Таксономия, филогенетические связи и области формирования спирохет рода *Borrelia*, передающихся иксодовыми клещами // Усп. соврем. биол. 1996. Т. 116, вып. 4. С. 389—406.
- Коренберг Э. И., Горелова Н. Б., Постик Д. и др. Резервуарные хозяева и переносчики боррелий — возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в России // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1997. № 6. С. 36—38.
- Коренберг Э. И., Горелова Н. Б., Постик Д., Котти Б. К. Новые для России виды боррелий — возможные возбудители иксодовых клещевых боррелиозов // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1999.

- Коренберг Э. И., Пчелкина А. А., Солошенко И. З., Дунаева Т. Н. Изучение благородных оленей (*Cervus elaphus*) в сопряженных очагах клещевого энцефалита, риккетсиозов, лептоспирозов и туляремии // Зоол. журн. 1975. Т. 54, вып. 7. С. 1057—1065.
- Коренберг Э. И., Щербаков С. В., Баннова Г. Г. и др. Зараженность клещей *Ixodes persulcatus* возбудителями болезни Лайма и клещевого энцефалита одновременно // Паразитология. 1990. Т. 24, вып. 1. С. 102—105.
- Коренберг Э. И., Щербаков С. В., Крючечников В. Н. Материалы по распространению болезни Лайма в СССР // Мед. паразитол. 1987. № 2. С. 71—73.
- Лепехин А. В., Жарова Н. В., Лукашова Л. В. и др. Микст-инфекция: клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз, аспекты клиники и лечения // Природно-очаговые инфекции в России: современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения. Омск, 1998. С. 94—96.
- Литвин В. Ю., Коренберг Э. И. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века // Паразитология. 1999. Т. 32, вып. 3. С. 179—191.
- Нецкий Г. И., Равдоникас О. В., Троп И. Е. и др. О сопряженности природных очагов инфекций по материалам Омской и Новосибирской областей // Тез. докл. межобл. научно-практич. конф. по природно-очаговым инфекциям. Тюмень, 1961. С. 94—98.
- Нецкий Г. И., Шайман М. С. О распространении и взаимоотношениях очагов клещевого энцефалита, клещевого сыпного тифа северной Азии и лихорадки Ку в Западной Сибири // Матер. итог. науч. конф. по природно-очаговым болезням. Тюмень, 1963. С. 5—10.
- Нецкий Г. И., Шайман М. С. О распространении и взаимоотношениях очагов клещевого энцефалита, клещевого сыпного тифа северной Азии и лихорадки Ку в Западной Сибири // Мед. паразитол. 1964. № 2. С. 136—141.
- Петрищева П. А. К вопросу изучения взаимоотношений между кровососущими членистоногими и возбудителями болезней // Биологическое взаимоотношение между переносчиками и возбудителями болезней. М., 1967. С. 286—292.
- Петрищева П. А. Биоценологические связи кровососущих членистоногих с позвоночными животными, определяющие возможные пути циркуляции возбудителей болезней // Итоги развития учения о природной очаговости болезней человека и дальнейшие задачи. М., 1972. С. 37—67.
- Петрищева П. А., Пчелкина А. А. Аргасовые клещи как хранители возбудителей смешанных инфекций. Там же. 1972. С. 108—123.
- Пчелкина А. А. Экология возбудителей Ку-лихорадки, клещевого сыпного тифа и клещевого энцефалита в сочетанных природных очагах этих инфекций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1971. 45 с.
- Пчелкина А. А., Бердыев А., Жмаева З. М., Костырко И. Н. О сочетанных очагах Ку-риккетсиоза и клещевого сыпного тифа Северной Азии на территории Туркмении // Журн. здравоохранения Туркменистана. 1968. № 12. С. 18—22.
- Пчелкина А. А., Жмаева З. М. О смешанном природном очаге Ку-риккетсиоза и клещевого энцефалита в восточноевропейских южнотаежных лесах // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 1967. № 3. С. 118—123.
- Пчелкина А. А., Жмаева З. М., Дюйсалиева Р. Г. Экспериментальное заражение иксодовых клещей возбудителями Ку-риккетсиоза и клещевого энцефалита // Там же. 1969. № 7. С. 92—98.
- Хабиб О. Сочетание болезни Лайма с бабезиозом // Рус. мед. журн. 1996. № 4 (11). С. 734—735.
- Хозинская Г. А. Изучение экологических и вирусологических аспектов смешанной инфекции вирусами Повассан и клещевого энцефалита иксодовых клещей, позвоночных животных и культур клеток: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1986. 22 с.
- Чунихин С. П., Кочетова Г. А., Стефуткина Л. Ф., Королев М. Б. Смешанная инфекция вирусом клещевого энцефалита и Повассан иксодовых клещей и их эксплантантов // Вирусы и вирусные инфекции человека. М., 1981. С. 94—95.
- Шайман М. С., Голованова А. К. Исследование таежного клеща *I. persulcatus* P. Sch. в Тюменской области на эндемические риккетсиозы и клещевой энцефалит при помощи иммунолюминесцентного метода // Вопросы инфекционной патологии. Омск, 1975. С. 23—24.

- Alekseev A. N. Borrelia virus—tick interface // Second International Conference on tick-borne Pathogens at the Host—Vector Interface: a Global Perspective. Proceedings and Abstracts. South Africa. 1995. Vol. 1. P. 244—256.
- Alekseev A. N. Peculiarities of virus — borrelia mixt tick infection, pathogen exchange and vector behaviour // VII European Multicolloquium of Parasitology. Abstracts. Parma, 1996. P. 377.
- Anderson J. F., Johnson R. C., Magnarelli L. A. e. a. Peromyscus leucopus and Microtus pennsylvanicus simulaneously infected with Borrelia burgdorferi and Babesia microti // J. Clin. Microbiol. 1986. Vol. 23, N 1. P. 135—137.
- Boerlin P., Peter O., Bretz A.-G. e. a. Population genetic analysis of Borrelia burgdorferi isolates by multilocus enzyme electrophoresis // Infect. and Immunity. 1992. Vol. 60, N 4. P. 1677—1683.
- Coyle P. K., Laft B. J. Managment of Lyme disease // Current Opinion in Infections Diseases. 1995. 8. P. 444—449.
- Davies C. R., Jones L. D., Nuttal P. A. Viral interference in the tick Rhipicephalus appendiculatus. I. Interference to oral superinfection by Thogoto virus // J. General Virology. 1989. Vol. 70. P. 2461—2468.
- Demaerschalck I., Messaoud B., De Kesel M. e. a. Simultaneous presence of different Borrelia burgdorferi genospecies in biological fluids of Lyme disease patients // J. Clin. Microbiol. 1995. Vol. 33. P. 602—608.
- Diehl P., Rehacek J., Bazlikova M. Occurrence of a virus in the salivary glands of Dermacentor marginatus ticks collected in nature // New Aspects in Ecology of Arboviruses. Smolenice. 1980. P. 265—269.
- Friedhoff K. Interaction between parasite and tick vector // Intern. J. Parasitol. 1990. Vol. 20, N 6. P. 525—535.
- Gerber M. A., Krause P. J., Badon S. J., Carter M. L. Prevalence of antibodies to Borrelia durgdorferi and Babesia microti among blood donnors in Connecticut // V Intern. Conf. Lyme Borreliosis. Abstracts. Arlington. 1992. P. A62.
- Hoogstraal H. Argasid and nuttallied ticks as parasites and vectors // Adv. Parasitol. 1985. Vol. 24. P. 135—238.
- Humair P.-F., Gern L. Relationship between Borrelia burgdorferi sensu lato spesies, red squirrels (Sciurus vulgaris) and Ixodes ricinus in enzootic areas in Switzerland // Acta Tropica. 1998. Vol. 69. P. 213—227.
- Humair P.-F., Peter O., Wallich R., Gern L. Strain variation of Lyme disease spirochetes isolated from Ixodes ricinus ticks and rodents collected in two endemic areas in Switzerland // J. Med. Entomol. 1995. Vol. 32, N 4. P. 433—438.
- Humair P.-F., Postic D., Wallich R., Gern L. An avian reservoir (Turdus merula) of the Lyme Borreliosis spirochetes // Zbl. Bacteriol. 1998. Vol. 287. P. 521—538.
- Jadin J., Giroud P. Babesioses et ricettsioses // J. Protozool. Spec. publ. 1981. P. 132—135.
- Kardatzke J. T., Neidhardt K., Dzuban D. P. e. a. Cluster of Tick-Borne infections at Fort Chaffee, Arkansas: Rickettsiae and Borrelia burgdorferi in Ixodid ticks // J. Med. Entomol. 1992. Vol. 29. P. 669—672.
- Kirstein F., Rijpkema S., Molkenboer M., Gray J. S. The distribution and prevalence of Borrelia burgdorferi genospecies in Ixodes ricinus ticks in Ireland // Europ. J. Epidemiol. 1997. Vol. 13. P. 67—72.
- Korenberg E. I. Comparative ecology and epidemiology of Lyme disease and tick-borne encephalitis in the former Sovet Union // Parasitology Today. 1994. Vol. 10, N 4. P. 157—160.
- Korenberg E. I., Kovalevskii Yu. V., Karavanov A. S., Moskvitina G. G. Mixed infection by tick-borne encefalitis virus and Borrelia in tick // Med. Vet. Entomol. 1999.
- Korenberg E. I. Moskvitina G. G. Intrrelationships between different Borrelia genospecies and their principal vectors // J. Vector Ecol. 1996. Vol. 21, N 2. P. 178—185.
- Krause P. J., Telford III S. R., Spielman A. e. a. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness // JAMA. 1996. Vol. 275, N 21. P. 1657—1660.
- Kurtenbach K., Peacey M., Rijpkema S. e. a. Differential transmission of the genospecies of Borrelia bugdorferi sensu lato by game birds and small rodents in England // Applied Environ. Microbiol. 1998. Vol. 64, N 4. P. 1169—1174.



- Leuba-Garcia S., Kramer M. D., Wallich R., Gern L. Characterization of *Borrelia burgdorferi* isolated from different organs of *Ixodes ricinus* ticks collected in nature // *Zbl. Bacteriol.* 1994. Vol. 280. P. 468—475.
- Libikova H., Reháček J., Rajčani J. Attempts to prove interference between tick-borne encephalitis and Lipovnik viruses in tick tissue cultures // *Cs. Epidemiol., Microbiol., Immunol.* 1974. Vol. 23. P. 332—340.
- Magnarelli L., Anderson J. F., Stafford III K. S., Dumler J. S. Antibodies to multiple tick-borne pathogens of Babesiosis, Ehrlichiosis and Lyme Borreliosis in white footed mice // *J. Wildlife Dis.* 1997. Vol. 33, N 3. P. 466—473.
- Magnarelli L., Andreadis T. G., Stafford III K. S., Holland C. J. Rickettsiae and *Borrelia burgdorferi* in Ixodid ticks // *J. Clin. Microbiol.* 1991. Vol. 29, N 12. P. 2798—2804.
- Mather T. N., Telford III S. R., Moore S. I., Spielman A. // *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti*: efficiency of transmission from reservoirs to vector ticks (*Ixodes dammini*) // *Experimental Parasitol.* 1990. Vol. 70. P. 55—61.
- Mishaeva N. P., Khodko L. P. Reproduction of tick-borne encephalitis virus in Ixodid ticks in dual infections // *Abstracts, Proceedings 4th Internat. Con. Parasitol.* Warszawa, 1978. P. 28.
- Mitchell P. D., Reed K. D., Hofkes J. M. Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti* and Human Granulocytic Ehrlichia species in residents of Wisconsin and Minnesota // *J. Clin. Microbiol.* 1996. Vol. 34, N 3. P. 724—727.
- Pancholi P., Kolbert C. P., Mitchell P. D. e. a. *Ixodes dammini* (scapularis) as a potential vector of Human Granulocytic Ehrlichiosis // *J. Infect. Dis.* 1995. Vol. 172. P. 1007—1012.
- Parker R. R., Steinhilber E. A. *Salmonella enteritidis*: experimental transmission by the Rocky Mountain wood tick *Dermacentor andersoni* Stiles // *Pub. Health Repts.* 1943. Vol. 58. P. 1010—1012.
- Pichon B., Godfroid E., Bernard H. e. a. Simultaneous infection of *Ixodes ricinus* nymphs by two *Borrelia burgdorferi* sensu lato species: possible implications for clinical manifestations // *Emerging Infect. Dis.* 1995. Vol. 1, N 3. P. 89—90.
- Piesman J., Hicks T., Sinsky R., Obiri G. Simultaneous transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* by individual nymphal *Ixodes dammini* ticks // *J. Clin. Microbiol.* 1987. Vol. 25. P. 2012—2013.
- Piesman J., Mather T. N., Donahue J. G. e. a. Comparative prevalence of *Babesia microti* and *Borrelia burgdorferi* in eastern Massachusetts // *Acta Tropica.* 1986a. Vol. 43. P. 263—270.
- Piesman J., Mather T. N., Telford S. R., Spielman A. Concurrent *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* infection in nymphal *Ixodes dammini* // *J. Clin. Microbiol.* 1986b. Vol. 24. P. 446—447.
- Postic D., Korenberg E., Gorelova N. e. a. *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Russia and neighbouring countries: high incidence of mixed isolates // *Res. Microbiol.* 1997. Vol. 148. P. 691—702.
- Reháček J., Kováčová E., Ciampor F. e. a. Experimental double infection with *Coxiella burnetii* and tick-borne encephalitis virus in *Dermacentor reticulatus* ticks // *Acta Virol.* 1987. Vol. 30. P. 65—74.
- Rijpkema S., Bruinink H. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato by PCR in questing *Ixodes ricinus* larvae from the Dutch North Sea island of Ameland // *Experiment. Appl. Acarology.* 1996. Vol. 20. P. 381—385.
- Rijpkema S. G. T., Herbes R. G., Kruif V.-D., Schellekens J. F. P. Detection of for species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks collected from roe deer (*Capreolus capreolus*) in the Netherlands // *Epidemiol. Infect.* 1996a. Vol. 117. P. 563—566.
- Rijpkema S., Golubic D., Molkenboer M. e. a. Identification of four genomic groups of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks collected in a Lyme Borreliosis endemic region of northern Croatia // *Experiment. Appl. Acarology.* 1996b. Vol. 20. P. 23—30.
- Rijpkema S. G. T., Tazelaar D. J., Molkenboer M. J. C. H. e. a. Detection of *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* and group VS116 by PCR in skin biopsies of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans // *Clin. Microbiol. Infect.* 1997. Vol. 3, N 1. P. 109—116.

Solberg V. B., Olson J. G., Burge J. R. e. a. Prevalence of Ehrlichia chaffeensis, Spotted Fever group Rickettsia, and Borrelia spp. Infections in ticks and rodents at Fort Bragg, North Carolina // J. Vector Ecol. 1996. Vol. 21, N 1. P.81—84.

НИИ эпидемиологии и микробиологии  
им. Н. Ф. Гамалеи РАМН,  
Москва, 123098

Поступила 30.11.1998

## INTERACTION BETWEEN TRANSMISSIBLE DISEASE AGENTS IN IXODID TICKS (IXODIDAE) WITH A MIXED INFECTION

E. I. Korenberg

*Key words:* Ixodidae, pathogen, transmissible disease, mixed infection.

### SUMMARY

The data on interactions between pathogens of human diseases with natural focality in ixodid ticks (Ixodidae) with mixed infection are reviewed. Different variants of mixed infection revealed in nature and accompanied by predominantly extracellular, or both extra- and intracellular location of the agents in tick organism are considered. Natural mixed infection of ticks by different pathogens is a normal and commonly occurring phenomenon; moreover, there is no experimental evidence for the existence of any antagonistic relationships between spirochetes, rickettsias, and piroplasms in such ticks. The absence of antagonism between different agents in vectors largely provides a relative autonomy of corresponding parasitic systems and creates conditions for coexistence of different parasitic systems in mixed natural foci.