

BACTERIAE AGAINST TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS

A. N. ALEKSEEV

The same bloodsucking tick is able to be not only a vector but also a reservoir of different agents of diseases in the natural foci of infection. Success of transmission is determined by interaction of tick with a pathogen and by pathogen–pathogen interface in the vector. Tick-borne encephalitis virus enhances tick hunter activity, whereas borrelioses agents can suppress tick activity and virus reproduction in the borrelia-infected taiga tick.

Кровососущий клещ в природном очаге инфекции может быть и резервуаром и переносчиком возбудителей заболеваний. Успешность передачи определяется взаимодействием возбудителя с переносчиком и возбудителей между собой: вирус активизирует клещей, возбудители клещевого боррелиоза подавляют активность переносчика и репродукцию вируса энцефалита в таежных клещах – носителях боррелий.

БАКТЕРИИ В БОРЬБЕ С КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ

А. Н. АЛЕКСЕЕВ

Санкт-Петербургский государственный университет

Еще в глубокой древности асклепиадам, врачам школы Гиппократов, было известно, что при одних видах лихорадок (так назывались тогда все инфекционные заболевания) не встречаются другие. Различные возбудители болезней, болезнетворные микроорганизмы могут взаимодействовать, влиять друг на друга, как бы бороться внутри организма больного человека или животного. Присутствие одних бактерий может препятствовать развитию других или, напротив, обострять течение болезни, вызванное первым из возбудителей. Так, некоторые микроорганизмы, например возбудитель малярии – плазмодий или возбудитель клещевой лихорадки, вызывают резкое повышение температуры тела. Казалось бы, это безусловно вредный эффект. Однако в то время, когда не были известны антибиотики, этот эффект резкого повышения температуры использовали как лечебный при хроническом сифилитическом процессе. При переливании крови больного малярией сифилитику простейшие – плазмодии малярии использовались, таким образом, для борьбы со спирохетами (бледными трепонемами) – возбудителями сифилиса на стадии хронической инфекции.

Одной из важнейших проблем современной медицины является проблема сопутствующих, так называемых оппортунистических инфекций, которые возникают в организме больного, защитная (иммунная) система которого подавлена присутствием вируса СПИДа и возбудители которых обычно для здорового человека безвредны. Таким образом, само по себе явление опосредованного взаимодействия возбудителей в организме хозяина хорошо известно. Однако та же самая проблема применительно к кровососам – переносчикам возбудителей болезней человека пока не рассматривается серьезно. Вместе с тем давно известно, что одни и те же виды кровососов-переносчиков могут передавать разных возбудителей. Но изучают их, как правило, по отдельности: вирусолог – вирусные инфекции, бактериолог – бактериальные и т.п.

Между тем для специалиста-биолога, как и для эпидемиолога и врача, занимающихся расшифровкой механизмов передачи возбудителей болезней человеку и болезнями, передаваемыми в природе кровососущими членистоногими (комарами, клещами, блохами), необходимо понимание закономерностей функционирования очагов природных трансмиссивных инфекций. Слово “очаг” уже давно

не ассоциируется с огнем в печи, камине, гораздо привычнее смысл “очаг войны”, “очаг международной напряженности”, “очаг терроризма”, “очаг опасности” и т.д. Применительно к заболеваниям с природной очаговостью эти последние смыслы весьма близки. В природе независимо от присутствия и участия человека вирусы, бактерии и другие микроорганизмы могут циркулировать в популяциях поддерживающих их организмов-носителей и резервуаров неопределенно долго [1, 2]. Очаг тлеет, лишь изредка (как при чуме, например) вспыхивает пламенем, убивая не только животных – обычных хозяев микробов, но и истребляя подчас целые племена и народы. Возникли эти очаги природных заболеваний задолго до появления Человека разумного на Земле, но некоторые из них (как малярия в Африке), став чисто человеческой инфекцией, существенно изменили генофонд коренного населения и гораздо более опасны для северян, никогда ранее с этим возбудителем не сталкивающихся.

Самые древние, клещевые инфекции не дают ярких вспышек, хотя их возбудители существуют неопределенно долго среди многочисленных прокормителей их основных хозяев – иксодовых клещей без видимых проявлений болезни или обильного выброса их в кровь теплокровных животных (птиц, грызунов, зайцеобразных, копытных). Их последствия (гибель, параличи, тяжелые формы поражения мозговых тканей) привлекли к себе внимание только тогда, когда военные, геологи, строители устремились из западных районов России на ее Дальний Восток. Заслуга отечественных ученых Е.Н. Павловского, Л.А. Зильбера, Б.И. Померанцева в открытии природного очага вирусной инфекции как раз в том и состоит, что были обнаружены не только возбудитель – вирус, но и его переносчик – таежный клещ, а заболевание получило название “таежный (весенне-летний, русский) клещевой энцефалит” [4]. Познание далось дорогой ценой: один из выдающихся исследователей биологии и экологии клещей акаролог (специалист по клещам) Б.И. Померанцев погиб от клещевого энцефалита, М.П. Чумаков (создатель противоэнцефалитной вакцины) остался инвалидом до конца дней. В лабораториях страны на чувствительных лабораторных моделях были расшифрованы пути циркуляции вируса. Один из них: животные – клещ – животные; другой: клещи-родители – яйца – потомство (неполовозрелое – личинки, нимфы и половозрелое – взрослые клещи). Все было ясно до тех пор, пока не выяснилось, что эта схема на нечувствительных к вирусу природных хозяевах клещей функционировать не может – вирус должен или исчезнуть, или иметь и обратный путь передачи от взрослых клещей к нимфам (племянникам) или от нимф к личинкам (двоюродным сестрам). И такой путь должен был существовать при питании клещей на животных, нечувствительных к вирусу. Нашими опытами [3] и опытами словацких ученых этот путь

был открыт и доказан. Тогда возникло новое противоречие: в таком случае вирус должен встречаться едва ли не среди всех клещей, а этого в природе также не наблюдается.

Дело осложнилось, однако, тем, что те же самые виды клещей, которые являются переносчиками вируса клещевого энцефалита, переносят и другого возбудителя – боррелий (спирохет), дальних родственников бледной спирохеты – возбудителя сифилиса. Этот возбудитель был открыт в США Вилли Бургдорфером лишь в 1981 году, но симптомы вызываемой им болезни были, разумеется, известны давно и вспышка болезни в маленьком американском городке Лайм дала ей название. Практически пожизненное (как при сифилисе) существование возбудителя, многообразие симптомов, различных в разные периоды болезни (от кожных проявлений вначале до мозговых и суставных в конце), долгое время маскировали единое инфекционное заболевание под разными именами, пока наконец для России не определилось название “иксодовый клещевой боррелиоз” [5]. По распространению обоих возбудителей и их переносчиков Россия, увы, занимает первое место: и клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз встречаются в таежной зоне от Прибалтики до Приморья.

Предстояло выяснить, как функционируют очаги, где одновременно в одних и тех же хозяевах животных и клещах тлеют два “пламени” – существуют два возбудителя разной природы: внутриклеточный паразит – вирус и обитатель кишечника клещей и лишь частично тканевой паразит – бактерия (спирохета-боррелия). Имеющиеся в литературе данные о сосуществовании двойных инфекций в клещах-переносчиках свидетельствовали о том, что возбудители этих инфекций, казалось бы, почти безразличны друг другу. Это было, например, показано для вируса клещевого энцефалита и риккетсий, для простейших – бабезий и бактерий (боррелий), возбудителей американской формы болезни Лайма. Можно было бы предположить, что аналогичная ситуация существует и с парой вирус – боррелия. Однако многое этому противоречило: боррелиоз у животных-резервуаров в США встречается едва ли не в 100% случаев, у клещей-переносчиков тоже, а в России в клещах – в десятках процентов случаев, тогда как клещевой энцефалит чаще всего в единицах и даже в долях процента. Заболевание боррелиозом среди людей, укушенных клещами, наблюдается в 4–5 раз чаще, чем заболевания клещевым энцефалитом [5].

Начиная работу с коллективом исследователей биологов и медиков Санкт-Петербурга и Москвы, мы располагали весьма скромной материальной базой и очень простыми, но чувствительными методами обнаружения возбудителей: для определения наличия и концентрации (титра) вируса использовали стандартную методику внутримозгового заражения

новорожденных белых мышей, для определения боррелий – метод темнопольной микроскопии, доступный любому тренированному лаборанту, обученному извлекать содержимое кишечника клеща в каплю физиологического раствора.

Вполне оригинальным методом оценки реакций клещей на присутствие в них возбудителя была оценка их двигательной активности на наклонном “клещедrome”. Мы учитывали скорость и высоту подъема клеща над границей сухой и влажной поверхностей, то есть выраженность отрицательного гео- и гидротаксисов у клещей незараженных, зараженных одним или сразу двумя возбудителями. Применяя ранее этот метод, мы уже имели сведения о влиянии возбудителя-вируса на активность клещей [3], знали, что присутствие вируса их стимулирует, и подозревали, что боррелии также могут менять поведенческие реакции клещей, хотя и не знали каким образом. Если зараженные в лаборатории (рис. 1, 1) и найденные зараженными в природе (рис. 1, 2) таежные клещи были тем более активны, чем больше в них обнаруживалось вируса, то пойманные в природе особи с боррелиями были явно угнетены по сравнению с незараженными (рис. 2), причем, к нашему удивлению, это угнетение никак не было связано с интенсивностью их заражения

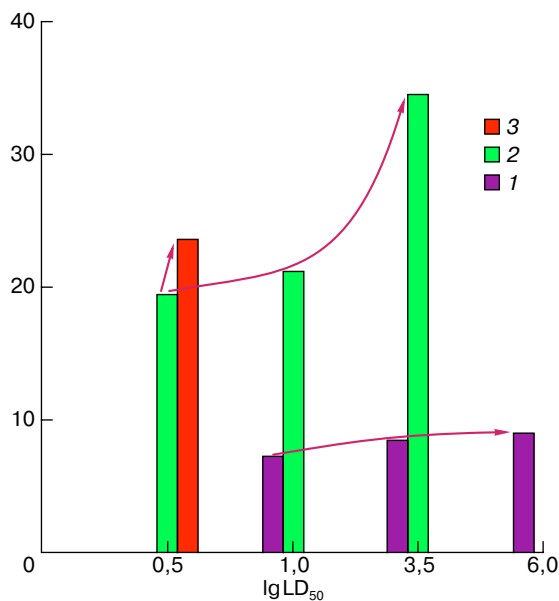


Рис. 1. Рост двигательной активности зараженных таежных клещей под влиянием накопления вируса клещевого энцефалита. По оси ординат – индекс двигательной активности. По оси абсцисс концентрация вируса в клещах (титр вируса в lg LD₅₀ в 0,03 мл): 1 – средние величины двигательной активности клещей Петербургской популяции, зараженных клещевым энцефалитом в лаборатории; 2 – двигательная активность зараженных клещей, собранных в природе (Саяны); 3 – активность клеща с двойной инфекцией

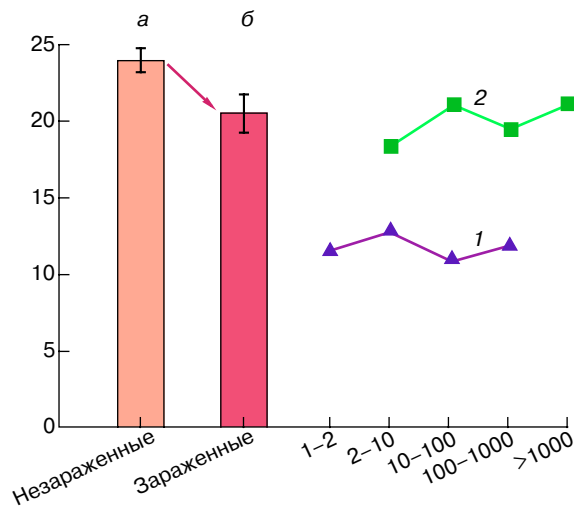


Рис. 2. Угнетение двигательной активности зараженных боррелиями таежных клещей: а, б, 2 – клещи из Саян; б, 1 – клещи Петербургской популяции. По оси ординат – то же, что на рис. 1. По оси абсцисс – концентрация боррелий на 250 полей зрения в средней кишке клещей

(во всяком случае при оценке ее по общепринятой методике путем подсчета боррелий в содержимом кишечника клеща). Казалось бы, какое это имеет значение для распространения болезней? Оказалось, самое прямое. Как видно из рис. 3, зараженные вирусом клещи встречаются на человеке в 7–10 раз чаще, чем на растительности. Значит, они нападают активнее? А угнетенные боррелиями особи реже встречаются на животном-прокормителе? Во всяком случае так получается с американским видом переносчиков, где вирус клещевого энцефалита не присутствует. Единичные наблюдения, полученные в природе (рис. 1, 3), говорят о том, что вирус может стимулировать зараженного боррелиями клеща, увеличивая его двигательную активность даже несмотря на его низкую концентрацию.

Удалось показать, что по одному, очень важному критерию – двигательной активности вирус и боррелия – антагонисты [3]. Что же будет, если в зараженного в природе клеща ввести вирус? Давно разработанный нами прибор позволял это сделать. И оказалось, что боррелиозные клещи в 2,5 раза менее чувствительны к вирусу, чем незараженные особи, и что воспроизводство вируса в теле таких клещей до высоких концентраций наблюдается в 1,5 раза реже, чем в незараженных, а до очень высоких вообще не наблюдается. Вырисовывается, таким образом, весьма своеобразная картина взаимодействия двух возбудителей в одном переносчике: присутствие боррелий препятствует заражению вирусом и его воспроизводству, однако наличие вируса даже в небольших количествах может уменьшить угнетающий двигательную активность эффект присутствия

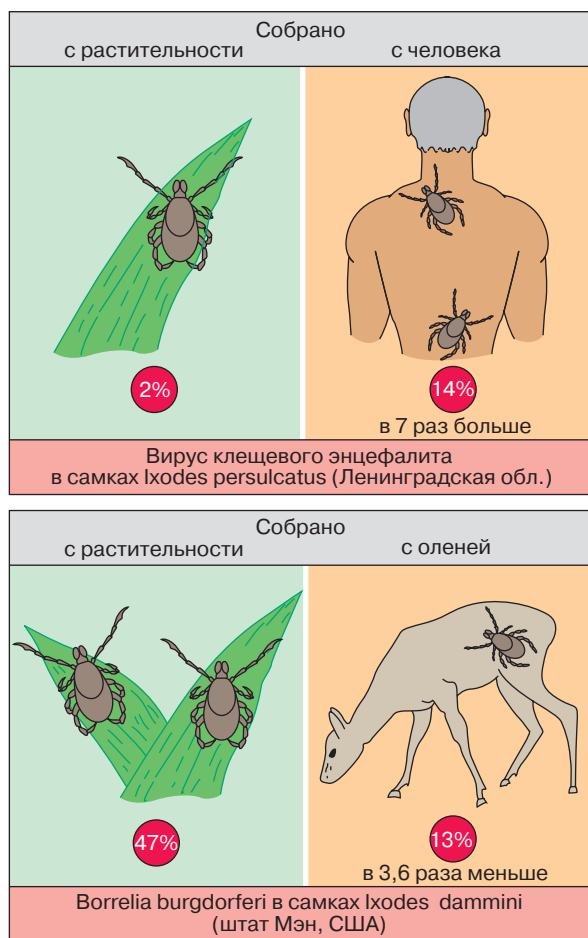


Рис. 3. Влияние разных возбудителей на активность наползания клещей с растительности на человека и животных

боррелий. Оба феномена полезны для процветания бактериальной инфекции и позволяют потеснить конкурента. Причем угнетение воспроизводства вируса до высоких концентраций имеет, вероятно, то следствие, что среди больных, покусанных клещами с двумя возбудителями, смешанная инфекция развивается в 5–7 раз реже [4], чем могла бы. И здесь боррелии получают преимущество, весьма благоприятное для нас, так как вовремя распознанный боррелиоз легко лечится антибиотиками, а тяжелый энцефалит не лечится никакими лекарствами.

Распространение боррелий среди клещей имеет несколько сходных механизмов по сравнению с вирусом: они не только могут переходить от клещей-“детей” к взрослым клещам, но могут и возвращаться к клещам-“племянникам” и клещам-“двоюродным сестрам” при совместном питании на одном животном. Нами [3] впервые было показано, что боррелии — возбудители болезни Лайма могут переходить от клеща к клещу половым путем. Такой тип

обмена у таежных клещей был ранее известен только для вируса клещевого энцефалита [6].

Наличие нескольких путей обмена боррелиями между клещами повышает стойкость тлеющего в очаге инфекции. В отличие от американского типа боррелиоза, эффективная передача которого наступает лишь к концу вторых суток, инфекция передается “нашим” таежным клещем уже в первые сутки. Этому способствует накопление боррелий в слюне клеща, твердеющей в толще кожи в месте присасывания паразита, так же, как это было ранее показано на примере клещевого энцефалита.

Таким образом, большое количество сходных механизмов, обеспечивающих существование природных очагов смешанных (в нашем случае двух) возбудителей, позволяет понять причины присутствия как антагонизма, так и своеобразного использования одного возбудителя для процветания его сожителя и конкурента. Ранее нераспознаваемая, менее тяжелая и легко излечиваемая бактериальная инфекция конкурирует, частично подавляет и, видимо, ограничивает как распространение, так и тяжесть течения другой, более опасной вирусной болезни.

Для исследователя, однако, как правило, недостаточно констатировать явление, ему необходимо понять его причины. Наше внимание привлекло сходство изменений способности получать вирус стареющими, истощающими свои пищевые ресурсы (полученные при кровососании на предыдущей фазе — фазе нимфы) взрослыми клещами со снижением этой способности более молодых клещей, но зараженных боррелиями. У последних падение их двигательной активности также происходит раньше и было сходно с таковым у клещей более старых, но незараженных боррелиями. Это позволило предположить, что антагонистическое взаимодействие опосредовано организмом хозяина: зараженные боррелиями клещи независимо от интенсивности заражения ведут себя физиологически как более старые особи. Происходящие изменения блокируют или снижают способность клеток к восприятию и воспроизведению внутриклеточных паразитов-вирусов.

Как и в любом исследовании, новые данные рожают больше вопросов, чем ответов. Так и в нашем случае обнаружение антагонизма между двумя возбудителями ставит вопрос о том, какие именно биохимические механизмы вызывают и угнетение двигательной активности клещей, и снижение чувствительности клеток к вирусу, и, возможно, более быстрое старение клещей под влиянием присутствия паразитов-боррелий. Продолжение исследований с идентификацией видов (геновидов по американской терминологии) позволило предположить, что двойное заражение, двумя видами боррелий одновременно, также может служить эффективным препятствием для репродукции вируса в таежных клещах. В исследуемой нами популяции клещей

встречаемость особей с двойным заражением нарастала к середине сезона активности клещей (в 1995 году к июню 52% клещей содержали два вида патогенных для человека боррелий одновременно), в это же время их восприимчивость к вирусу клещевого энцефалита падала практически до нуля. Расшифровка всех механизмов взаимодействия — задача последующих исследований. Но уже сейчас применяемые нами простые методы сравнения взаимодействия возбудителей разных групп, использующих для своего распространения одних и тех же переносчиков, способствуют лучшему пониманию процессов, происходящих в природе, и степени их опасности для человека.

Каковы бы ни были причины установленного нами антагонизма, его наличие является первым в истории науки фактом обнаружения подавления вируса бактерией в одном и том же организме — в клеще-переносчике. Этот факт интересен не только теоретически: вытеснение и ограничение распространения тяжелой вирусной инфекции — клещевого энцефалита возбудителем бактериальной природы, не уменьшая настороженности людей по отношению к укусам клещей-переносчиков, уменьшает вероятность появления тяжелого, трудноизлечимого вирусного заболевания, замещая его, хотя бы частично, инфекцией бактериальной природы, менее опасной и излечиваемой существующими антибиотиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павловский Е.Н. Руководство по паразитологии человека с учением о переносчиках трансмиссивных болезней. М.; Л.: Изд-во АН СССР. 1946. Т. 1; 1948. Т. 2.
2. Беклемишев В.Н. Биоценологические основы сравнительной паразитологии. М.: Наука, 1970.
3. Алексеев А.Н. Система клещ-возбудитель и ее эмерджентные свойства. СПб.: Зоол. ин-т РАН, 1993.
4. Таежный клещ *Ixodes persulcatus* Schulze (Acarina, Ixodidae): Морфология, систематика, экология, медицинское значение. Л.: Наука, 1985.
5. Проблемы клещевых боррелиозов / Ред. Э.И. Коренберг. М., 1993.
6. Чунихин С.П., Леонова Г.Н. Экология и географическое распространение арбовирусов. М.: Медицина, 1985.

* * *

Андрей Николаевич Алексеев, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Зоологического института РАН, президент Паразитологического общества России при Российской академии наук, действительный член Нью-Йоркской академии наук. Область научных интересов — общая и частная паразитология, взаимодействие возбудителей болезней человека и их переносчиков, экологическая паразитология, медицинская энтомология. Автор более 300 печатных работ.