

УДК 614.445;616-022,32/39

UDC 614.445;616-022,32/39

К вопросу экологии природноочаговых болезней (концептуально-аналитические исследования)

To the issue of the ecology of environmental focal diseases (conceptual-analytical study)

Н.И. Голубятников, В.П. Сиденко

M.I. Golubyatnikov, V.P. Sidenko

Национальный медицинский университет (Одесса, Украина)

National Medical University, Odessa, Ukraine

Природноочаговые инфекции ныне приобретают широкое распространение и циркулируют в разнообразных ландшафтных биоценозах, включая локальные антропоургические зоны. Однако несмотря на многочисленные публикации по проблеме, до конца не раскрыта природа их возникновения.

Уровень эпидемического проявления любого природного очага определяется, с одной стороны, интенсивностью циркуляции возбудителя, с другой - частотой контакта населения с этой потенциально опасной экосистемой. Природные очаги различных инфекций веками существовали в отсутствие людей или по соседству с их поселениями; они и сейчас распространены независимо от человека на безлюдных или мало населенных территориях. Вместе с тем люди, оказывая то или иное воздействие на экосистемы, изменяют условия существования возбудителей и, таким образом, воздействуют на интенсивность их циркуляции.

Перечисленные аспекты изучены многими авторами [3, 4, 6], но остается невыясненным вопрос, каким образом у микроорганизмов, обитающих в естественных экосистемах, для которых человек - совершенно случайный хозяин и биологический тупик, возникла патогенность, делающая их возбудителями болезней.

Целью и задачами работы явилось научное обоснование экологической сущности природноочаговых болезней.

Материалы и методы исследования. Анализ современных данных научной интерпретации материалов, посвященных проблеме с использованием методологии классической эпидемиологии, иммунологии, вирусологии и молекулярной биологии.

Результаты исследования

По общепринятым представлениям, патогенность - это некоторая совокупность генетически закрепленных видовых свойств микроорганизмов, характеризующих их способность вызывать инфекционный процесс, а вирулентность (степень патогенности) и токсигенность - фенотипическое выражение патогенного генотипа, адаптированное, например, к особенностям определенного штамма.

Патогенные свойства могут проявлять не только паразиты, но и иные организмы - от симбионтов, существующих на основе взаимовыгодного партнерства, до сапротрофов. Тем не менее обычно патогенность микроорганизмов связывают с их длительными взаимоотношениями с хозяевами: полагают, что в процессе эволюции сапротрофы перешли к паразитизму, при этом под влиянием организма хозяина они утратили способность образовывать ставшие ненужными ферменты и приобрели свойства синтезировать токсины и биополимеры, наделившие их патогенными характеристиками. Вирулентность в этом случае рассматривают как функцию степени адаптации микроба к организму хозяина; высокая патогенность паразита свидетельствует о недавних, еще не вполне установившихся и несовершенных, отношениях между паразитом и хозяином, а слабая, наоборот, - результат длительной адаптации и, в конечном счете, эволюции. По этой логике, например, степная пеструшка (*Lagurus lagurus*) столь восприимчива к некоторым нераспространенным в открытых ландшафтах возбудителям потому, что никогда не сталкивалась с ними (ее даже используют в качестве модели для инфектологических экспериментов). Но почему тогда в аналогичной ситуации эти свойства не проявляют многие другие животные?

Такая, бытующая по сей день логика, если в какой-то мере и справедлива, то только для эволюционно сложившихся антропонозов (например, для ряда кишечных или воздушно-капельных инфекций), но ни в коей мере не в отношении большинства природно-очаговых зоонозов, поскольку само существование их возбудителей не связано с длительной эволюцией и адаптацией к человеку, причем это относится ко всем группам микроорганизмов - от вирусов до простейших и гельминтов. Происхождение вирусных и бактериальных возбудителей от симбионтных форм, в целом, не вызывает сомнений. Однако и биологический смысл патогенности для человека возбудителей природно-очаговых зоонозов, и механизмы ее возникновения остаются неясными: этот генетически детерминированный признак не имеет эволюционного значения, поскольку человек, - их случайный хозяин и «биологический тупик». До недавнего времени, по понятным причинам, основное внимание уделялось исследованиям микроорганизмов, вызывающих заболевания человека [1-4, 6]. В значительной мере на эту задачу были ориентированы методы их выделения, идентификации и последующего изучения. Лишь в последнее десятилетие, когда стали широко использоваться молекулярно-генетические методы (ДНК-ДНК гибридизация, и секвенирование генома), произошло

лавинообразное накопление принципиально важных данных о разнообразии микроорганизмов [9]. Стало очевидным, что патогенные для человека вирусы, риккетсии, бактерии, простейшие - это лишь часть, причем не всегда большая, существующих в природе микроорганизмов той таксономической группы, к которой они принадлежат (таблица 1). Почему же одни микроорганизмы приобретают признаки патогенности для человека и способность быть этнологическими агентами заболеваний, а другие, близкие к ним, остаются свободноживущими сапротрофами или симбионтами позвоночных животных и (или) членистоногих?

Для существующих в природе возбудителей природноочаговых инфекций организм человека - новая среда обитания. Освоить ее могут только те микроорганизмы, у которых еще в прежней среде обитания (т.е. преадаптивно), как побочный результат эволюционных изменений, возникли свойства, позволяющие им выжить в новых условиях. В этом смысле возбудители природно-очаговых инфекций не уникальны; значение преадаптации в эволюционных процессах широко обсуждается с общебиологических позиций уже около века. Хорошо известно, что преадаптивные признаки появляются, как побочный результат естественного отбора и имеют потенциальную селективную ценность при изменении внешних условий, в частности, позволяют виду занять новую экологическую нишу [5, 7-10].

Таблица 1.

Соотношение общего числа и патогенных для человека форм в различных группах микроорганизмов

Группы микроорганизмов	Количество форм		Наиболее известное заболевание	Примечания
	известных	патогенных		
Лиссавирусы (Lycovirus)	6-7	Почти все	Бешенство	Имеют широкий спектр патогенности и вызывают клинические проявления
Хантавирусы (Hantavirus)	11-13, 21	5, 11	Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом Хантавирусный пульмональный синдром	
Флавивирусы (Flaviviridae): клещевые	17	8-9	Клещевой энцефалит	
Флавивирусы (Flaviviridae): комариные	30	20	Японский энцефалит	

Нейровирусы (Neirovirus)	34	Несколько	Геморрагическая лихорадка Крым-Конго	Имеют широкий спектр патогенности от классических возбудителей до симбионтов
Риккетсии (Rickettsia) группы клещевой пятнистой лихорадки	120	25-30	Клещевой риккетсиоз	Патогенность для человека еще некоторых форм возможна, но пока не доказана
Эрлихии, анаплазмозы и близкие к ним роды (Erlihia, Anaplasma и пр.)	>25	Несколько	Моноцитарный эрлихиоз; гранулоцитарный анаплазмоз	
Бартонеллы (Bartonella)	20	7	Болезнь «кошачьих царапин»	
Лептоспиры (Leptospira)	7	5	Лептоспироз	Вид Linterrogans включает более 230 сероваров
Боррелии (Borrelie): связанные с аргасовыми клещами	12	10	Аргасовый клещевой	
Боррелии (Borrelie): связанные с иксодовыми клещами	3-15	5	Иксодовый клещевой боррелиоз	
Легионеллы (Legionella)	42	4—5	Болезнь легионеров	
Иерсинии (Yersinia)	>10	4—5	Чума	
Францисиеллы	4	1	Туляремия	
Бабезии (Babesia)	100	2	Бабезиоз	Привлечение молекулярно-биологич. методов, приведет к объединению современных видов
Лейшмании (Leishmania)	15	6	Кожный лейшманиоз	

Существует множество примеров, свидетельствующих, что микроорганизмы (вирусы, риккетсии, бактерии и др.) способны

размножаться в организме некоторых позвоночных и членистоногих, причем эти микроорганизмы и их хозяева в естественных условиях никогда вместе не встречаются. К примеру, боррелии (возбудитель болезни Лайма) и вирус клещевого энцефалита столь хорошо размножаются в организме монгольской песчанки (*Meriones unguiculatus*), с которой в природе они никогда не сталкиваются. Этого степного грызуна предложено использовать в качестве модельного лабораторного животного. Аналогичная, по смыслу, ситуация со степной пеструшкой: о чем уже упоминалась.

Вирус классического клещевого энцефалита, отсутствующий в Новом Свете, прекрасно размножается в американских клещах (*Dermacentor andersonis*). Кошарного клеща (*Alveonassus lahorensis*) экспериментаторы прозвали «консервной банкой», поскольку в нем, как впрочем, и во всех аргасовых клещах, способны жить нехарактерные для них микроорганизмы. Известны и другие примеры реализации запрограммированных в геноме, но до поры до времени «спящих» возможностей (преадаптаций), возникших до встречи видов, что приводит к становлению их паразито-хозяйных отношений.

Возбудителям зоонозов свойственна полипатогенность, а многим из них и политропность. Преадаптивно у них, прежде всего, должна была возникнуть способность размножаться в разных тканях и противостоять защитным (клеточным и гуморальным) механизмам хозяина.

Еще в 1969 г. К.Эндрюс обратил внимание на то, что некоторые арбовирусы, например, могут размножаться в пищеварительном тракте комнатных мух, саранчи, постельных клопов, жуков и бабочек. Такая способность, скорее всего, возникла преадаптивно. Однако внутриклеточные и тканевые паразиты, как правило, не могут длительно существовать в полости средней кишки многих насекомых и клещей. Чтобы оказаться в организме позвоночного животного (т.е. чтобы произошла передача возбудителя по схеме переносчик - резервуарный хозяин - переносчик) микроорганизмы, передающиеся трансмиссивным путем, должны попасть в слюнные железы кровососущих членистоногих, а до того, преодолев кишечный барьер, вызывать у них генерализованную (системную) инфекцию. Эти процессы вполне могут формироваться разными путями: не только преадаптивным, но и селективным уже после встречи микроорганизма с переносчиком в процессе их коадаптации [6].

В любой природной популяции одновременно происходит множество селективных процессов, однако их нельзя рассматривать как самостоятельные, независимые события, поскольку отбор действует на организм в целом, а не на его отдельный признак. Так как факторы отбора могли быть весьма разнообразными, патогенные для человека свойства микроорганизмов, по-видимому, возникли в разных их группах или даже у разных видов. Каждая группа патогенных микроорганизмов обладает характерной для нее совокупностью признаков, включая вид паразитизма (молекулярный, внутриклеточный, внеклеточный), локализацию

размножения (ядро, цитоплазма, вне клеток), способ репликации (хемотрансформация, двойное деление, жизненный цикл) и важнейшие физико-химические свойства (фильтруемость, наличие клеточной стенки, рост на искусственной среде). Патогенные (вирулентные и токсигенные) признаки микроорганизмов контролируются генами хромосомальной или плазмидной ДНК. Однако функции очень многих бактериальных генов до сих пор неясны [9, 10]. Возможно, они не только обслуживают различные состояния и процессы существования микробов в естественных условиях, но и представляют собой резерв для возможного проявления различных преадаптивных признаков, включая патогенность (рис. 1).

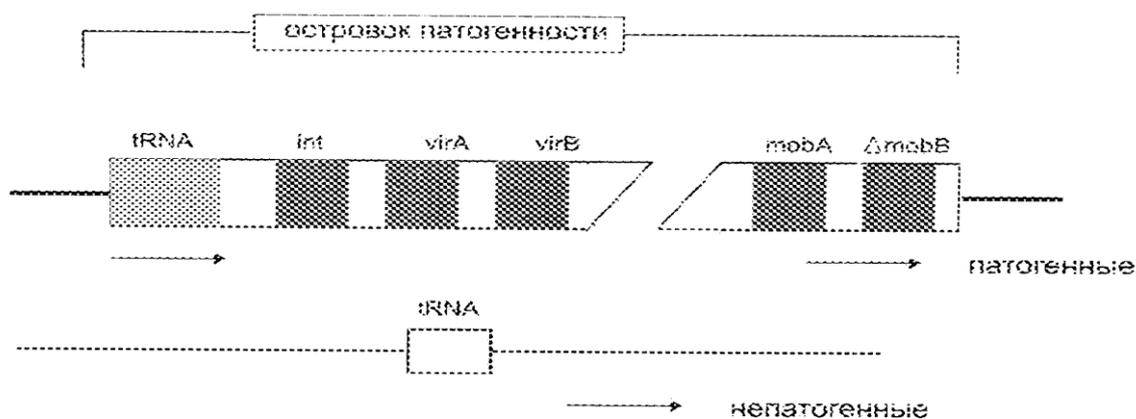


Рис.1 Модель бактериального островка патогенности (тонкая сплошная линия - участки основного генома с расположением специфических последовательностей, стрелки - прямые повторы на концах островка патогенности, прямоугольники - гены интегразы (int), вирулентности (vir), мобильности (mob.A) и псевдомобильности (mob.B). Образование островка патогенности - один из возможных путей возникновения возбудителей природноочаговых зоонозов.

При изменении окружающих условий преадаптивные геномные перестройки могут быть обусловлены не только или даже не столько случайными точковыми мутациями, сколько горизонтальным переносом генов мобильными генетическими элементами. В структуре генома, бактериальных плазмид и фагов обнаружены, например, так называемые островки патогенности, которые отличаясь нестабильностью, присутствуют в геномах патогенных штаммов и отсутствуют или редко встречаются в геномах непатогенных представителей тех же или родственных видов. Предполагается, что генетическая информация свободноживущих прокариотических организмов может быть источником многих генетических структурных элементов, которые прежде отсутствовали у непатогенных микробов. Новые варианты патогенов теоретически могут возникнуть при успешном переносе и закреплении в геноме нового элемента, например, островков патогенности или плазмид. В дальнейшем вступают в действие механизмы взаимной адаптации патогена и его естественного хозяина. Все это вполне согласуется с концепцией случайного паразитизма возбудителей природноочаговых сапронозов, которые обладают рядом преадаптивных

свойств [9], и с представлениями об универсальности основных факторов патогенности, обеспечивающих существование микроорганизмов в разных средах обитания [9, 10].

Хозяевами и природными резервуарами возбудителей сапронозов могут быть простейшие (амебы, инфузории и др.) и прочие обитатели почвы и гидробионты. Адаптивное формирование биологических особенностей этих микроорганизмов направлено, прежде всего, на обеспечение их существования в естественной среде обитания, т.е. в почвенных или водных экосистемах. Между патогенными и потенциально патогенными бактериями и другими сочленами этих экосистем могут формироваться разные варианты симбиотических отношений, включая паразитизм. В результате таких биоценологических процессов на популяционном уровне преадаптивно соотбираются (и во многих случаях закрепляются как видовые) генетически детерминированные признаки и свойства, позволяющие микроорганизмам существовать также в организме теплокровных животных [6, 9].

Весьма вероятно, что вирусы гриппа вообще и так называемого «птичьего гриппа», в частности, исходно имеют именно сапронозное происхождение. По сути дела, их природноочаговые «корни», проявляющиеся в связи вирусов с дикими птицами, теперь уже ни у кого не вызывают сомнений. Но действительно ли птицы - основные резервуарные хозяева вирусов, обеспечивающие долговременное существование их природных очагов, как это сейчас принято считать и хорошо известно для некоторых арбовирусов (например, возбудителя лихорадки Западного Нила), передающихся комарами, т.е. трансмиссивным путем? Не вовлекаются ли сами пернатые в первичную эпизоотическую цепочку циркуляции вирусов гриппа, которая изначально может реализовываться в водных экосистемах без их участия? В пользу этой гипотезы говорят разнообразные факты, опубликованные в последнее время [10].

Приводим в определенной последовательности главные из них:

- вирусы гриппа А способны длительно сохраняться во внешней среде (в воде до месяца при 22°C и до 6-8 мес. - при +4°C);
- в естественных условиях вирусы гриппа способны к антигенному дрейфу - постепенным мутационным процессам, которые приводят к изменениям структуры поверхностных антигенов (гемагглютинины и нейроминидазы, играющие в значительной мере роль факторов патогенности);
- все известные подтипы вирусов гриппа А обнаружены у птиц (в основном у водоплавающих и околоводных);
- среди вирусов гриппа диких птиц могут быть патогенные для домашних птиц (вызывающие их гибель), различных млекопитающих, в том числе и человека (например, вирус H9N2 или всем известный в последнее время вирус H5N1);
- у водоплавающих птиц инфекция обычно протекает бессимптомно: вирус размножается в основном в клетках кишечника и выделяется с фекалиями, а это значит, что грипп у птиц - типичная инфекция кишечной группы, для которых не характерна непосредственная прямая передача возбудителя от

инфицированной особи здоровой (например, воздушно-капельным путем), но типично заражение алиментарным путем через воду и (или) пищу; по всей видимости, именно алиментарным путем заражаются домашние птицы и млекопитающие, а также ластоногие и китообразные;

- млекопитающие (особенно свиньи) восприимчивы, как к вирусам гриппа птиц, так и человека; одновременная репликация вирусов в организме этих хозяев приводит к реассортации возбудителей, при которой возможна полная замена фрагментов генома и появление вируса нового или давно отсутствовавшего типа, включая патогенные для человека, способные передаваться воздушно-капельным путем от больных людей здоровым;

- пандемии гриппа обычно начинаются в теплых регионах Юго-Восточной Азии (в частности, в Китае), при этом их возбудители - новые для людей или давно не встречавшиеся подтипы вирусов.

Итак, вирусы гриппа в естественных условиях изначально соответствуют признакам возбудителей водных сапронозов. По всей видимости, их связывают симбиотические отношения с гидробионтами. Именно эти отношения приводят к генетическим изменениям вирусной популяции, основной биологический смысл которых состоит в обеспечении его длительного существования в естественных водных экосистемах. В результате этого процесса преадаптивно возникают антигенные варианты вируса, к которым восприимчивы околотовные и другие птицы, причем некоторые из них патогенны для диких и домашних млекопитающих, в том числе и человека.

Время от времени такие клоны появляются в вирусной популяции, что связано с колебаниями численности (свойственными и прокариотическим, и эукариотическим организмам), которые С.С.Четвериков называл «волнами жизни», а Н.В. Тимофеев-Ресовский - «популяционными волнами» [2-4, 7]. Это приводит к увеличению вероятности алиментарного заражения птиц, которые, в свою очередь, выделяя вирус с экскрементами, способствуют его интенсивному распространению в водных экосистемах (включая небольшие водоемы), находящихся рядом с жилищами человека. Во многих хозяйствах утки, и гуси содержатся в непосредственной близости с курами, свиньями и другими домашними животными в неудовлетворительных санитарно-гигиенических условиях. Это способствует реализации фекально-орального механизма передачи возбудителя, причем в эпизоотию особенно быстро вовлекаются домашние птицы и свиньи. Так возникают антропоургические (т.е. в преобразованной человеком среде) или скорее даже синантропные очаги гриппа.

Наиболее подходящие для этого условия (абиотические, биотические и социальные) складываются в Юго-Восточной Азии. Именно там периодически возникают эпизоотии среди домашних птиц и первые случаи заболевания людей гриппом. Инфицирование домашних уток (и, видимо, кур) вирусом H5N1, например, происходит не на крупных птицеводческих фабриках, где соблюдаются санитарно-гигиенические правила, а в индивидуальных хозяйствах, где могут заражаться домашние кошки и даже

голуби [10]. В начале каждого такого цикла по отношению к людям грипп проявляется как типичная природноочаговая сапронозная инфекция: вирус не передается от человека к человеку, и все сравнительно немногочисленные случаи заболеваний возникают в результате индивидуального контакта людей с источником возбудителя (с водой или продуктами питания).

Параллельно в антропургических очагах в результате реассортации вирусов (главным образом на свиньях) могут возникнуть патогенные варианты вируса, способные передаваться от человека к человеку воздушно-капельным путем. С этого момента эпидемии, периодически перерастающие в пандемии, развиваются по схеме классических антропонозных инфекций, что детально описано и хорошо известно.

Заключение:

Гипотеза о существовании вирусов гриппа в водных экосистемах остается недоказанной. Она нуждается в экспериментальных и прямых доказательствах, которые могут быть получены вирусологами в комплексе со специалистами по экологии гидробионтов. Недоказанными являются их симбионтные отношения с гидробионтами и изначально преадаптивное возникновение антигенных вариантов вируса, к которым восприимчивы птицы и млекопитающие. Если гипотеза подтвердится, это будет означать, что главным объектом мониторинга должны стать водные экосистемы, в которых возникают варианты генотипов вируса гриппа, представляющие потенциальную опасность для распространения среди птиц и млекопитающих и дальнейших шифтовых изменений, способных осложнить эпидемическую ситуацию. Однако уже сейчас очевидно, что профилактика этих осложнений должна быть основана прежде всего на разработке и широком применении мер, препятствующих реассортации вирусов гриппа, в процессе которой могут появляться варианты, передающиеся от человека к человеку.

Литература:

1. География природно-очаговых болезней человека в связи с задачами их профилактики – М. Медицина, 1969 – 310 с.
2. Жданов В.М. Вирусные болезни человека – М., 1976 – 370 с.
3. Львов Д.К. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. / Д.К. Львов, С.М. Клименко С.М., С.Я. Гайдамович М., Медицина, 1986 – 494 с.
4. Львов Д.К. Вирусы гриппа: события и прогнозы. / Д.К. Львов, А.Д. Забережный, Т.Н. Алипер // Природа – 2006 - №6 – С. 3-13
5. Олсуфьев Н.Г. Вопросы краевой, общей и экспериментальной паразитологии и медицинской зоологии. / Н.Г. Олсуфьев Т. VIII – М., 1953 – С. 49
6. Петришева Л.А. Итоги развития учения о природно-очаговости болезней человека и дальнейшие задачи. / Л.А. Петришева – М., Медицина, 1972. – 296 с.
7. Руководство по инфекционным болезням /под ред. В.И. Покровского, К.М. Лобана – М., Медицина, 1986 – 494 с.

8. Сомов Г.Л. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий. / Г.Л. Сомов, В.Ю. Литвин Новосибирск, 1998 – 136 с.
9. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. / В.Ю. Литвин, А.Л. Гинцбург, В.И. Пушкарева [и др.] М., 1998 – 212 с.
10. Manson's Tropical Diseases: Expert Consult / Gordon C. Cook, Alimuddin I. Zumla. N.Y.: Saunders Ltd.; 22nd ed. – 2008 - 1800 p.

РЕЗЮМЕ

УДК 614.445;616-022,32/39

Н.И. Голубятников, В.П. Сиденко.

К вопросу экологии природноочаговых болезней (концептуально-аналитические исследования)

Проведены научно-аналитические исследования по проблеме экологии природноочаговых болезней. Основываясь на современных данных молекулярной биологии, вирусологии, иммунологии и эпидемиологии, авторы полагают, что происхождение биогенетических межвидовых экологических связей основывается на сапронозной природе, в частности, вирусов гриппа. На преадаптивной стадии миграционного процесса может стимулироваться возникновение некоторых вариантов, к которым восприимчивы околоводные птицы, а также отдельные млекопитающие, в том числе и человек. Разработка мер, препятствующих реассортации ныне является основой профилактики этой вирусной инфекции в будущем.

Ключевые слова: природноочаговые болезни, вирус гриппа, эпидемический процесс.

РЕЗЮМЕ

УДК 614.445;616-022,32/39

М.І. Голубятников, В.П. Сиденко.

До питання екології природновогневищних хвороб (концептуально-аналітичні дослідження)

Проведено науково-аналітичні дослідження з проблеми екології природновогневищних хвороб. Грунтуючись на сучасних даних молекулярної біології, вірусології, імунології й епідеміології, автори вважають, що походження біогенетичних міжвидових екологічних зв'язків ґрунтується на сапронозній природі, зокрема, вірусів грипу. На передаптивній стадії міграційного процесу може стимулюватися виникнення деяких варіантів, до яких сприйнятливі навколоводні птахи, а також окремі ссавці, у тому числі й людина. Розробка заходів, що перешкоджають реасортації нині є основою профілактики цієї вірусної інфекції у майбутньому.

Ключові слова: природновогневищні хвороби, вірус грипу, епідемічний процес.

SUMMARY

UDC 614.445;616-022,32/39

M.I. Golubyatnikov, V.P. Sidenko.

To the issue of the ecology of environmental focal diseases (conceptual-analytical study)

There was conducted the scientific-analytical study on the problem of the ecology of environmental focal diseases. Substantiated on the modern data of molecular biology, virology, immunology and epidemiology, the authors suggests that the origin of biogenetic interspecies associations are based on the sapronotic nature of influenza virus, particularly. On the preadaptive stage of migration process there are stimulated the occurrence of the variants whereas the water birds and mammals, including humans, are susceptible. The development of the measures preventing reassortation is a base of the prevention of this viral infection in the future.

Key words: environmental focal diseases, influenza virus, epidemic processes.