

## ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МАЛОВИРУЛЕНТНОГО ШТАММА TOXOPLASMA GONDII И ЛИНЕЙНЫХ МЫШЕЙ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ

М. А. Савина

На протяжении года периодически исследовали микроскопически состояние инвазии цистами *Toxoplasma gondii* маловирулентного штамма головного мозга мышей трех чистых линий и беспородных, различающихся по чувствительности к этому возбудителю в хронический период инвазии. Выявлены резкие различия в степени и динамике инвазивности цистами токсоплазм мозга мышей этих линий и в исходе инвазии у них. Показано, что вследствие более длительного периода роста цист в мозгу наиболее чувствительной линии АКР размер цист у них статистически достоверно больше, чем у менее чувствительных СС57BR.

Известно, что токсоплазмозная инвазия распространена среди людей преимущественно в форме длительного носительства и в меньшей степени хронического заболевания. В связи с этим представляет интерес выяснение взаимоотношений паразита и макроорганизма при этих формах инвазии и роли чувствительности последнего в развитии и исходе инвазии. Мы поставили своей задачей попытаться выяснить эти вопросы на мышах различных чистых линий, зараженных эндозитами *T. gondii* маловирулентного штамма. Как мы ранее выяснили (Савина, 1975), мыши разных чистых линий проявляют широкий спектр чувствительности к токсоплазмам маловирулентного штамма и могут служить удобными моделями в изучении поставленного вопроса. В ряде работ, посвященных взаимоотношениям токсоплазм и их промежуточных хозяев с различной чувствительностью, рассматривается преимущественно острый период инвазии (Williams e. a., 1978; Araujo e. a., 1976, и др.).

Динамика инвазивности цистами токсоплазм головного мозга мышей различных чистых линий

Линии мышей	Средняя арифметическая числа цист в препарате мозга в различные сроки (в неделях) с момента заражения:							
	3	7	11	14	21	32	44	55
АКР	—	19.2±2.7	26.2±2.9	41.4±4.7	48.1±5.2	25.3±6.4	—	2.0±0.3
СС57BR	9.6±1.1	23.0±2.2	—	17.8±2.0	13.3±2.6	7.2±1.5	—	0.82±0.23
BALB/c	—	0.38±0.09	0.86±0.20	2.2±0.5	0.51±0.14	0.42±0.09	0.34±0.11	0.19±0.03
Беспородные	4.3±1.3	7.7±1.2	10.5±2.2	2.7±0.5	2.6±0.98	3.5±0.5	2.4±0.7	0.60±0.20

Примечание. Приведенные данные получены при просмотре 228 препаратов мозга от 63 беспородных мышей, 223 препаратов от 68 мышей линии СС57BR, 176 препаратов от 51 мыши линии АКР, 296 препаратов от 80 мышей линии BALB/c.

**Материал и метод.** Моделями хронической и латентной токсоплазмозной инвазий мы избрали линии мышей, контрастирующие по чувствительности к токсоплазмам (введенным в форме эндозитов) маловирулентного чешского штамма в этих стадиях инвазии, и линии, занимающие промежуточное положение: наиболее чувствительные мыши линии АКР, наиболее резистентные — BALB/c и промежуточные СС57BR и беспородные. Использовали животных весом 16—18 г. Заражение производили внутрибрюшинно по  $10^5$  эндозитов токсоплазм. Объектом исследования послужил головной мозг животных, поскольку именно в нем паразиты сохраняются особенно долго и у человека вызывают наиболее тяжелую патологию. Состояние животных и динамика инвазии их мозга прослежены от двух недель до одного года. До 14 недель животных (по 3—6 особей) забивали через 3—4 недели, а затем через более длительные интервалы. Из больших полушарий (кора и подкорковые области) мозга мышей готовили нативные препараты (по 3 мм<sup>3</sup> ткани в препарате) и под микроскопом подсчитывали в них количество цист и измеряли их диаметр окуляр-микрометром. Об активации инвазии судили по увеличению процента мелких цист, характерных для 3—5-недельной инвазии (Савина, 1981).

Всего исследовано 349 мышей, из них 120 беспородных, 229 линейных. Полученные результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты.** Выявлены различия в интенсивности и динамике инвазии мозга цистами по ходу инфекционного процесса и в исходе его у животных с различной чувствительностью к паразитам. Минимальный уровень зараженности мозга наблюдался у резистентных мышей линии BALB/c.

В период максимальной инвазии мозга зараженность его цистами токсоплазм у этих мышей оказалась более чем в 20 раз ниже по сравнению с этим показателем для наиболее чувствительной линии AKR (2.2 против 48.1 цист в препарате; см. таблицу и рис. 1). Промежуточное положение по степени инвазии мозга заняли мыши линии CC57BR и беспородные — максимальный уровень инвазии их мозга соответственно равнялся 23.0±2.2 и 10.5±2.2 цисты в препарате (различия всех цифр статистически достоверны,  $P=0.01$  и менее).

Следует подчеркнуть, что у мышей линии CC57BR, BALB/c и беспородных максимум зараженности мозга приходился на 7—14-ю недели с момента заражения. У наиболее чувствительной линии AKR наряду с максимальным уровнем зараженности мозга пик ее приходился на 21-ю неделю, и элиминация цист токсоплазм из мозга происходила значительно медленнее, чем у прочих.

Видимо, запаздыванием развития защитных реакций и более продолжительным периодом роста цист оп-

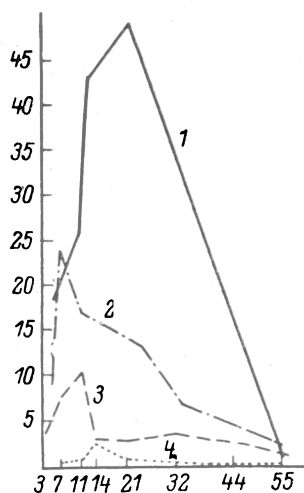


Рис. 1. Динамика инвазированности цистами токсоплазм головного мозга мышей различных чистых линий.

1 — AKR; 2 — CC57BR; 3 — беспородные; 4 — BALB/c. По оси абсцисс — время, в неделях; по оси ординат — количество цист в препарате.

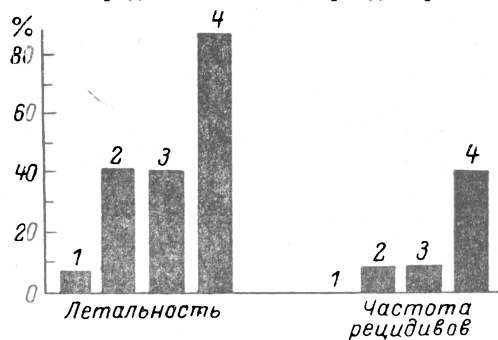


Рис. 2. Исход хронической токсоплазмозной инвазии у мышей различных чистых линий и беспородных.

1 — RALB/c; 2 — беспородные; 3 — CC57BR; 4 — AKR.

ределяется интересный, впервые обнаруженный нами факт статистически достоверного различия средних геометрических диаметра цист у мышей линии CC57BR и AKR. При измерении в период от 12 до 38 недель инвазии 1528 цист токсоплазм из мозга мышей линии AKR и 1225 от CC57BR обнаружено, что диаметр цист у первых равнялся 37.9 мкм, против 34.8 мкм у вторых при  $P < 0.01$ .

Исход инвазии ЦНС у исследованных животных через 1 год и более может быть двояким. У большей части выживших к этому сроку мышей, даже высокочувствительных к токсоплазмам мало вирулентного штамма, инфекция переходит в латентную, судя по снижению интенсивности заражения мозга. Так, через 55 недель с момента заражения в препаратах мозга мышей линии AKR насчитывалось  $2.0 \pm 0.3$  цисты, CC57BR —  $1.0 \pm 0.3$ , беспородных —  $0.6 \pm 0.2$ , BALB/c —  $0.19 \pm 0.03$ .

У меньшей части животных развиваются рецидивы и картина инвазии мозга (преобладание цист малых размеров) становится аналогичной таковой свежей 5-недельной инвазии. Частота рецидивов также определялась степенью чувствительности животных к паразитам: у беспородных мышей — 7.7 % особей, доживших до 1.5 лет, у CC57BR — 9.1 % и у AKR — 40.0 %. У резистентных мышей линии BALB/c рецидивы не выявлены (рис. 2). При активации инвазии через 55 недель уровень зараженности мозга мышей линии AKR оказался выше ( $61.7 \pm 12.3$ ), чем в период максимума через 21 неделю (см. таблицу).

Активация инвазии, отмеченная нами микроскопически в головном мозгу животных, видимо, вызывалась разрушением локализованных здесь цист и возобновлением цистобразования из части выживших паразитов, как это наблюдал Ухов (1966). Однако в одном случае мы установили активацию инвазии, начавшуюся во внутренних органах: появление

перитонеального экссудата и эндозоитов в нем через 14 мес. с момента заражения мыши. При этом уровень зараженности ее мозга цистами был очень низок: 1—2 цисты в препарате,

Активация инвазионного процесса в ЦНС мышей, выявляемая микроскопически, не всегда сочетается у них с клиническими проявлениями. С другой стороны, типичные неврологические проявления хронического токсоплазмоза (парез задних конечностей, неустойчивая походка, маятникообразные движения туловища и др.) мы наблюдали у мышей с незначительным уровнем зараженности мозга. Из 25 мышей с неврологическими проявлениями при длительности инвазии 3 мес. и более у 40 % уровень инвазии мозга был невысок (1—3 цисты в препарате), у остальных, напротив, очень высок (десятки цист в препарате). После 9 мес. с момента заражения из 45 наблюдаемых животных с неврологическими симптомами оказалось 12—26 %. Уровень заболеваемости среди мышей чувствительных линий был приблизительно одинаков. У резистентных мышей линии BALB/c неврологических симптомов не отмечали.

Анализ летальности мышей разных линий к 9 мес. инвазии показал, что этот показатель был минимальным у мышей BALB/c — 5.3 %, выше у CC57BR и беспородных — 40 % и максимален у АКР — 87 %.

Таким образом, одним из важных факторов, определяющих характер течения и исход хронической токсоплазмозной инвазии, является генетически обусловленная чувствительность организма к возбудителю.

**Обсуждение.** Как мы уже отмечали, у мышей линии АКР зарегистрировано наиболее длительное (до 21 недели) нарастание степени инвазированности цистами токсоплазмоза. Это, видимо, обусловлено более продолжительной, чем у прочих линий животных паразитемией. По нашим данным, при одинаковой заражающей дозе длительность и уровень паразитемии у беспородных мышей оказались больше, чем у мышей линии C57BL/10—H<sub>2</sub>. Более длительный, чем у других линий, период размножения инцистированных токсоплазм подтверждается находками наибольшего процента крупных цист, приводит к тому, что средняя геометрическая диаметра цист токсоплазм у мышей линии АКР выше, чем у мышей прочих линий. Очевидно, что такой параметр, как размер цист, казалось бы, определяемый свойствами паразита, зависит от взаимодействия с макроорганизмом — от его иммуногенных возможностей. Указанные факты, а также замедленная элиминация цист и большая частота рецидивов у мышей линии АКР приводят к более высокой «паразитарной нагрузке», а отсюда и к более высокой летальности. Противоположная картина наблюдается у мышей BALB/c, которых удобно использовать для поддержания маловирулентных штаммов токсоплазм. Следует отметить, что у небольшой части выживших мышей линии АКР степень инвазированности мозга через год после заражения становится сходной с таковой менее чувствительных животных, тогда как у другой части развиваются рецидивы, т. е. иммуногенные возможности животных одной и той же линии различаются. Обращает на себя внимание более высокий уровень инвазии цистами токсоплазм головного мозга мышей линии АКР при рецидивах через 1 год после заражения по сравнению с максимумом при первичном заражении. Этот факт согласуется с наблюдениями клиницистов о течении рецидивирующего хронического токсоплазмоза у человека с утяжелением симптомов. По-видимому, выявленный нами микроскопически процент животных с активацией инвазии занижен, так как ее можно выявить в случае, если она имела место не позже, чем за 5 недель до исследования. При 7-недельной инфекции состав цист не отличается от более поздней.

#### Л и т е р а т у р а

- С а в и н а М. А. Чувствительность линейных мышей к токсоплазмам вирулентного и маловирулентного штаммов по данным паразитологического исследования. — Паразитология, 1975, т. 9, вып. 5, с. 443—448.
- С а в и н а М. А. К механизму персистенции *Toxoplasma gondii* маловирулентного штамма в организме хозяина. — Паразитология, 1981, т. 15, вып. 5, с. 430—436.
- У х о в Ю. И. Экспериментально-морфологический анализ токсоплазмозного инфекционного процесса. — Автореф. канд. дис. Рязань, 1966. 16 с.
- A r a u j o F. G., W i l l i a m s D. M., G r u m e t F. C., R e m i n g t o n J. S. Strain-dependent differences in murine susceptibility to *Toxoplasma*. — *Infection and Immunity*, 1976, vol. 13, N 5, p. 1528—1530.
- W i l l i a m s D. M., G r u m e t F. C., R e m i n g t o n J. S. Genetic control of murine resistance to *Toxoplasma gondii*. — *Infection and Immunity*, 1978, vol. 19, N 2, p. 416—420.

НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи  
АМН СССР, Москва

Поступила 14 XII 1984  
после доработки 4 III 1985

RELATIONSHIP BETWEEN TOXOPLASMA GONDII  
OF LAW VIRULENT STRAIN AND LINEAR MICE IN  
DIFFERENT PERIODS OF OBSERVATION

M. A. Savina

S U M M A R Y

Distinct differences in the intensity and dynamics of the infection with cysts of toxoplasms of law virulent (Czech) strain of brain of mice of three different pure lines and strainless ones differing in the sensitivity to the agent during a chronic period of infection have been noted. In sensitive mice of AKR line the period of formation and growth of cysts as well as the period of their elimination from the brain is longer than in less sensitive ones. In this connection cysts in the brain of these mice turned out to be larger than in the brain of less sensitive mice of CC57BR line. Activation of the infection in the brain, revealed microscopically, is observed most commonly in mice of AKR line (40 %), more seldom in CC57BR (9.1 %) and strainless ones (7.7 %) and is not observed at all in resistant BALB/c. Lethality of these mice was by 9 months of infection 87, 40, 41 and 5.3 %, respectively. 1—1.5 year after the infection in animals without relapses the infection level of brain was equally low.

---