

УДК 576.893.161.13 : 599.32

© 1994

**СИСТЕМА «ХОЗЯИН—УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫЕ ПРОСТЕЙШИЕ».
ДИССЕМИНАЦИЯ ИНФЕКЦИИ *LEISHMANIA INFANTUM*
У ЕСТЕСТВЕННО ВОСПРИИМЧИВЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ,
ПОДВЕРГНУТЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ**

Ф. П. Коваленко, А. Я. Лысенко, М. В. Лавдовская

Инфекция *Leishmania infantum* у естественно восприимчивых лабораторных животных (золотистых хомячков, многососковых и хлопковых крыс), подвергнутых иммуносупрессии с помощью подкожных инъекций кортикостероида пролонгированного действия трикорта-40, протекает в форме диссеминированного висцерального лейшманиоза с локализацией паразитов не только в органах-мишенях (селезенка, печень, костный мозг), но также в органах атипичной локализации (яички, почки, легкие). Иммуносупрессия с помощью кортикостероидов короткого действия (гидрокортизон, метипред) приводила к ограниченной диссеминации паразитов (только в легкие).

Исследования по моделированию висцерального лейшманиоза проводятся с начала нынешнего столетия. Восприимчивыми к *Leishmania donovani* оказались золотистые (*Mesocricetus auratus*), крысopodobные китайские хомячки (*Cricetus griseus*), мыши (*Mus musculus*) и многососковые крысы (*Mastomys natalensis*); к *L. infantum* — золотистые и китайские хомячки, мыши, хлопковые (*Sigmodon hispidus*) и белохвостые крысы (*Myodomys albicaudatus*), песчанки (*Gerbillus pygargus*) и шиншиллы (*Chinchilla laniger*) (Bray, 1987; Fulton e. a., 1950; Fulton, Niven, 1951). Течение экспериментального висцерального лейшманиоза у животных каждого из этих видов имеет свои специфические особенности. Так, у золотистых хомячков инфекция протекает злокачественно (с развитием кахексии) и заканчивается гибелью животных через 2—4 мес. после заражения (Шуйкина, Горбунова, 1987). У белохвостых, хлопковых и многососковых крыс это заболевание даже при высокой интенсивности инфекции отличается длительностью течения (до 6—12 мес.) и отсутствием тенденции к самокупированию (Fulton e. a., 1950; Fulton, Niven, 1951; Nolan, Farrell, 1987).

Выраженность и распространенность лейшманийной инфекции обусловлены также видовыми и штаммовыми различиями возбудителей (Schur e. a., 1973). Это показали эксперименты по воспроизведению кожного и висцерального лейшманиозов у сирийских хомячков путем внутриселезеночной инокуляции промастигот нескольких видов возбудителей кожного (*L. tropica*, *L. braziliensis* и др.) и двух видов возбудителей висцерального (*L. infantum* и *L. donovani*) лейшманиозов. Было установлено, что при таком пути введения промастигот возбудителей висцерального лейшманиоза отличает от возбудителей кожного лейшманиоза меньшая тканевая политропность и отсутствие тенденции к диссеминации в «далеко расположенные органы». В случае заражения висцеральным лейшманиозом локализация амастигот имеет выраженную органную специфичность (селезенка, печень, костный мозг). Только в «органах, фильтрующих кровь» амастиготы лейшманий

обнаруживаются с четким постоянством; в других внутренних органах паразиты микроскопически не выявляются и только иногда обнаруживаются с помощью культуральных методов исследования. Редкость диссеминации паразитов в органы атопической локализации лейшманий у восприимчивых экспериментальных животных, по-видимому, обусловлена относительно высоким уровнем естественной резистентности хозяев.

Воздействовать на течение экспериментального лейшманиоза многие авторы пытались с помощью различных методов иммуносупрессии. При экспериментальном кожном лейшманиозе применение иммуносупрессантов приводило к прогрессивному течению инфекции и гибели животных вследствие метастазирования и генерализации патологического процесса (Belehr e. a., 1976; Вгусесон e. a., 1972; Ноттмел e. a., 1975). При висцеральном лейшманиозе медикаментозная иммуносупрессия использовалась для выяснения роли клеточного и гуморального звеньев иммунной системы в поддержании относительной резистентности лабораторных животных к лейшманийной инфекции, при этом воспроизводимой модели диссеминированного висцерального лейшманиоза никому получить не удалось (Негман, Farell, 1974).

В последнее время появился ряд сообщений (Badaro e. a., 1986; Clauvel e. a., 1986) о случаях реактивации первичного латентного висцерального лейшманиоза с развитием генерализованного процесса у взрослых людей. Такое течение инфекции имело место у лиц с предполагаемой или доказанной дисфункцией иммунитета, и это позволяет с известными оговорками относить висцеральный лейшманиоз у взрослых людей к оппортунистическим инфекциям (Badaro e. a., 1986; Clauvel e. a., 1986).

Наша работа посвящена изучению влияния медикаментозной иммуносупрессии на реактивацию и диссеминацию инфекции *L. infantum*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Амастиготами *Leishmania infantum* штамма МНОМ/SU/87/IOL-3 (Лесникова и др., 1990) заражали 212 лабораторных животных: 53 многососковые крысы массой тела 23—44 г, 20 хлопковых крыс массой тела 78—157 г и 139 золотистых хомяков массой тела 32—119 г по ранее описанной методике (Лысенко и др., 1994).

Для медикаментозной иммуносупрессии применяли кортикостероиды короткого (гидрокортизон, метипред) и пролонгированного действия (трикорт-40), которые вводили животным подкожно с момента их заражения лейшманиями.

О динамике инфекции судили по численности паразитов в органах специфической и атопической локализации. Интенсивность инфекции оценивали по мазкам-отпечаткам органов от подопытных животных, вскрытых в разные сроки после заражения. Мазки-отпечатки селезенки, печени, костного мозга, легких, почек и яичек окрашивали по Романовскому—Гимза и исследовали с помощью иммерсионной микроскопии. Интенсивность лейшманийной инфекции определяли в баллах по аналогии с принятой градацией количества амастигот в мазках-отпечатках селезенки (ВОЗ, 1988): обнаружение более 100, 11—100, 1—10 паразитов в поле зрения и единичных паразитов в 10, 100 и 1000 полях зрения соответствовало степеням +6, +5, +4, +3, +2 и +1.

Основные параметры и результаты опытов по изучению влияния медикаментозной иммуносупрессии на течение висцерального лейшманиоза у восприимчивых к инфекции лабораторных животных *

Main options and results of tests for the study of the impact of medicamentous immunosuppression on the course of visceral leishmaniasis in laboratory animals being susceptible to the infection

Вид животных	Число животных	Средняя масса тела (г)	Параметры иммуносупрессии				Максимальный срок вскрытия животных после заражения (дни)	Интенсивность поражения лейшманиями органов животных (баллы)							
			иммуносупрессант	режим применения иммуносупрессанта		средняя доза препарата (мг/кг)		селезенка	печень	костный мозг	легкие	почки	яички		
				число инъекций	суточная									курсовая	
Золотистый хомяк	43	46.4					82	5	4—5	5					
	15	52.5	ГК	1	59.2	59.2	98	5—6	4—5	5	2—3				
	62	78.6	ГК	3	95.6	295.6	79	5—6	4—5	5	3—4				
	5	94.8	МП	1	126.5	126.5	112	5—6	4—5	3—5	3				
	5	78.8	T-40	1	3.8	3.8	120	5—6	4—5	5	4—5	1—2	1—2		
	9	85.2	T-40	2	6.8	17.6	101	5—6	4—5	5—6	4—5	2	2		
Хлопковая крыса	12	44.5					270	5	4—5	5					
Многососковая крыса	8	98.8	МП	1	91.1	91.1	254	5—6	4—5	5	3—4				
	8	43.8					183	4—5	3—4	3—4					
	5	38.4	МП	1	156.2	156.2	172	4—5	3—4	3—4	3—4				
	40	40.2	T-40	1	9.5	9.5	197	4—6	4—5	4—5	4—5	1—2	1—2		

Примечание. Животным вводили внутривенно по 10^6 — $2 \cdot 10^6$ амастигот *L. infantum* от экспериментально зараженных золотистых хомяков-доноров; ГК — гидрокортизон, МП — метипред, T-40 — трикорт-40.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения влияния медикаментозной иммуносупрессии на течение экспериментального висцерального лейшманиоза у золотистых хомячков, хлопковых и многососковых крыс было проведено 8 опытов на 149 животных. В трех контрольных опытах 63 зараженных животных не подвергали медикаментозной иммуносупрессии. Основные параметры и результаты опытов приведены в таблице.

Во всех 8 опытах у иммуносупрессированных лабораторных животных трех видов интенсивность лейшманийной инфекции в органах-мишенях была несколько выше по сравнению с таковой у контрольных животных, не подвергавшихся иммуносупрессии. Так, максимальная интенсивность поражения лейшманиями селезенки у иммуносупрессированных животных соответствовала степени +6, в то время как у контрольных животных она не превышала степени +5. Диссеминацию лейшманийной инфекции удалось получить только у иммуносупрессированных животных; при этом у всех лабораторных животных, получавших гидрокортизон или метипред, амастиготы лейшманий выявлялись только в легких, тогда как у животных, получавших трикорт-40, также в почках и яичках. Использование иммуносупрессантов не влияло на продолжительность выживания животных после заражения лейшманиями. Золотистые хомячки, получавшие иммуносупрессанты, погибали от лейшманийной инфекции в сроки от 79 до 120 дней после заражения, а продолжительность жизни контрольных животных того же вида не превышала 82 дней после заражения. У хлопковых и многососковых крыс с замедленным течением лейшманийной инфекции продолжительность жизни после иммуносупрессии составила 172—254 дня, а без нее — 183—270 дней после заражения.

ВЫВОДЫ

1. У восприимчивых к заражению *L. infantum* золотистых хомячков, хлопковых и многососковых крыс после обработки кортикостероидами короткого (гидрокортизон, метипред) и пролонгированного действия (трикорт-40) удается надежно воспроизвести диссеминированную лейшманийную инфекцию. В отсутствие иммуносупрессии лейшмании обнаруживаются только в органах-мишенях.

2. Гидрокортизон и метипред способствуют умеренной диссеминации паразитов только в легкие; при применении трикорта-40 этот процесс захватывает также почки и яички хозяина.

3. Продолжительность выживания лабораторных животных с экспериментально вызванной диссеминированной лейшманийной инфекцией существенно не отличается от таковой у контрольных животных.

Список литературы

- Лесникова Е. В., Сабитов Е. А., Стрелкова М. В. и др. // Мед. паразитол. 1990. Т. 6. С. 6—9.
- Лысенко А. Я., Лавдовская М. В., Коваленко Ф. П. и др. Система «хозяин—условно-патогенные простейшие» // Паразитология. 1994. Т. 28, вып. 3.
- Серия технических докладов ВОЗ. Женева, 1988. № 701.
- Шуйкина Э. Е., Горбунова Л. А. // Паразитология. 1987. Т. 21, вып. 5. С. 637—642.
- Badago R. e. a. // Lancet. 1986. Vol. 2. P. 647—649.
- Belehn A., Powlter L. W., Turk J. L. // Clin. Exper. Immunol. 1976. Vol. 24. P. 125—132.
- Braу R. S. Experimental Leishmaniasis of mammals // The Leishmaniasis in Biology and Medicine. Ed. Peters W., Killick-Kendrick R. 1987. P. 551—581.
- Brucoso A. D. e. a. // Clin. Exper. Immunol. 1972. Vol. 10. P. 305.
- Clauvet J. P. e. a. // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1986. Vol. 80, N 6. P. 1010—1011.

- Fulton J. D., Joyner L. P., Chandler R. L. // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1950. Vol. 44, N 1. P. 105—112.
- Fulton J. D., Niven J. S. F. // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1951. Vol. 44, N 6. P. 717—728.
- Herman R., Farrell J. P. // J. Protozoology. 1974. Vol. 24, N 3. P. 429—437.
- Hommel M., Peters W., Chance M. L. // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1975. Vol. 69, N 1. P. 9—10.
- Nolan T. J., Farrell J. P. // Amer. Journ. Med. Hyg. 1987. Vol. 36, N 2. P. 264—269.
- Schnur L. e. a. // Exper. Parasitol. 1973. Vol. 34, N 3. P. 432—447.

ИМПИТМ им. Е. И. Марциновского
Москва;
Российская медицинская академия
последипломного образования МЗ РФ

Поступила 10.06.1993

THE SYSTEM «HOST—CONDITIONALLY PATHOGENOUS PROTOZOAN». DISSEMINATION OF LEISHMANIA INFANTUM IN NATURALLY SUSCEPTIBLE LABORATORY ANIMALS BEING SUBJECTED TO MEDICAMENTAL IMMUNOSUPPRESSION

F. P. Kovalenko, A. Ya. Lysenko, M. V. Lavdovskaya

Key words: *Leishmania infantum*, system host—parasite, dissemination of infection, immunosuppression.

S U M M A R Y

The possibility to awake the disseminated infection of *Leishmania infantum* in golden hamsters *Mesocricetus auratus*, hispid cotton rats *Sigmodon hispidus*, soft furred rats *Mastomys natalensis* by means of different immunodepressants has been examined. On the background of the immunosuppression caused by corticosteroids of short time activity (metipred, hydrocortison) leishmaniae were revealed both in the target organs (spleen, liver, marrow) and in lungs, in cases of using the corticosteroid of prolonged activity (tricort-40) leishmaniae were observed also in lungs, kidneys, testis.