

**УДК 001.201**

*Нагаева О.А.*

*Студент*

*4 курс, факультет фундаментальной медицины*

*Московский государственный университет им. М.В.  
Ломоносова*

*Россия, г. Москва*

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА И РЕГУЛЯЦИЯ  
ИМУННОГО ОТВЕТА. РОЛЬ ПАРАЗИТОВ В РАЗВИТИИ  
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.**

*Аннотация:*

*В статье рассматриваются данные о роли паразитарных заболеваний в развитии аутоиммунных заболеваний. Приведён обзор результатов исследований о влиянии гельминтов на иммунный ответ и течение аутоиммунных заболеваний. Обсуждается роль некоторых паразитов в снижении заболеваемости аутоиммунными заболеваниями в животных моделях.*

*Ключевые слова: паразитарные заболевания, гигиеническая гипотеза, аутоиммунные заболевания, гельминты.*

*Nagaeva O. A.*

*Student*

*Faculty of Fundamental Medicine, M. V. Lomonosov*

*Moscow State University*

*Russia, Moscow*

**THE HYGIENE HYPOTHESIS AND THE REGULATION  
OF THE IMMUNE RESPONSE. THE ROLE OF PARASITES  
IN THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES.**

*Abstract:*

*The article those findings regarding the data on the role of parasitic diseases in the development of autoimmune diseases. An overview of the research findings on the effect of helminths on the immune response and the course of autoimmune diseases.*

*Discusses the role of some parasites in reducing the incidence of autoimmune diseases in animal models.*

*Key words: parasitic diseases, hygiene hypothesis, autoimmune diseases, helminths.*

**Введение**

За последнее столетие уровень паразитарных заболеваний был значительно снижен в развитых странах, в то время как в странах " третьего " мира эта проблема остаётся актуальной. Однако эпидемиологические данные за тот же промежуток времени указывают на корреляцию между заражениями паразитами-гельминтами и распространённостью аутоиммунных заболеваний в мире. Также в эпидемиологии паразитарных заболеваний давно дискутируется вопрос: каким

образом большинство лиц популяции, проживающих в районе эндемичном по одному или нескольким паразитарным заболеваниям, могут быть инфицированы, но при этом лишь небольшая часть данной популяции будет иметь клинические проявления болезни и только у немногих заражение может стать угрозой для жизни? Наблюдаемые явления объясняет правило Фаренгольца, согласно которому приспособление паразита и хозяина происходит в определённой степени синхронно, поддерживая симбиотические взаимоотношения в системе паразит-хозяин. Следовательно, некоторые паразиты могут проявлять себя как полезные комменсалы.

### **Гельминты и аллергия**

Известно, что гельминты стимулируют развитие иммунного ответа Th2-типа. Паразитарный гельминтоз способен активировать регуляторные Т (Т-reg) клетки в кишечнике. Затем Т-reg клетки отправляются в легкие, где они ослабляют иммунный ответ на ингаляционные аллергены. Исследование 520 детей в Габоне показало, что дети, больные кишечным шистосомозом, на 70% меньше подвержены аллергическим реакциям на антигены клещей домашней пыли.

Данные, подтверждающие роль регуляторных Т-reg клеток в глистных инвазиях, были получены в 2005 году при тестировании животных, зараженных *Heligmosomoides polygugus*, на аллергическую реактивность дыхательных путей.

В результате исследования было установлено, что никаких изменений дыхательных путей или клеточного состава

бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) и секреции цитокинов у инфицированных мышей, как таковой, не произошло. У мышей, зараженных кишечным гельминтом *H. polygyrus*, значительно уменьшилось воспаление дыхательных путей и выработка цитокина Th2 в ответ на вдыхаемые аллергены, по сравнению с неинфицированными мышами.

Данные исследования открывают возможность создания эффективных противоаллергических препаратов на основе молекул, выделенных из паразита.

### **Trichuris suis ova (TSO) терапия при лечении болезни Крона**

Язвенный колит Крона наиболее распространен в промышленно развитых западных странах. В развивающихся странах, где часты гельминты, язвенный колит Крона редко встречается, так как люди с гельминтами имеют измененный иммунологический ответ на антигены. В животных моделях, гельминты предотвращают или улучшают активный язвенный колит путем индукции иммуномодулирующих и регуляторных Т-клеток. Группа ученых университета Айовы определяла эффективность и безопасность применения гельминта *Trichuris suis* в терапии язвенного колита.

Было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняло участие 54 человека с болезнью Крона. Пациентам случайным образом было назначено получение плацебо или TSO-терапия. Пациенты

каждые две недели перорально получали 2500 *Trichuris suis ova* или плацебо, в течение двенадцати недель.

После двенадцати недель терапии улучшение произошло у 13 из 30 пациентов (43,3%) с лечением TSO по сравнению с 4 из 24 пациентов (16,7%), получивших плацебо. TSO-терапия не вызвала побочных эффектов (Summers etc; 2005).

Из полученных данных следует, что TSO-терапия может быть простой альтернативой лечения при активном язвенном колите или может быть использована в сочетании с другими лекарственными препаратами. Выводы основаны на небольшом количестве людей, но авторы полагают, что результаты заслуживают дальнейшего исследования.

### **Терапевтический потенциал гельминтов в модели хронической астмы**

Астма - аутоиммунное, хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов. Было высказано предположение, что глистные инвазии могут защищать человека от развития астмы и в соответствии с этим, в экспериментальной модели на мышах было доказано, что ES-62 (экскреторно-секреторный продукт-62) иммуномодулятор, секретлируемый паразитическим червем *Acanthocheilonema viteae*, может предотвратить необратимую обструкцию бронхов, связанную с хронической астмой. Кроме того, два химических аналога ES-62, 11A и 12B способны имитировать его лечебное действие при восстановлении уровня

регуляторных лимфоцитов и подавлении ответов нейтрофилов и тучных клеток. Таким образом, эти исследования представляют собой платформу для разработки препаратов на основе ES-62, с соединениями 11A и 12B, а также представляет первый шаг в разработке нового класса препаратов для борьбы с неразрешимыми заболеваниями хронической астмы.

### **Рассеянный склероз и паразиты**

Рассеянный склероз – заболевание, при котором клетки иммунной системы постепенно разрушают миелиновую оболочку нервных волокон. Для того чтобы оценить безопасность и эффективность метода лечения TSO для стадии ремиссии рассеянного склероза было проведено исследование. Десять пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза с длительностью заболевания 9 лет, каждые две недели перорально получали 2500 яиц от *Trichuris suis* в течение двенадцати недель. Четыре пациента не получили никаких изменений болезни, в результате терапии. У двух пациентов было выявлено ухудшение состояния во время лечения. Экспрессия цитокинов и транскрипционных факторов не изменилась.

В небольшой группе рецидивирующих больных рассеянным склерозом, TSO пероральная терапия была хорошо перенесена, но без явного положительного эффекта. Однако данная тема активно исследуется.

### **Паразиты защищают от сахарного диабета**

Было показано, что двухнедельное лечение не ожиревших диабетических мышей средой, в которой поддерживались взрослые паразиты *Fasciola hepatica* (именуемые экскреторно-секреторными продуктами, FhES), препятствовало развитию сахарного диабета 1 типа. Изучаемые животные оставались нормогликемическими в течение 30 недель (экспериментальная конечная точка; 24 недели после лечения FhES). Другие также показали, что FhES предотвращает развитие болезни в условиях хронического экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ), мышиную модель рассеянного склероза. При фракционировании FhES с помощью гель-фильтрации были определены две обильные секреторные молекулы, FhHDM-1 и FhCL-1. Были протестированы синтетические 68-аминокислоты формы FhHDM-1 и функционально активные рекомбинантные формы FhCL1, за их способность к восстановлению защитного эффекта полного FhES и профилактики аутоиммунного заболевания у мышей с моделью диабета 1-го типа. Из полученных в результате эксперимента данных следует, что FhHDM-1 предотвращает развитие сахарного диабета 1 типа.

### **Защита мозга хозяина от воспаления**

Исследование, в университете Дьюка, крыс (зараженных ленточными червями) доказало, что ленточные черви могут защитить мозг младенцев крысы от долгосрочных проблем обучения и памяти, вызванных бактериальными инфекциями у новорожденных. Крысята с ленточными червями избежали

воспаления мозга, которым страдают не зараженные паразитом крысы, после воздействия иммунных триггеров в зрелом возрасте. Более того, положительное влияние проявилось ранее, еще в утробе матери. Беременные матери-крысы с ленточными червями передавали аналогичную защиту своему потомству. Выводы могут указывать на новые способы лечения или предотвращения хронического воспаления головного мозга, связанного с когнитивными расстройствами, такими как болезнь Альцгеймера, аутизм и депрессия. Исследователи провели первый набор экспериментов по сравнению безвредных для червей лабораторных крыс с крысами, которые были выращены на ферме, где они подвергались воздействию червей. Когда они заразили крыс бактериями, они обнаружили, что выращенные на ферме крысы избегали вредного перепроизводства цитокиновых белков, связанных с когнитивным спадом в дальнейшей жизнедеятельности. Далее исследователи изучили две группы крыс в лаборатории. Одна группа состояла из типичных лабораторных крыс, не подвергавшихся заражению. Другая группа была идентична в рационе питания, жилья, учения и генетики первому, только они, и их предки были сознательно заражены ленточными червями. Обе группы были заражены кишечной палочкой, когда крысы были новорожденными. Как только крысы достигли зрелости, им дали вторую инъекцию, на этот раз с веществом из клеточных стенок бактерий, чтобы привести иммунную систему в действие. Исследователи затем следили за изменениями в мозгах крыс и их поведении, чтобы увидеть, как они отреагировали на первое и второе

воздействие. Незараженные крысы ответили на второй иммунный вызов той же преувеличенной иммунной реакцией, что и в предыдущих исследованиях. Однако крысы с ленточными червями, а также крысы без ленточных червей, которые родились у зараженных червями родителей, реагировали особенно. Иммунные клетки в их мозге смогли реагировать на второе воздействие, не вызывая синтеза воспалительных цитокинов. У них также в течение жизни отсутствуют проблемы с памятью и обучаемостью, в отличие от незараженных паразитом аналогов. В целом, эти данные предполагают потенциальные механизмы, посредством которых ленточный червь способен оказывать терапевтический эффект в лечении нейровоспалительных и когнитивных расстройств.

### **Хроническая инвазия *Opisthorchis felinus* ослабляет атеросклероз**

Была предложена гипотеза о том, что хроническая глистная инвазия может значительно улучшить состояние больных при атеросклеротических заболеваниях. В ряде судебно-медицинских вскрытий образцов, собранных в Ханты-Мансийске (регион в России эндемичный для *O. felinus*), была изучена связь между хронической инвазией *Opisthorchis felinus* инфекцией с атеросклерозом аорты и общим содержанием холестерина в сыворотке крови. Инфицированные люди имели более низкий общий уровень холестерина в крови, чем неинфицированные. Средний процент поверхности аорты, покрытой жировыми прожилками,

фиброзными бляшками и осложненными поражениями отрицательно соотносится с наличием червей в инфицированных субъектах.

Люди с хронической инвазией паразита, в основном, не страдали атеросклерозом. Из полученных статистических данных можно сделать вывод, что хроническая инвазия *opisthorchis felinus* связана со снижением в сыворотке крови общего холестерина и значительным ослаблением атеросклероза.

### **Заключение**

Хотя механизмы развития аутоиммунных заболеваний не полностью понятны, существует согласие в том, что большая часть аутоиммунных болезней вызывается неадекватным иммунным ответом на безобидные антигены, вызываемый иммунной подсистемой, известной как иммунный ответ ТН1. Внеклеточные антигены в первую очередь вызывают ответ типа ТН2, как это бывает при аллергиях, тогда как внутриклеточные антигены запускают ответ ТН1. Соотношение между двумя этими типами иммунных ответов является основным вопросом гипотезы гигиены, которая предполагает, что существует регуляторное действие между обоими типами ответов. Однако наблюдение того, что и аллергии, и аутоиммунные реакции растут сходным образом в развитых странах, подрывая гигиеническую гипотезу.

Уточнением гипотезы, устраняющим это видимое противоречие, является «гипотеза старых друзей». Она

дополняет гигиеническую гипотезу предположением, что Т-регуляторные клетки могут стать полностью эффективными, только если они стимулируются воздействием микроорганизмов и паразитов с низким уровнем патогенности, и которые сосуществовали с человеком с момента его появления в процессе эволюции. Эта теория получила в последнее время значительное доверие после исследований, показавших значение инфекций и организмов, в частности гельминтов, на гены, ответственные за производство различных цитокинов. Некоторые из них участвуют в регуляции воспалений, в том числе и ассоциированных с развитием болезни Крона.

Результаты этих исследований послужили основанием для попытки использования различных стадий развития гельминтов для лечения аутоиммунных заболеваний (гельминтотерапия). А также на основе отдельных молекул, полученных из паразитов, возможно создание лекарственных препаратов для подавления аллергических, воспалительных и аутоиммунных реакций организма. В основе этого парадоксального использования гельминтов лежит способность паразитов модулировать иммунный ответ хозяина.

### **Использованные источники:**

1. Чебышев Н.В.; Некоторые аспекты генетической устойчивости организма хозяина к паразитарным инвазиям // Медицинская паразитология. - 2012. -С. 11.
2. Чебышев Н.В.; Парадоксальное воздействие паразита на организм хозяина // Медицинская паразитология. - 2012. - С.17.
3. Coltherd J.C., Rodgers D.T., Lawrie R.E.; The parasitic worm-derived immunomodulator, ES-62 and its drug-like small molecule analogues exhibit therapeutic potential in a model of chronic asthma // International Journal for Parasitology. - 2015. Vol. 45, №4. - P. 203-207.
4. Lund M.E., Judith Greer, Aakanksha Dixit, Raquel Alvarado, McCauley-Winter P., Joyce To, Akane Tanaka, Hutchinson A.T., Robinson M.W., Simpson A.M., O'Brien B.A., Dalton J.P., Donnelly S.; A parasite-derived 68-mer peptide ameliorates autoimmune disease in murine models of Type 1 diabetes and multiple sclerosis // Scientific Reports. - 2016. –Vol. 6. – P. 37789.
5. Magen E., Bychkov V., Ginovker A., Kashuba E.; Chronic *Opisthorchis felinus* infection attenuates atherosclerosis – An autopsy study // International Journal for Parasitology. - 2013. - Vol. 43, № 10. - P. 819-824.
6. Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F. Jr., Thompson R.A., Weinstock J.V.; *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a

- randomized controlled trial // *Gastroenterology*. - 2005. - Vol. 128, №4. - P. 825-832.
7. Voldsgaard A., Bager P., Garde E., Akeson P., Leffers A.M., Madsen C.G., Kapel C., Roepstorff A., Thamsborg S.M., Melbye M., Siebner H., Sondergaard H.B., Sellebjerg F., Sorensen P.S.; Trichuris suis ova therapy in relapsing multiple sclerosis is safe but without signals of beneficial effect // *Multiple sclerosis*. - 2015. - Vol. 21, №13. - P. 1723-1729.
  8. Williamson L.L., McKenney E.A., Holzknecht Z.E., Belliveau C., Rawls J.F., Poulton S, Parker W., Bilbo S.D.; Got worms? Perinatal exposure to helminths prevents persistent immune sensitization and cognitive dysfunction induced by early-life infection // *Brain, Behavior and Immunity*. - 2016. - Vol. 51. - P. 14-28.
  9. Wilson M.S., Taylor M.D., Adam Balic, Constance A.M. Finney, Lamb J.R., Maizels R.M.; Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells // *The Journal of Experimental Medicine*. - 2005. - Vol. 202, №9. - P. 1199.