



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации



XIV МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Современный взгляд на паразитологию: теория и практика, традиции и тенденции развития науки» (г. Кемерово)

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕЛЬМИНТОВ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ СЕПСИСА

Выполнили:

Гоманова Лилия Ильинична
Сытая Юлия Сергеевна

Студентки 5 курса 8 группы Института общественного
здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана

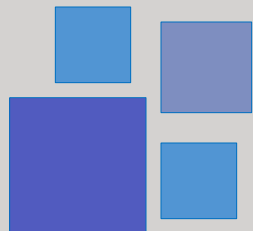
Каншина Нина Николаевна

к.м.н., доцент кафедры Инфекционных болезней
Института клинической медицины им. Н.В.
Склифосовского

Научный руководитель:

Каншина Нина Николаевна

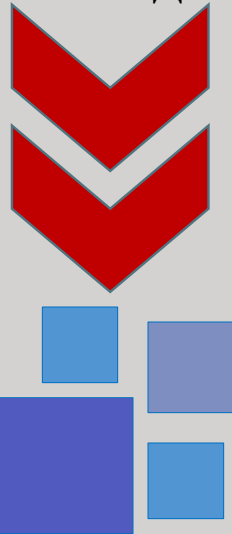
27.01.2021



Гельминты способны приводить к задержке роста, потере веса, анемии, в редких случаях – развитию онкологических заболеваний.

Однако появляется все больше доказательств того, что **гельминты обладают иммуномодулирующим эффектом**, приводящим к снижению развития многих инфекционных и неинфекционных заболеваний.

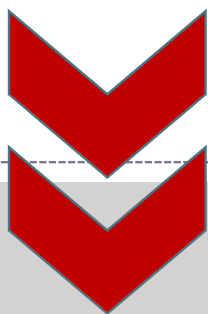
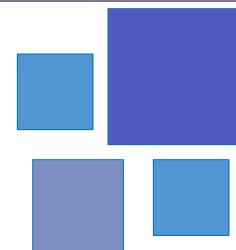
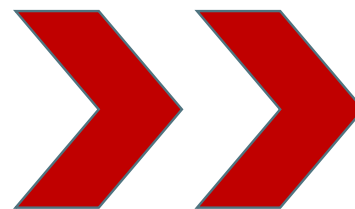
Особый интерес представляют возможности использования гельминтов в качестве потенциальной диагностики и лечения **сепсиса – заболевания, ежегодно приводящего к 6 млн. смертей в мире.**



Цель исследования: изучить влияние гельминтов на развитие инфекционных и неинфекционных заболеваний; определить современные методы диагностики и лечения сепсиса на основе применения гельминтов.



По данным ВОЗ более 1,5 млрд. людей в мире заражены как минимум одним видом гельминтов, которые передаются через почву.



БОЛЬШИНСТВО СЛУЧАЕВ

- Страны Азии
- Страны Латинской Америки
- Страны Африки



Аскаридоз – у 771,7-891,6 млн. человек

Трихориоз – у 429,6-508,0 млн. человек

Анкилостомоз – у 406,3-480,2 млн. человек

ЕЖЕГОДНО В МИРЕ



Возбудителями большинства гельминтозов являются круглые черви:

- аскариды (*Ascaris lumbricoides*)
- угрицы (*Strongyloides stercoralis*)
- власоглавы (*Trichuris trichiura*)
- анкилостомы (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*)

Гельминты и их роль в диагностике и лечении сепсиса

Clinical Review & Education

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH



СЕПСИС – дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию.



Ежегодная мировая заболеваемость сепсисом – более 30 млн человек.

Факторы, осложняющие течение сепсиса

Возраст 60+

Хронические болезни

Онкологическая патология
Иммунодефицитные состояния



Reinhart K., Daniels R., Kisson N., Machado F.R., Schachter R.D., Finfer S.N. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution // Engl J Med. 2017. Vol. 377. N 5. P. 414-417.

Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315. N 8. P. 801-810.

Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., Hartog C.S., Tsaganos T., Schlattmann P., Angus D.C., Reinhart K., International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations // Am J Respir Crit Care Med. 2016. Vol. 193. N 3. P. 259-72.

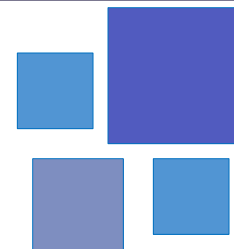
Гельминты и их роль в диагностике и лечении сепсиса

Clinical Review & Education

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH



РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

СВОЕВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Прокальцитонин
С-реактивный белок
Воспалительные цитокины
Вещества клеточных повреждений
Молекулярно-генетический метод

Длительный срок выполнения

Бактериологический метод

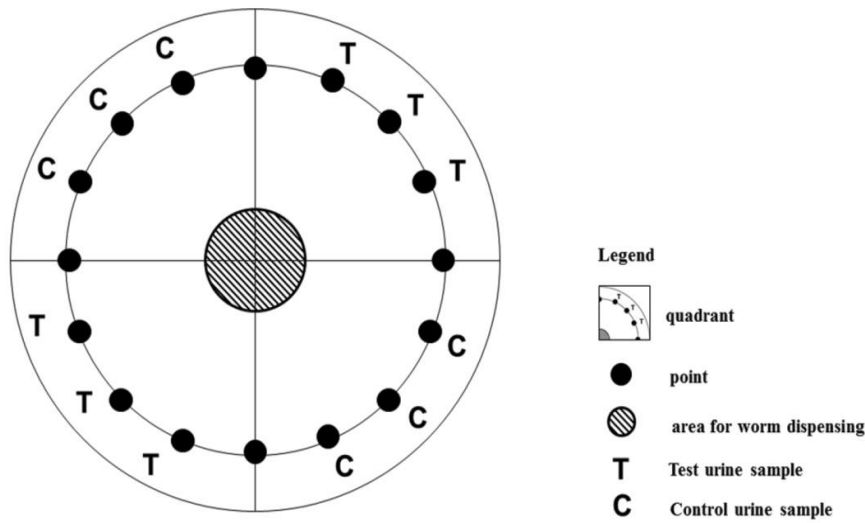
Низкая чувствительность и специфичность

Серологическое исследование

Биохимическое исследование

Гельминты и их роль в диагностике и лечении сепсиса

Caenorhabditis elegans Sepsis Detection Assay – CESDA



Caenorhabditis elegans – гельминт, относящийся к типу Круглые черви (Нематода), широко используется в современных исследованиях для изучения механизмов развития неврологических заболеваний. В исследованиях показано, что может чувствовать и различать раковые клетки человека. Также было выяснено, что черви могут идентифицировать мочу пациентов с сепсисом – анализ, основанный на хемотаксисе (движение червей).

СЕПСИС

Молекулы
воспаления в моче
пациентов

Формирование особого запаха

AUROC=0,67; p=0,012 ↓ хемотаксис червей

**Caenorhabditis elegans Sepsis
Detection Assay – CESDA**

Hirotsu T., Sonoda H., Uozumi T., Shinden Y., Mimori K., Maehara Y., Ueda N., Hamakawa M. A highly accurate inclusive cancer screening test using *Caenorhabditis elegans* scent detection // PLoS One. 2015. Vol. 10. N 3. P. e0118699.

Tee L.F., Tan T.L., Neoh H.M., Jamal R. Rapid Detection of Sepsis using CESDA: the *Caenorhabditis elegans* Sepsis Detection Assay // Rev Soc Bras Med Trop. 2019. N 52. P.

e20180300.

Гельминты и их роль в диагностике и лечении сепсиса

гельминты способны модулировать иммунные реакции, развивающиеся в ответ на внедрение инфекционного агента

Подавление ЛПС-индуцированного цитокинового шторма при сепсисе

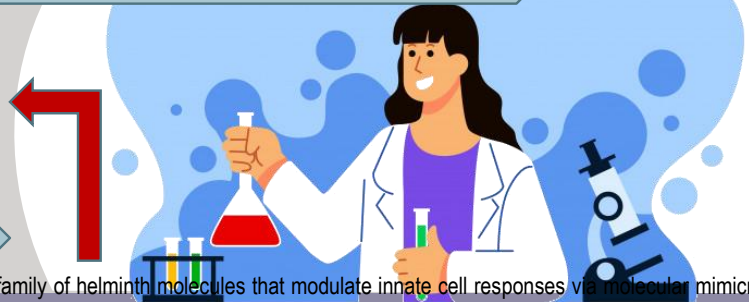
конкуренция гельминта с инфекционным микроорганизмом за связывание ЛПС

блокирование TLR4 (путем высвобождения ферментов)

активация регуляторных Т-лимфоцитов

синтез противовоспалительных цитокинов (TGF- β , IL-10 и др.), снижение синтеза NO

дополнительная индукция M2 макрофагов



Robinson M.W., Donnelly S., Hutchinson A.T., To J., Taylor N.L., Norton R.S., Perugini M.A., Dalton J.P. A family of helminth molecules that modulate innate cell responses via molecular mimicry of host antimicrobial peptides // PLoS Pathog. 2011. N 7. P. e1002042.

Panda S.K., Kumar S., Tupperwar N.C., Vaidya T., George A., Rath S., Bal V., Ravindran B. Chitohexaose activates macrophages by alternate pathway through TLR4 and blocks Endotoxemia // PLoS Pathog. 2012. Vol. 8. P. e1002717.

Гельминты и их роль в диагностике и лечении сепсиса



Ancylostoma



антикоагулянтный
фактор rNAPc2



- **Ингибирование коагуляции**
- **Улучшение реологических свойств крови в зоне воспаления**

de Pont A.C., Moons A.H., de Jonge E., Meijers J.C., Vlasuk G.P., Rote W.E., Büller H.R., van der Poll T., Levi M. Recombinant nematode anticoagulant protein c2, an inhibitor of tissue factor/factor VIIa, attenuates coagulation and the interleukin-10 response in human Endotoxemia // J Thromb Haemost. 2004. N 2. P 65-70.

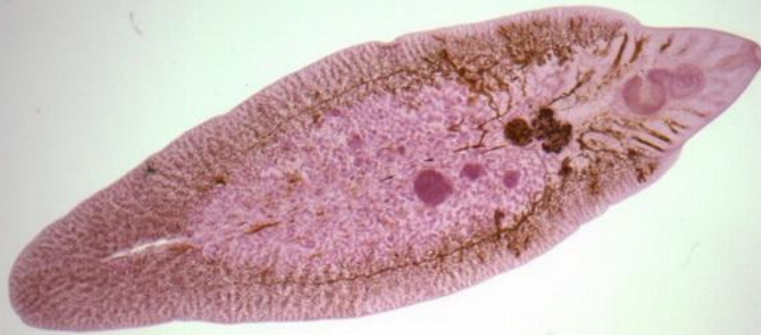
Hübner M.P., Layland L.E., Hoerauf A. Helminths and their implication in sepsis - a new branch of their immunomodulatory behaviour? // Pathog Dis. 2013. Vol. 69. N 2. P. 127-141.

Гельминты и их роль в диагностике и лечении сепсиса

Белки, связывающие
жирные кислоты
Fasciola hepatica
(Fatty-acid-binding
proteins – FABP)

FABP
(Fh12, Fh15)

Fasciola hepatica



подавление экспрессии
провоспалительных цитокинов
TNF- α и IL-1 β

увеличение популяции макрофагов

подавление экспрессии CD38 на
поверхности макрофагов селезенки

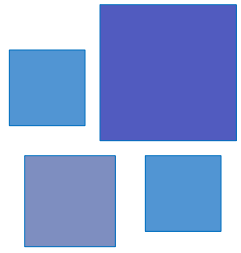
**Подавление ЛПС-индуцированного
цитокинового шторма при сепсисе**

Figuroa-Santiago O., Espino A.M. *Fasciola hepatica* fatty acid binding protein induces the alternative activation of human macrophages // *Infect Immun*. 2014. Vol. 82. N 12. P. 5005-5012.

Martin I., Cabán-Hernández K., Figuroa-Santiago O., Espino A.M. *Fasciola hepatica* fatty acid binding protein inhibits TLR4 activation and suppresses the inflammatory cytokines induced by lipopolysaccharide in vitro and in vivo // *J Immunol*. 2015. Vol. 194. N 8. P. 3924-3936.

Ramos-Benitez M.J., Ruiz-Jimenez C., Rosado-Franco J.J., Ramos-Pérez W.D., Mendez L.B., Osuna A., Espino A.M. Fh15 Blocks the Lipopolysaccharide-Induced Cytokine Storm While Modulating Peritoneal Macrophage Migration and CD38 Expression within Spleen Macrophages in a Mouse Model of Septic Shock // *mSphere*. 2018. Vol. 3. N 6. P. e00548-18.

Гельминты и их роль в диагностике и лечении сепсиса



Schistosoma japonicum



Brugia malayi

Цистатины, или
цистатин подобные
белки (Sj – Cys)



Регуляция
воспаления,
апоптоза
клеток,
разрушения белка
и др.

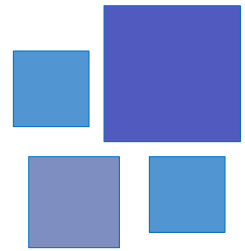


Доказана терапевтическая
роль в отношении
бронхиальной астмы,
язвенного колита,
ревматоидного артрита.



Снижение прогрессии
сепсис-индуцированной
кардиомиопатии

Гельминты и их роль в диагностике и лечении сепсиса

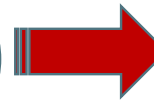


Schistosoma japonicum



Brugia malayi

Цистатины, или
цистатин подобные
белки (Sj – Cys)



Регуляция
воспаления,
апоптоза
клеток,
разрушения белка
и др.



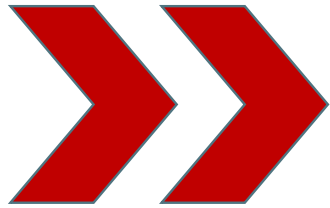
- Подавление активности провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6)
- Повышение экспрессии противовоспалительных цитокинов (IL-10 и TGF- β)
- Ингибирование сигнального пути LPS-MyD88



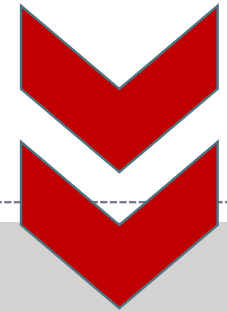
Gao S., Li H., Xie H., Wu S., Yuan Y., Chu L., Sun S., Yang H., Wu L., Bai Y., Zhou Q., Wang X., Zhan B., Cui H., Yang X. Therapeutic efficacy of *Schistosoma japonicum* cystatin on sepsis-induced cardiomyopathy in a mouse model // Parasit Vectors. 2020. Vol. 13. N 1. P. 260.

Li H., Wang S., Zhan B., He W., Chu L., Qiu D., Li N., Wan Y., Zhang H., Chen X., Fang Q., Shen J., Yang X. Therapeutic effect of *Schistosoma japonicum* cystatin on bacterial sepsis in mice // Parasit Vectors. 2017. Vol. 10. N 1. P. 222.

Гельминты и их роль в диагностике и лечении сепсиса



Ферменты,
выделяемые
даным паразитом



Trichinella spiralis

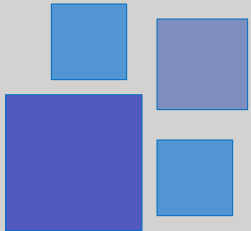
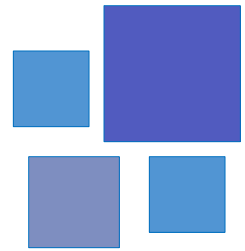
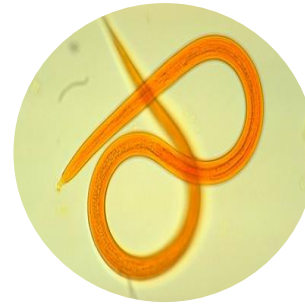


- подавление активации MyD88 (цитозольный белок, участвующий в передаче сигнала от Toll-like Receptors)
- подавление активации ядерного фактора NF-κB

**снижение экспрессии
провоспалительных цитокинов**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день потенциал применения гельминтов в медицине до конца не раскрыт. Остаются не изученными вопросы методы практического применения гельминтов в качестве диагностики, а также использования веществ, выделяемых паразитами, для лечения различных заболеваний. Возможное использование гельминтов для модуляции иммунных реакций в ходе воспалительных заболеваний, в частности сепсиса, должно осуществляться не с целью замены существующих лекарственных препаратов, а с целью разработки концепции дополнительного применения их производных молекул.





СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

