ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «ТЮМЕНСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КРАЕВОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ»
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

На правах рукописи

Степанова Ксения Борисовна

Эпидемиологические и патогенетические аспекты паразитарных болезней при моно- и микст-инвазиях: описторхоз, токсокароз, токсоплазмоз, лямблиоз

1.5.17. Паразитология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Тюмень -2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ПРИ МОНО- И МИКСТПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 24
1.1. Распространение ведущих паразитозов в России 24
1.2. Сероэпидемиологические исследования паразитозов в различных регионах Российской Федерации 30
1.3. Клинические особенности проявлений сочетанной патологии гельминтозов и инфекций 39
1.4. Иммунные механизмы в развитии патологического процесса при паразитозах 43
1.5. Биохимические исследования гепатобилиарной системы при описторхозной инвазии 48
1.6. Микробиоценозы в патогенезе паразитозов 50
1.7. Молекулярно-генетические исследования в паразитологии 53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 62
2.1. Материалы и дизайн исследования 62
2.2. Методы исследования 62
2.2.1. Копроовоскопические методы 63
2.2.1. Серологические методы 63
2.2.2. Биохимические методы 64
2.2.3. Иммунологические исследования 64
2.2.4. Генетические методы 66
2.2.5. Микробиологические методы 67
2.2.6. Статистические методы 68
ГЛАВА 3. СОВРЕМЕННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ПАРАЗИТАРНЫМ БОЛЕЗНЯМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 72
3.1. Анализ современных тенденций эпидемиологического процесса паразитозов в России 72

3.2. Сероэпидемиологические исследования распространения паразитозов в Тюменской области 89
3.2.1. Структура микст-паразитозов в Тюменской области по данным клиники института 93
3.2.2. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей Тюменской области 96
3.2.3. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей Ямало-Ненецкого автономного округа 104
3.2.4. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей Ханты-Мансийского автономного округа 108
3.2.5. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей в Курганской области 111
3.2.6. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей Омской области 115
3.2.7. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей Амурской области и Хабаровского края 117
ГЛАВА 4. ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ, ТОКСОПЛАЗМОЗЕ, ТОКСОКАРОЗЕ И МИКСТПАТОЛОГИИ 124
4.1. Результаты исследования показателей иммунитета в острую фазу описторхоза 124
4.2. Результаты исследования показателей иммунитета в хроническую фазу описторхоза 129
4.3. Динамика показателей иммунологической реактивности после антигельминтной терапии 135
4.4. Показатели иммунологической реактивности у больных хроническим приобретенным токсоплазмозом 136
4.5. Иммунный статус при с микст-патологии: описторхоз, хроническая стадия и хронический приобретенный токсоплазмоз (ХО + ХПТ) 139
4.6. Иммунный статус у больных с токсокарозом 143

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ, ТОКСОПЛАЗМОЗЕ, ЛЯМБЛИОЗЕ 147
5.1. Показатель функциональных проб печени при хроническом описторхозе до и после антигельминтной терапии 147
5.2. Биохимический состав желчи у больных описторхозом 157
5.3. Биохимические показатели крови при сочетании хронического приобретенного токсоплазмоза и лямблиоза 160
5.4. Корреляционные связи показателей иммунореактивности и функциональных проб печени 169
ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОГО ОТДЕЛА КИШЕЧНИКА ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАРАЗИТОЗАХ 173
6.1. Характеристика биоценоза при описторхозе 173
6.2. Характеристика микробиоценоза при токсоплазмозе 174
6.3. Характеристика микробиоценоза при лямблиозе 175
6.4. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae – сочленов микропаразитоценоза при описторхозной инвазии 176
ГЛАВА 7. ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ 182
7.1. Показатели функциональных проб печени при хроническом описторхозе с генетической предрасположенности к сахарному диабету II типа 182
7.2. Функциональные пробы печени при описторхозной инвазии и генетические полиморфизмы к нарушению липидного обмена 189
7.3. Иммунореактивность у пациентов с хронической описторхозной инвазией и генетическая предрасположенность к нарушениям углеводного и липидного обмена 196
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 207
ВЫВОДЫ 233
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 237

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 239
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 240
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 244
Приложение А 330
Приложение Б 331
Приложение В 335
Приложение Г 336
Приложение Д 337
Приложение Е 338
Приложение Ж 339

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Паразитарные болезни человека являются глобальной проблемой здравоохранения и представляют угрозу для здоровья населения. Возбудители паразитарных болезней приводят к аллергическим реакциям, снижают защитные силы организма, влияют на результативность прививок, приводят к задержке умственного и физического развития детей [333, 334, 335]. Существенные риски обусловлены миграционными процессами, ростом экономических связей, туризма, массовых международных мероприятий. По данным ВОЗ на земном шаре насчитывается более 4,5мдрд. больных паразитозами. Эти заболевания занимают второе ранговое место после острых кишечных инфекций, являются основанием для формирования вторичных иммунодефицитов. Особую роль отводят гельминтозам в формировании опухолевого процесса [457, 606, 617, 618]. Среди смертельных случаев паразитарные заболевания занимают четвертое место. В 2014 году в совместном докладеFAO/WHO (Food and Agriculture Organization or United Nations/World Health Organization) [575] из 93 инвазий выделено 10 возбудителей паразитозов «пищевого происхождения», вызывающих наибольшую обеспокоенность в мире: Taenia solium, Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium spp. , Entamoeba histolytica, Trichinella spiralis, Opisthorchiidae (Opisthorchis felineus, Opisthorchis viverrini и Clonorchis sinensis), Ascaris spp., Trypanosoma cruzi (http://fao.org/news/ story/ru/item/237628/icode). При этом 9 возбудителей из 10 регистрируются в регионах России.

В 2019 году мировыми экспертами определено количество потерянных лет здоровой жизни (индекс DAILY) для 183 стран. При этом для трематодозов, в том числе описторхоза, клонорхоза, фасциолеза, парагонимоза, этот показатель составил 10721729, эхинококкозов - 427753, цистицеркоза – 1059080, малярии – 37523301, аскаридоза - 830774.

В структуре инфекционной заболеваемости населения Российской Федерации на гельминтозы и протозоозы приходится более 8% случаев заболеваний из общего числа инфекционных болезней.

По данным Роспотребнадзора [185, 96] экономические потери от энтеробиоза, аскаридоза, стронгилоидоза, трихинеллеза, дифиллоботриоза, тениаринхоза и описторхоза в год насчитывают свыше двух миллиардов рублей [393].

Ежегодно в нашей стране регистрируются 40 нозологических форм паразитозов. При этом ведущими являются энтеробиоз, лямблиоз, аскаридоз, описторхоз и дифиллоботриоз. Несмотря на тенденцию снижения заболеваемости за последние 29 лет, значимость этой проблемы не уменьшается. Ежегодно регистрируется более 300 тысяч впервые выявленных случаев паразитарных заболеваний.

Эпидемиологической особенностью этих заболеваний является их повсеместное распространение. Совпадение нозоареалов паразитозов определяет формирование микст-патологии. Рост сочетанных форм паразитарной и инфекционной патологии – одна из основных клинико-эпидемиологических тенденций современного этапа развития инфектологии [442, 443, 444, 357].

В официальной статистике нет обязательной государственной регистрации сочетанных болезней. Поэтому о микст-патологии свидетельствуют исследования, которые, как правило, носят фрагментарный характер. Так, по данным литературы [53, 8], к числу возбудителей, которые чаще всего сочетаются с другими, относится Toxoplasma gondii, которой по некоторым экспертным оценкам инфицировано 10-50% населения земного шара [197, 65, 80, 25, 369]. Наибольшее количество исследований посвящено сочетанным инфекциям с природной очаговостью [404, 427, 137, 196].

Сочетания инвазий, когда в организме человека развивается несколько возбудителей, приводит к «наслоению» патологических процессов, «наложению» клинической симптоматики, что отражается на течении заболевания, затрудняет

этиологическую диагностику, выбор оптимальных методов лечения. В ряде случаев формируется более тяжелая патология.

Так, информация из зарубежных источников свидетельствует о том, что сочетание малярии с вирусом Эпштейн-Барр приводит к возникновению лимфомы Беркитта, наиболее распространенного онкологического заболевания в экваториальной Африке [521, 67, 497].

Степень разработанности темы исследования

В 1937 году Е.Н. Павловским была разработана теория паразитоценозов [240, 241, 242], обоснована ее перспективность для клинической практики. Этот исторический факт можно считать началом изучения сочетанной паразитарной патологии.

Е.Н. Павловский показал не только общебиологическое значение теории паразитоценозов, но и существенное значение ее для медицины, в частности, для инфектологии и паразитологии. Он дал оригинальное определение понятий «инфекционная» и «инвазионная болезнь»: «Это есть расстройство здоровья организма, вызываемое действием сочленов его паразитоценоза, в том числе возбудителя болезни на организм, и взаимного влияния организма больного на его паразитоценоз при благоприятствующем влиянии факторов среды и факторов социального характера» [240, 241, 242].

В дальнейшем интерес к теории паразитоценозов привлек внимание многих исследователей: клиницистов, микробиологов и эпидемиологов.

Многочисленные клинические исследования показали, что гельминтозы и протозоозы утяжеляют симптоматику инфекционных и соматических болезней. Новые методические подходы и разработка в области молекулярной биологии и генетики позволяют вскрыть глубинные механизмы хозяино-паразитных взаимоотношений в развитие инвазионного процесса при сочетанной патологии.

В Уральском регионе второе место в структуре паразитарной патологии занимает описторхоз. Многолетними исследованиями научных учреждений Урала

и Сибири изучалось влияние описторхозной инвазии на течение ряда инфекционных заболеваний, особенность их эпидемического проявления и клиники.

Изучались клинико-патогенетические особенности клинического течения брюшнотифозной инфекции и ее исходов на фоне хронического описторхоза, особенности течения сальмонеллезов, псевдотуберкулеза [231, 232, 356, 455, 92, 190, 191, 357, 140].

В последние годы интерес исследователей привлекало изучение сочетания вирусных гепатитов В и С и описторхоза в территориях с различной активностью эпидемического процесса [423, 461, 190, 454, 439], проблемы ВИЧ-инфекции, сочетанной с описторхозом [244], сочетанного инфекционного-инвазионного процесса описторхоза с туберкулезом [128, 391], иксодового клещевого боррелиоза и описторхоза [367, 370], клинико-иммунологических проявлений кожных заболеваний на фоне сопутствующего описторхоза [154, 189, 284].

Однако все проблемы далеко не исчезли. Сведения об изучении сочетанного течения различных паразитозов носят фрагментарный характер. Новые возможности изучения патологического процесса появляются с внедрением исследований иммунных механизмов и генетических методов. Изучение вопроса хозяино-паразитных отношений при описторхозе и некоторых других гельминтозах и протозоозах при моно- и микст-патологии послужило поводом проведения данного исследования.

Цель и задачи исследования

Цель: выявить основные тенденции эпидемиологического процесса паразитозов на современном этапе, установить частоту микст-паразитозов, их структуру и вскрыть эпидемиологические и патогенетические особенности при моно- и микст-патологии для совершенствования эпиднадзора и лечебно-профилактической тактики.

Задачи:

1. Охарактеризовать основные тенденции эпидемиологического процесса паразитозов в регионах России.
2. Оценить распространенность, частоту и особенности сочетаний паразитозов в различных климатогеографических зонах при сероэпидемиологических исследованиях и у пациентов клиники.
3. Выявить взаимосвязь показателей функции гепатобилиарной системы при описторхозе, лямблиозе, хроническом приобретенном токсоплазмозе на различных стадиях инвазионной болезни, оценить их реагирование при микст-патологии и на терапевтическое воздействие.
4. Исследовать состояние иммунной системы у больных описторхозом в процессе развития болезни и под влиянием этиотропного лечения.
5. Определить характер дисбиозов и выявить некоторые комплексы генов вирулентности кишечной палочки у пациентов с хронической описторхозной инвазией
6. Проанализировать влияние на иммунологические и биохимические показатели при описторхозной инвазии предрасположенности к нарушениям липидного и углеводного обмена.
7. Обосновать комплексный подход к эпиднадзору, диагностике, лечению и профилактике микст-патологии.

Научная новизна

Впервые проведен математический анализ многолетних данных официальной статистики с применением системы многоуровневого мониторинга, который позволил охарактеризовать особенности эпидемиологического процесса паразитарных заболеваний в Российской Федерации.

Впервые по результатам масштабных сероэпидемиологических исследований определена частота и структура сочетанных паразитарных заболеваний, их региональные особенности.

На основании использования современных иммунных методов продемонстрирована стадийность иммунного реагирования и разнонаправленность изменений при описторхозе в различные фазы инвазионной болезни.

Выявлены особенности и стадийность иммунного реагирования на инвазию в острой фазе патологического процесса. Активация факторов врожденного иммунитета проявлялась активацией микробицидной и поглотительной активностью нейтрофилов, эозинофилией. Активация клеточного звена адаптивного иммунного ответа проявлялась повышением абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD45+CD3+), относительного и абсолютного количества Т-хелперов (CD3+CD4+). Активация гуморального звена адаптивного иммунитета демонстрировалась повышенной концентрацией иммуноглобулинов классов G и M и циркулирующих иммунных комплексов.

Выявлены особенности ответной иммунной реакции у больных с хроническим описторхозом: повышение активности показателя неспецифической реактивности повышение кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов – миелопероксидазы, концентрации IL-8, снижение показателей адаптивного иммунитета - снижение количества CD8, концентрации иммуноглобулина А, уровня ИФН-α и IL-4.

Впервые при описторхозе изучены «минорные популяции». Выявлено снижение количества двойных негативных (DN) Т-лимфоцитов при остром описторхозе, сниженный показатель при хроническом описторхозе – риск аутоиммунных процессов, сниженное количество NKT-клеток при хроническом описторхозе – риск повышения восприимчивости к инфекциям и обострениям хронических инфекций.

Иммунологические исследования выявили дисбаланс иммунных показателей в ранние сроки резидуального периода после устранения инвазии.

Описан характер иммунного ответа при хроническом приобретенном токсоплазмозе до и после специфического лечения

Выявлены особенности иммунного ответа при сочетании хронического описторхоза и хронического приобретенного токсоплазмоза – моноцитопения,

лимфоцитоз, повышение количества лейкоцитов, Т-лейкоцитов и фракций Т-активной фракции, Т-хелперов, нулевых клеток, снижение Т-цитотоксических, активное функционирование гуморального звена иммунитета, высокий уровень IL8.

Охарактеризован иммунный ответ при токсокарозе при моноинвазии и сочетании с хроническим приобретенным токсоплазмозом.

Впервые проведена оценка системы взаимосвязанных биохимических показателей функции печени на различных этапах патологического процесса описторхозной инвазии и изменений иммунологической реактивности при моно- и микст-патологии до и после антигельминтного лечения.

Проведение комплексного лабораторного обследования выявило особенности функционирования иммунорегуляторных связей и метаболических процессов, выделило показатели, которые свидетельствуют о нарушениях, требующих коррекции.

Представлена комплексная характеристика дисбиоза толстой кишки у больных с хроническим приобретенным токсоплазмозов, лямблиозом, который проявлялся в снижении содержания нормальной микрофлоры (лактобактерий, бифидобактерий, нормальных эшерихий и энтерококков) и выявлении разнообразной условно-патогенной флоры рода Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, золотистый стафилококк, грибы рода Candida.

С помощью современных молекулярно-генетических и протеомных исследований представлена характеристика патогенности штаммов E. coli у больных с хроническим описторхозом.

Применение метода пиросеквенирования при хроническом описторхозе выявило разнонаправленные изменения функциональных проб печени при наличии или отсутствии мутантных аллелей полиморфизмов, ассоциированных с развитием сахарного диабета 2 типа и регуляции липидного обмена.

Наличие мутаций в генах PPARG[2] и TCF7L2, HHEX, IGF2BP2 и SLC30A8 отмечается повышением амилазы, щелочной фосфатазы и уровня билирубина. При

наличии редкого аллеля гена IGF2BP2 выявлен нормальный показатель ГГТ, редкого аллеля генов CDKALI и SLC30A8 – нормальный уровень глюкозы.

При наличии мутаций в отдельных локусах, участвующих в регуляции липидного обмена (APOC3rs2854117, APOErs7412), регистрируется повышенная активность ферментов АСТ, АЛТ, ГГТ. При наличии редкого аллеля APOC3rs5128 выявлялись показатели активности АЛТ как у здоровых, редкого аллеля PCSK9 rs11206510 показатели ЩФ был как в контроле.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании системного подхода дана оценка эпидемиологической ситуации паразитарных болезней в Российской Федерации, которая показала необходимость совершенствования диагностики и мер профилактики данных заболеваний.

На основе использования комплекса новых медицинских технологий и математического моделирования выявлены закономерности течения инвазионной болезни при моно- и микст-паразитозах. Предложены дополнительные маркеры прогноза тяжести клинического течения для совершенствования диагностики и повышения эффективности терапии.

Проведенная оценка данных статистического анализа современной эпидемиологической ситуации по паразитарным болезням в Российской Федерации позволила выявить проблемы, связана с организацией и качеством диагностики, охватом обследования населения на региональных уровнях.

Проведенные сероэпидемиологические исследования выявили широкую распространенность паразитарных болезней, доказывают целесообразность комплексной диагностики на паразитозы с учетом региональных особенностей.

Электронные базы данных «Биогельминтозы в Российской Федерации» по данным официальной статистики, содержащие сведения о заболеваемости, состоянии окружающей среды, диагностике, охвате населения

паразитологическими обследованиями, могут быть использованы регионами для формирования программ профилактики, принятия управленческих решений.

Показана необходимость комплексного обследования пациентов паразитарными болезнями с использованием биохимических, иммунологических, микробиологических, молекулярно-генетических методов с целью определения тяжести болезни, риска развития осложнений.

Выявленные полиморфные изменения биохимических показателей, иммунологической реактивности, проявлений дисбиоза требуют включения в комплекс патогенетических средств до начала антигельминтного лечения, во время лечения и при проведении реабилитационных мероприятий препаратов гепатотропных (нормализующих функциональное состояние печени («гепатопротекторы»), улучшающих (нормализующих) функцию желчевыводящей системы, пробиотиков, иммуномодуляторов.

Данные, полученные на основании комплексной оценки клинико-лабораторных показателей, позволяют оптимизировать организационные мероприятия, диагностический и терапевтические подходы для больных паразитарными болезнями

Использованные методы оценки патологического процесса во взаимосвязи биохимических, иммунологических показателей и генетических полиморфизмов позволяют определить реакцию организма на паразитарную нагрузку, прогноз клинического течения и оценить эффект лечебных мероприятий.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования является комплексный системный подход. Согласно данному подходу, инвазионный процесс является результатом взаимодействия макроорганизма и паразита. Теоретической исследования послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области паразитологии, иммунологии, эпидемиологии.

Диссертационная работа спланирована согласно поставленной цели и задачам исследования.

Проведенная работа включает в себя последовательное применение методов научного анализа эпидемиологических, клинико-лабораторных (иммунологических, серологических, биохимических, микробиологических, молекулярно-генетических) данных и статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Современная эпидемиологическая ситуация по паразитарным болезням в Российской Федерации остается эпидемиологически неблагополучной, несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости большинства нозологий.
2. Широкое распространение, структура, вариабельность сочетаний паразитарных болезней свидетельствуют об эпидемиологической и клинической значимости. Сочетанные формы встречаются в 30% наблюдений среди обследованных. Отмечаются региональные особенности сочетаний.
3. Для оценки тяжести и прогноза течения патологического процесса при паразитарных заболеваниях при моно-инвазии и сочетанных формах необходимо проведение многофакторного анализа, учитывающего взаимное влияние биохимических, иммунологических, микробиологических и генетических механизмов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 1.5.17. Паразитология. Результаты проведенного исследования соответствует области исследования специальности, а, именно, пунктам 8, 10, 12 паспорта специальности «Паразитологии».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется репрезентативным объемом, использованиям современных лабораторных методов, применением статистических аналитических методов, адекватных поставленным задачам. Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Эпидемиологический анализ проведен на основании многолетних данных показателей заболеваемости, исследований объектов окружающей среды.

Проведено 125294 серологических исследований, 54360 паразитологических, 656 клинико-иммунологических, 310 биохимических, 1188 микробиологических исследований. В работе применен комплекс эпидемиологических, клинических, серологических, микробиологических, молекулярно-генетических и статистических методов. Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора:

-Тема НИР «Исследование роли гепатобилиарной системы в поддержании метаболического гомеостаза при паразитарной патологии (при моно- и микст-заболеваниях)» (№051–01, 2006-2010, фундаментально-прикладная, рег.№01200701686)

- Тема НИР «Изучение механизмов формирования патологического процесса при паразитарных микст-заболеваниях: характеристика клинико-патогенетических особенностей, определение направлений оптимальных подходов клинической реабилитации» (№055, 2011–2015, фундаментально-прикладная, рег.№012011511066)

- Тема НИР «Исследование микробиома человека при паразитарных и инфекционных заболеваниях (№063, 2016–2020, прикладная, рег.№АААА-А16-116022610094–2)

- Тема НИР «Совершенствование эпидемиологического надзора, подходов к диагностике, лечению и профилактике паразитозов» (№061, 2016–2020, фундаментально-прикладная, рег.№АААА-А16-1160226100935)

- Тема НИР «Исследование генетического полиморфизма сочленов паразитарной системы описторхоза для оценки эпидемической активности природных очагов, особенностей патогенеза и иммуногенеза инвазионной болезни» (№068, 2021–2025, фундаментально-прикладная, рег.№121030500090-3).

Лабораторные исследования выполнены на оборудовании, имеющем сертификации качества, свидетельства и аттестаты о метрологической поверке.

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого Совета Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора (протокол №3 от 12.03.2024 г.).

Основные положения диссертации и результаты исследований доложены на научно-практических конференциях: Всероссийская конференция «Актуальные аспекты паразитарных болезней» (Тюмень, 2008); Всероссийская конференция «Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период» (Тюмень, 2013); Российской научно-практической конференции в связи с 50-летием со дня организации Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии «Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней (Тюмень,2015); Международная конференции «Молекулярные основы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения актуальных инфекций», посвященная 110-летию Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург, 2018); Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Оптимизация подходов в решении вопросов современной инфектологии» (Тюмень, 2018); Региональные совещания в Федеральных округах «Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за паразитарными болезнями» (Сургут, ХМАО, 2018; Калининград, 2019; Казань, 2019; Ростов-на-Дону, 2021); XI Терапевтический форум «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее

распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 2020); XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (Москва, 2021); II Казахстанский Конгресс инфекционистов «Инфекционные болезни в условиях глобализации: Вызовы и решения» (Алма-Аты, в режиме ВКС, 2021); Конгресс «Человек и лекарство. Урал – 2021»(Тюмень, 2021); XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (Москва,2022); IX Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2021); XI Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи,2024); XXI Ежегодный конгресс детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва,2022); XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва,2023); XVI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2024); Межрегиональная научно-практическая конференция Северо-Западного и Уральского федеральных округов «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Санкт-Петербург, 2023); XII Терапевтический форум «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень,2020, 2022); Форум медицинских микробиологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2023), II и III Международный Инфекционный Форум (Москва, 2023, 2024).

Личный вклад автора

Личное участие автора заключается в планировании исследования, формулировании цели и задач исследования, сборе и математической обработке полученной информации, обобщении результатов исследований.

Автором проведен анализ научной отечественной и зарубежной литературы, лично или при его участии выполнены эпидемиологические, клинические, биохимические, иммунологические, микробиологических, молекулярно-генетические исследования, статистический анализ. Автором лично осуществлена трактовка результатов, их обсуждение. Сформулированы основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации и определены перспективы дальнейших исследований.

С участием автора по результатам отдельных фрагментов исследования подготовлены публикации. Оформление диссертации и автореферата выполнены автором самостоятельно.

Лабораторные исследования проведены совместно с к.б.н. Бакштановской И.В. (биохимические и исследования полиморфизмов), к.б.н. Кальгиной, С.А. Григорьевой, Л.В. Курлаевой (иммунологические исследования), д.м.н. Катаевой Л.В. (микробиологические исследования), Шепотковой А.А, (математический анализ). Полногеномное секвенирование выполнялось на базе отдела коллекционных культур Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» (ФБУН ГНИПМБ) Роспотребнадзора г. Оболенск.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 92 печатные работы, в том числе 15 научных статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus и базе данных Chemical Abstracts; 2 монографии, 9 иных публикаций по теме диссертации, 66 публикаций в сборниках материалов международных научных конференций; и сборниках научных трудов.

Структура и объем диссертации

Объем и структура диссертации изложена на 339 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы включает 465 отечественных источников и 171 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 28 рисунками.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу клинического отделения института, используются в учебном процессе образовательного центра для обучения врачей по программам дополнительного образования по разделу «Паразитология» ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора и при проведении научных исследований.

Результаты исследований используются в процессе преподавания Степановой К.Б., доцента кафедры инфекционной болезней, аллергологии и иммунологии Тюменского государственного медицинского университета студентам и клиническим ординатором.

Автор, являясь главным внештатным специалистом по инфекционным болезням Департамента здравоохранения Тюменской области, основные положения диссертационного исследования использует для подготовки медицинских работников медицинских организаций Тюменской области, Уральского федерального округа, организации лечения, диспансерного наблюдения, клинической реабилитации в медицинских организациях Тюменской области.

Автором сделано 21 доклад на 16 региональных научно-практических конференциях, прочитано 75 лекций, проведено 15 семинаров и 13 врачебных конференций.

Опубликованы методические пособия для врачей, студентов и ординаторов, фельдшеров:

1 Степанова К.Б. Биогельминтозы. Эпидемиология и профилактика: учебно-методическое пособие /Костылева Г.П., Степанова К.Б., Костылева М.А., Петрова О.А. – Тюмень, изд-во, 2015. – с. 34

2 Степанова К.Б. Эпидемиолого-гигиенические основы профилактики описторхоза в гиперэндемичном очаге Обь-Иртышского бассейна: учебно-методическое пособие / Мефодьев В.В., Беляева М.И. и др. – Шадринск: ИД «Шадринский Дом печати», 2015.- 51с.

3 Степанова К.Б. Эпидемиологический надзор и контроль актуальных гельминтозов и протозоозов на территории Омской области: методические рекомендации / Летюшев А.Н., Степанова Т.Ф., Вайтович М.А. – Омск, изд-во, 2015. – 56с.

Материалы диссертации использованы в 18 методических документах федерального уровня:

– Профилактика токсокароза: Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2001. – 23 с. (МУ 3.2.1043-01).

– Мероприятия по снижению риска заражения населения возбудителями паразитозов: Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2001. – 28 с. (МУ 3.2.1022-01).

– Организация лечебно-профилактической работы при сочетанных паразитарных и инфекционных заболеваниях в очаге описторхоза. – Методические рекомендации МР 2510/6658–02-34.

– Серологические методы лабораторной диагностики паразитарных заболеваний: Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 36 с. – МУ 3.2.1173-02. – М., 2003. (Дата введения 1.02.03).

– Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации: Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. – М.:

Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 67 с. – СанПиН 3.2.1333-03.

– Профилактика лямблиоза: Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – МУ 3.2.1882-04.

– Эпидемиологический надзор за паразитарными болезнями: Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – МУ 3.2.1756-03.

– Профилактика описторхоза: Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2010. – МУ 3.2.2601-10.

– Общие требования по профилактике инфекционных и паразитарных болезней. Санитарно-эпидемиологические правила – М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2012.– 23с.

– МУ 3.2.3470–17 «Эпидемиологический надзор за эхинококкозами», утверждены Руководителем Роспотребнадзора 27.04.2017 г.

– МУ 3.2.3469–17 «Профилактика дирофиляриоза», утверждены Руководителем Роспотребнадзора 05.09.2023 г.

– МУ 3.2.3965–23 «Эпидемиологический надзор и профилактика токсокароза», утверждены Руководителем Роспотребнадзора 05.09.2023 г.

– МУ 3.2.3966–23 «Эпидемиологический надзор и профилактика лямблиоза», утверждены Руководителем Роспотребнадзора 05.09.2023 г.

– МУ 3.2.3967–23 «Мероприятия по снижению риска заражения населения возбудителями паразитозов», утверждены Руководителем Роспотребнадзора 05.09.2023 г.

– МУК 3.2.3804–22 «Методы санитарно-паразитологической экспертизы рыбы, моллюсков, ракообразных, земноводных, пресмыкающихся и продуктов их переработки», Утверждён Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации, 02.12.2022

– Методические указания МУ 3.2.3163–14 «Эпидемиологический надзор за трихинеллёзом» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 17 марта 2014 г.).

Результаты исследования использованы при составлении Санитарных правил и норм СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных заболеваний. Глава XLIII. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации.

Получены свидетельства о государственной регистрации 4 баз данных «Биогельминтозы на территории Российской Федерации» за 2019 год (№2021621660, 04.08.2021 г.), за 2020-2021 гг. (№2022621911, 02.08.2022 г.), за 2022 год (№2023623306, 03.10.2023 г., за 2023 год (№2024623795, 28.08.2024 г.).

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ПРИ МОНО- И МИКСТПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1.Распространение ведущих паразитозов в России

Актуальность, широкое распространение, значимость для здоровья приковывает внимание ученых к анализу ситуации и исследованию распространения различных паразитарных болезней в регионах Российской Федерации [300].

Исследования в Омской области с использованием методов математического моделирования позволили выявить ряд аспектов, определяющих разброс заболеваемости гельминтозами населения в 32 районах и г. Омск [299, 305, 408], и показали, что колебания показателей заболеваемости зависят от уровня обследования [299, 305, 408, 304, 305].

В соответствии с данными официальной статистики доминирующей инвазией в структуре паразитозов является энтеробиоз. Комплексная оценка активности эпидемического процесса энтеробиоза в Российской Федерации с учетом данных официальной заболеваемости, пораженности острицами населения и частоты выявления яиц остриц в объектах окружающей среды в 2010–2017 гг. установила высокую активность эпидемического процесса этого гельминтоза [168]. Об этом, по мнению авторов, свидетельствует увеличение доли энтеробиоза в структуре паразитарной заболеваемости населения страны, высокая детская заболеваемость, недостаточный охват населения обследованием, особенно в группах по эпидемическим показаниям, стабильно высокая частота выявления яиц остриц в объектах окружающей [168].

Углубленные санитарно-паразитологические исследования объектов внешней среды в 16 общеобразовательных учреждениях с низкой пораженностью детей начальных классов г. Омска, показали, что яйца остриц часто обнаруживались на пищеблоке, в смывах с радиаторов отопления, жалюзи,

подоконников, учебных кабинетах. Анализируя эти данные, авторы утверждают, что эти объекты внешней среды обеспечивали реализацию эпидемического процесса энтеробиоза в очагах энтеробиоза первого типа по уровню риска заражения [451].

По данным обследования пациентов, обратившихся в клиники с различными аллергическими заболеваниями, патологией желудочно-кишечного тракта, энтеробиоз регистрировался в 43,8 % случаев [274].

Аскаридоз регистрируется в 45 субъектах Российской Федерации, риск заражения возрастает в разных регионах в связи с изменениями климата, природными и антропогенными факторами [351].

В России для формирования очагов аскаридоза в большинстве субъектов Российской Федерации имеются благоприятные природно-климатические и бытовые условия. По данным статистического анализа заболеваемости населения аскаридоз регистрируется не только в регионах юга России, но и Урала, Сибири и Дальнего Востока. Более того, этот гельминтоз перестал быть болезнью преимущественно сельского населения. Заражение городского населения происходит на дачных и садовых участках [351].

Результат серологического обследования 830 практически здоровых жителей г. Москвы и Московской области выявили сероположительные реакции на аскаридоз в 9,5 % случаев [16].

Анализ эпидемиологической ситуации по гельминтозам в субъектах ДФО указывает на наличие стойких очагов аскаридоза и токсокароза на большинстве его территории, за исключением Республики Саха (Якутия) и Чукотского автономного округа, циркуляцию возбудителей среди населения [5].

Токсокароз сохраняет актуальность. О высокой активности эпидпроцесса в Курской области свидетельствуют исследования авторов [327] контаминации объектов окружающей среды яйцами токсокар. По уровню заболеваемости населения токсокарозом территории России неоднородна [291, 296, 45]. При иммунологическом обследовании жителей регионов доля серопозитивных лиц по токсокарозу в Ростовской области составляет 27,6 %, в Республике Северная

Осетия- Алания- 17,2 %, в Краснодарском крае — 22,5 %, Республике Карачаево-Черкесия — 17,9 %, Республике Адыгея - 35,2 %.

Сложная эпидемическая ситуация наблюдается в очагах биогельминтозов - описторхоза, дифиллоботриоза, тениидозов, эхинококкозов, трихинеллеза, клонорхоза [789, 90, 132, 145, 182, 183, 217, 279, 342, 431, 318, 178]. Циркуляции возбудителей этих паразитозов способствуют природные и социальные факторы [116, 117, 295, 410, 411, 412, 413, 456, 457, 178, 394].

На долю эхинококкоза в южных регионах приходятся 73,2 % случаев. Высокие показатели заболеваемости обусловлены природно-климатическими условиями, особенностями хозяйственно- бытовой деятельности [29]. В Южном Федеральном округе (ЮФО) в структуре биогельминтозов дифиллоботриозу принадлежит 44,4 % [29]. Случаи заболевания трихинеллезом в ЮФО выявляются в Республике Адыгея, Краснодарском крае и Ростовской области [29].

Трихинеллез сохраняет актуальность в мире [636]. Многолетние исследования в Уральском Федеральном округе выявили проблему трихинеллеза во всех регионах федерального округа. Этому способствует присутствие природных очагов, риск заражения в сочетании с социально-экономическими условиями [251, 253].

Сложная ситуация по трихинеллезу имеет место и в Приволжском федеральном округе, где имеются как природные, так и синантропные очаги [254]. Изучение материалов по эпидемиологии и эпизоотологии трихинеллеза в ДФО свидетельствует о существовании природных эпидемических и эпизоотически значимых очагов. При этом на северных территориях ДФО число видов диких животных- хозяев паразита ограничено. Благодаря только одному основному эпидемиологически значимому виду бурому медведю, заболеваемость носит спорадический характер.

На южных территориях ДФО в условиях стабильных природных очагов с выходом в синантропную среду, ежегодных природных катаклизмов в виде лесных пожаров и наводнений, добиться стабильного снижения заболеваемости не удается [255].

В результате серологического обследования 356 представителей коренного населения Хабаровского края антитела к возбудителю токсокароза были обнаружены в 34,7% наблюдений (95% ДИ 26,91–36,58) [402]. В отдельных населенных пунктах серопозитивность составила 64,5% (95% ДИ 52,61–76,43). Доля серопозитивных лиц к возбудителю эхинококкоза составила от 3,9% (95% ДИ 1,91–5,95) до 11,5% (95% ДИ 3,48–19,47) в разных населенных пунктах. Отмеченный факт, по заключению авторов, обусловлен тем, что практически все мужское население занято охотничьим промыслом. Результаты сероэпидемиологического исследования указывают на высокую частоту контактов населения с возбудителем токсокароза на всех обследованных территориях, эхинококкозу- в поселках, находящихся в лесной зоне [402].

В ДФО заболевание населения трихинеллезом регистрируется ежегодно в виде локальных вспышек и групповых очагов. В динамике показателей заболеваемости отмечено отсутствие повторяемости циклов [453, 199].

С целью оценки распространенности природно-очаговых гельминтозов в Хабаровском крае специалистами Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологи проведены экспедиционные исследования в поселках проживания нанайцев (с. Дада, Сикачи - Алян, Синда, Найхин) и удэгейцев (с. Гвасюги, Арсеньево). Сочетание жизненного уклада населения и природные предпосылки способствуют циркуляции возбудителей эндемичных для Дальнего Востока гельминтов [402]. В результате исследований 317 образцов биологического материала эндемичные трематоды диагностированы во всех обследованных селах. Клонорхоз выявлен у жителей с. Дада 10% (95% ДИ 0–20,8), с. Синда – 15,0% (95% ДИ 6,20–24,54), 8,2% (95% ДИ 1,31–15,08) обследованных лиц с. Сикачи - Алян. Яйца Nanaphyetus s. schikhbalowi были выявлены в 20,0% (95% ДИ 14,59–37,13) обследованных с. Гвасюги [402]. Данные исследования демонстрируют распространение в национальных поселках Хабаровского края дальневосточных трематодозов.

Эпидемическая ситуация по дирофиляриозу в Российской Федерации за последние 5 лет характеризуется снижением количества случаев и расширением

ареала [292]. Дирофиляриоз у собак известен более 300 лет, а единичные случаи заражения человека начали регистрировать с 1987 года [123, 86, 196, 368].

За последние 50 лет наибольшее число лиц дирофиляриоза отмечается у лиц, постоянно проживающих в странах Средиземноморского региона. Однако среди причин, объясняющих этот факт, люди чаще стали путешествовать с собаками, у которых дирофиляриоз протекает бессимптомно [544, 477, 536, 495]. Установлен факт, что D. repens и D. immitis содержат бактериально - эндосимбиот Wolbachia. Предполагается, что именно бактерии способствуют образованию воспалительных инфильтратов вокруг дирофилярий [544]. Такая же ситуация имеется и в России [86]. Эти наблюдения подтверждены в ряде отечественных исследований [87, 516, 123]. Сегодня проблеме этого гельминтоза уделяется больше внимание в региональном аспекте как в территориях низкого риска заражения, так и высокого. Так, к территориям низкого риска относят Московскую область [87].

Омская область географически относится к территории низкого риска передачи инвазии. Специалистами изучена вероятность формирования очагов дирофиляриоза в условиях г. Омска [85]. В результате исследований установлена зараженность собак дирофиляриозом в 3,2±0,8%. ДНК дирофилярий обнаружена в переносчиках, отловленных в различных районах города. В отдельных точках зараженность комаров составила 37,8±8,1% случаев. Это позволило авторам сделать заключение о наличии очагов дирофиляриоза на территории г. Омска [85, 362, 452].

В последние годы появляются данные о случаях заболевания животных и людей в средней полосе. Проведенная аналитическая работа отечественной и зарубежной литературы и отчетных данных по исследованиям в Калужской области [215] показывает, что выявленные случаи дирофиляриоза расценены как завозные, однако циркуляция возбудителя среди местных собак по данным комитета по ветеринарии при правительстве Калужской области, говорит о возможности местного заражения [215].

Юг России, в связи с высокой степенью пораженности окончательных и промежуточных хозяев, представляет собой зону риска для устойчивой передачи

данного трансмиссивного гельминтоза. Поэтому более 25% случаев дирофиляриоза человека, описаны в Российской Федерации, приходились на этот регион [142, 210]. Изучение зараженности комаров показали, что самая высокая инвазии отмечалась в Ростовской области. Экстенсивность инвазии отмечалась в Ростовской области (1,8±0,2%), а самая низкая - в Республики Адыгея (0,5±0,5%). В последующие годы в городах юга России увеличилась интенсивность инвазии дирофиляриями беспородных домашних собак до 22,7%. При этом в сельских районах в частных домашних хозяйствах их доля составляет 52,1% [210]. При этом в период с 2009 по 2016 год доля сельских жителей с заражением D. repens, по данным авторов [210] в сравнении с 2000–2008 годами увеличилась в 3 раза и достигла 31,2%.

Анализ данных литературы показывает, что развитию ситуации по дирофиляриозу в различных регионах и расширение ареала способствуют изменение климата, миграционные процессы, в том числе рост пассивной миграции животных (ввоз, вывоз, участие в выставках), увеличение числа бродячих собак и кошек, увеличение численности переносчиков, увеличение активности комаров [85, 369].

Малярия остается проблемой мирового масштаба [93]. Случаи малярии в Российской Федерации регистрируются ежегодно. Однако в последние годы все случаи малярии были завезены из стран дальнего зарубежья [180, 348, 399]. Наибольшую опасность эпидемиологических последствий по мнению авторов [180] представляет завоз трехдневной малярии в следствие хорошей адаптации возбудителя P. vivax - комара-переносчика рода Anopheles в условиях умеренного климата сезона передачи (июнь-сентябрь).

В последние годы в России регистрируются завозные случаи лейшманиоза - опасного зооноза. По информации Центра по контролю за заболеваемостью на 2004 год 1/10 часть населения Земного шара находятся под угрозой инфицирования лейшманиозом [166]. В мире ежегодно регистрируются случаи лейшманиоза [275].

В Российской Федерации завозные случаи лейшманиоза чаще регистрируются из республик Средней Азии, Закавказья, реже из дальнего

зарубежья (Иран, Сирия и др.) [347] В России зарегистрированы спорадические случаи инфицирования возбудителем лейшманиоза собак. Так, например, Крым является эндемическим очагом зоонозного лейшманиоза. Скрининговые исследования выявили 0,7% собак с подтвержденным паразитозом в республике Крым [166].

Краткий анализ сведений литературы свидетельствуют о распространении паразитарных болезней в регионах Российской Федерации. Важную информацию имеют сероэпидемиологические исследования.

1.2.Сероэпидемиологические исследования паразитозов в различных регионах Российской Федерации

Ведущие паразитологии страны назначение иммунологических исследований в проблеме биогельминтозов определили двумя направлениями.

Первое направление- иммунодиагностическое- как разработка и внедрение в практику здравоохранения эффективных тестов для дифференциальной диагностики инвазий и посттерапевтического обследования больных, контролирующего эффективность медикаментозного и хирургического лечения.

Второе направление- сероэпидемиологическое - массовое обследование практически здоровых людей с целью раннего выявления больных биогельминтозами на эндемических территориях. Задачей этого направления является также выявление ряда закономерностей эпидемического процесса, в частности, определения групп риска среди профессиональных групп, установления напряженности очагов и т.д. [165]. Решение столь важных задач серологических исследований в проблеме биогельминтозов возможно только в комплексе с изучением уровня заболеваемости населения и эпизоотологической характеристики территории.

Для правильной оценки эпидемиологической ситуации в очагах и прогнозирования спорадически возникающих заболеваний или заболеваний группового характера имеет смысл массовое серологическое обследование

населения для выявления иммунной прослойки и контингентов высокого риска заражения. При этом для определения уровня серопозитивности целесообразно одномоментное серологического обследование, которое дает более правильное представление о доле лиц, у которых произошла встреча с паразитом.

Серологическое обследование жителей в пределах района, где возникают вспышки, дает более полное представление об истинных размерах их в сравнении с клиническими данными. Нередко произошедшее заражение не реализуется в паразитологический процесс или клинически выраженное заболевания, в связи с чем часть заразившихся останется неуточненной, между тем обнаружение специфических антител будет доказательством наличия контакта с возбудителем инвазии. Исследования показывают, что имеется прямая корреляционная связь между уровнем серопозитивности населения и степенью эндемичности территории. Высокие показатели серопозитивности населения выявляются в районах с наиболее высокой заболеваемостью людей, пораженностью животных - окончательных и промежуточных хозяев биогельминтозов. В связи с этим выделяются три направления использования массовых серологических исследований: эпидемиологический надзор (текущий и предупредительный), изучение эпидемического процесса и оценка эпидемиологической эффективности оздоровительных мероприятий [165].

Самым распространенным биогельминтозом в РФ является описторхоз. Западно-Сибирский природный очаг описторхоза, приуроченный к Оби и Иртышу, отличается не только масштабом и напряженностью, но и уникальностью. На данной территории для функционирования паразитарной системы возбудителя описторхоза имеются все необходимые природные условия. С одной стороны, климатические, ландшафтно-географические факторы и гидрологический режим территории обуславливает оптимальную жизнедеятельность промежуточных хозяев O. felineus, с другой - обилие, высокая степень зараженности рыб семейства Cyprinidae, ее доступность, определяют высокий риск заражения дефинитивных хозяев. Обь-Иртышский бассейн занимает в пределах России площадь 2194,4 тыс. км (включая бессточные области) и является ее крупнейшей водосборной

территорией. В границах бассейна выделяют индустриальные: Челябинская, Свердловская, Кемеровская и Тюменская области, Ханты-Мансийский автономный округ - Югра, Ямало-Ненецкий автономный округ, а также аграрно-развитые регионы - Алтайский край, Омская, Курганская и Новосибирская области.

Следовательно, уникальное сочетание ландшафтных, климатических, гидрологических факторов Обь-Иртышского бассейна способствует устойчивому функционированию природных очагов этого гельминтоза.

Сведения литературных источников содержат информацию о распространенности на территориях, эндемичных по описторхозу, других паразитозов. К наиболее тяжелым в Западной Сибири относятся эхинококкоз, альвеококкоз, трихинеллез, токсоплазмоз и инфекции, передающиеся иксодовыми клещами.

Первые сведения об использовании иммунологических методов в эпидемиологических исследованиях при описторхозе отражены в публикациях второй половины прошлого столетия [94]. Заслуживают внимания первые опыты сероэпидемиологических исследований в контингентах коренного и пришлого населения в очагах гельминтозов Западной Сибири и Казахстана [226].

Сероэпидемиологические исследования приобретают особое значение в изучении эпидемического процесса при паразитозах, которым свойственен полиморфизм клинических проявлений, высокая частота бессимптомных форм и в тех случаях, когда паразитологические методы малоэффективны, серологические исследования являются единственным надежным методом изучения их эпидемиологии [343, 344].

Так, первые сероэпидемиологические исследования токсокароза проведены в г. Москве [464], эхинококкозов – в населенных пунктах Казахстана [361], в районах Туркменистана [186], клонорхоза - в Хабаровском крае [115], описторхоза - в Омской области [114], трихинеллеза - на территории Тюменской области [253], в северных регионах [337].

Сероэпидемиологическое обследование заняли в последние годы прочное место в изучении эпидемиологии паразитарных болезней. Благодаря внедрению

высокочувствительных и специфических тестов и выпуску стандартизированных тест-систем с помощью сероэпидемиологических обследований изучаются самые различные аспекты сероэпидемиологии паразитозов, в том числе и таких инвазий, при которых эффективны паразитологические методы диагностики (описторхоз, шистосомоз и др.).

Сероэпидемиологические исследования, проведенные у жителей Омской области в 1997–2010 гг. на эхинококкоз, выявляли антитела к эхинококкам практически ежегодно за весь период наблюдений как у взрослых, так и у детей [321]. Общий уровень серопозитивности обследованных лиц составил 6,5±0,5%. Однако в разные годы он колебался от 1,5±0,4%- 2,0±1,4% (2010, 2008) до 28,4±1,4 (2002). У взрослых за весь период наблюдений в среднем антитела к эхинококку выявлялись у 12,1 ±1,2% городских жителей и у 1,1 ±0,4%, проживающих в сельской местности, среди детского контингента в 9,0±2,5% городских жителей и 3,5±1,7% сывороток крови детей, проживающих в сельской местности [321]. Регистрируются случаи тяжелого течения у людей [376].

Сероэпидемиологические исследования проведены на севере Западной Сибири 664 сотрудников нефтегазовых предприятий: «Надымгазпрома» (ЯНАО) и «Сургутнефтегаза» (ХМАО). Среди работников этих объединений выявлены сероположительные реакции к эхинококкозу, составили 1,64% среди надымчан и 1,3% среди сотрудников «Сургутгазпрома». Территория дислокаций этих объединений являются эндемичные по эхинококкозу. При этом Надымский район относится по данным литературы к территории с высоким риском заражения, Сургутский- с низким [309]. Исследования 595 сывороток крови от здоровых лиц на трихинеллез на территории северных районов ХМАО выявили у жителей Сургутского района (п.Сытомино) специфические антитела в 1,8% случаев, в Нефтеюганском районе (п. Салым) в 2,2% [340].

Территория Дальнего Востока (Амурская область, Хабаровский край) является эндемичной по ряду зоонозных биогельминтозов, геогенетически связанных с районами Юго-Восточной Азии (клонорхоз, метагонимоз,

нанофиетоз). Эпидемиологически значимыми являются трихинеллез, эхинококкоз и токсокароз.

На территории Хабаровского края проведено сероэпидемиологическое обследования 5932 жителя на токсокароз, эхинококкоз, трихинеллез [308], выявлено 1476 серопозитивных лиц. Положительные находки зарегистрированы во всех территориях, однако имела место территориальная неравномерность. Самые высокие показатели серопревалентности выявлены в отношении возбудителя токсокароза- 79,88±1,04%. Доля серопозитивных лиц к эхинококкозу составила 15,51±0,94%. Антитела к T. spiralis выявлены в 4,61±0,55% от общего числа позитивных результатов [308].

Данные литературы свидетельствуют о широком распространении трихинеллеза [401]. На юге России специалистами Ростовского НИИ проведены сероэпидемиологические обследования населения Краснодарского края. Так, из 354 здоровых жителей Туапсинского района положительные результаты на трихинеллез получены в 16,7±1,9% обследованных. Сероэпидемиологическое обследование 3762 городских жителей Краснодарского края выявило 4,1±0,3% сероположительных результатов. При этом у городских жителей степной зоны (г. Краснодар и Тимошевск) выявлено 2,2±0,2% серопозитивных лиц, у жителей горнолесной зоны (г. Туапсе) - в 5,1±0,4% [401].

Результаты сероэпидемиологических исследований на юге России показали, что частота обнаружения специфических антител к антигенам T. spiralis среди здорового населения в регионе колебались от 2,0% в г. Ростове-на-Дону до 7,5% в - Алании. В Республике Адыгея этот показатель составил 2,6% [401].

При иммунологическом исследовании жителей региона на токсокароз доля серопозитивных лиц в Ростовской области составила 15,4%, в РСО- Алания- 17,2%, Краснодарском крае - 22,5%, в Республике Адыгея - 44,7%. Из числа обследованных на эхинококкоз показатель частоты сероположительных реакций колебался от нулевого показателя в РСО- Алании до 8,0% в Крымском районе Краснодарского края, в целом по краю - в 6,5% наблюдений (исследований 2002–2007 гг.) [296].

Токсокароз для юга России представляет ветеринарную и медицинскую проблему. Исследования, осуществленные на 5 территориях юга России (Республика Адыгея, Карачаево-Черкесской, Астраханской и Ростовской областях), выявили достаточное высокие показатели серопозитивности на всех изученных территориях. Так, при серологическом обследовании с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) 6270 условно здоровых жителей уровень антител к антигенам токсокар колебалось от 20,25% в Астраханской области до 37,17% в Республики Адыгея, что предполагает более высокий уровень заболеваемости токсокарозом, чем по данным официальной регистрации [291].

Эхинококкоз по данным официальной статистики для регионов юга России является серьезной проблемой. Показатели заболеваемости на территориях Северного Кавказа и Поволжья ежегодно превышают среднефедеральные в 2,4–3,5 раз. В период 2008–2015 гг. методом ИФА исследовано 2184 сывороток условно-здоровых жителей Ростовской области. В среднем доля серопозитивных лиц составила 3,2% и колебалась от 7,0% до 0,6–2,2% в разных населенных пунктах. В Республике Карачаево-Черкесии, где регистрируются высокие показатели заболеваемости данных гельминтозом, этот показатель составил 3,0% [12].

Обследование 801 жителя в Ростовской области и Республике Адыгея (2016 -2017 гг.) выявили сероположительные реакции на токсокароз в 27,7%, аскаридоз - 22,8%, трихинеллез - 2,9% и эхинококкоз - 4,6% наблюдений [339]. Авторы отмечают, что, несмотря на природно-ландшафтные и некоторые социально--экологические различия указанных субъектов Российской Федерации, тенденции распространения этих инвазий сходны [339].

Эхинококкоз является важной медицинской проблемой для многих регионов стран мира, в том числе и для Азербайджанской Республики [103]. Изучение сероэпидемиологических особенностей в очагах эхинококкоза, расположенных в четырех различных физико-географических регионах Азербайджанской Республики по результатам обследования 2393 человек, выявило серопревалентность к возбудителю эхинококкоза в среднем в 7,23±0,53% наблюдений [106]. При этом наиболее высокая серопозитивность отмечалась у лиц,

содержащих сельскохозяйственный скот и собак (11,81±1,2%). Подходы российских ученых в изучении распространения, районирования паразитарных заболеваний широко используется в Кыргызстане [119, 120, 121, 248, 290, 289, 352, 181].

На территории 4 субъектов Дальневосточного Федерального округа (ДФО) исследованы сыворотки крови здорового населения: в Хабаровском крае (4275 человек),Еврейской автономной области (300 человек), Амурской области (618 человек), Республике Саха (Якутия) - 925 человек. Всего исследовано 6318 сывороток крови. В целом по Федеральному округу серопозитивные к E. granulosus лица были на всех обследованных территориях ДФО. Средний показатель серопревалентности составил 5,8±0,29%. Выявлена территориальная неравномерность показателей выявления антител у населения ДФО. Наибольшее число серопозитивных лиц выявлено в Еврейской автономной области (26,3±2,54%) с наибольшим показателем в Биробиджанском районе (40,4±4,9%). По мнению авторов, это свидетельствует о высокой частоте контактов населения с возбудителем [318].

Серологические исследования на лямблиоз проведены в группе пациентов с аллергическими заболеваниями на базе Казанского НИИЭМ в течение 10 лет (с 2007 по 2017 годы). В результате из 4000 исследований в 32,1% сывороток регистрировались суммарные антитела и 7,9% - антитела класса М к антигенам лямблий [174].

Анализ серологических исследований в г. Астрахань и Астраханской области (1671 человек) с 2015 по 2017 г. выявили 18,7% серопозитивных сывороток на токсокароз, 11,9%- на эхинококкоз, 12,6% - описторхоз, 5,3- трихинеллез [338].

В Республики Адыгея важное значение имеют ларвальные гельминтозы. Методом ИФА определили наличие специфических антител класса G к Toxocara canis, Echinococcus granulosus и Trichinella spiralis в 1500 сыворотках крови условно здорового населения, проживающего в Республики Адыгея [341]. Выявлена значительная доля серопозитивных лиц на токсокароз. Так, среднемноголетние показатели серопревалентности составил 37,2%. Среднемноголетние показатели

серопревалентности к возбудителю эхинококкоза были 2,77%, трихинеллеза - 1,23%. Выявленные результаты исследований свидетельствуют о сохраняющемся потенциальном риске заражения ларвальными гельминтозами населения Республики Адыгея [341].

Лямблиоз считается одной из наиболее распространенных кишечных инвазий во многих странах [528, 529, 530, 537, 510]. Исследования сераспространенности G. lamblia среди подростков проведено в четырех случайно выбранных школах г. Новосибирска, в котором приняли участие 397 подростков возрасте 14–17 лет (171 мальчиков и 226 девочек). Распространенность сывороточных антител к лямблиям у подростков в крупном промышленном центре Новосибирска составила 12,1%. При этом у инвазированных лямблиями в 2 раза чаще отмечались антитела к антигенам описторхисов - в 16,7% против 8,0% случаев. И, хотя пути передачи лямблиоза и описторхоза разные, авторы считают, что вероятным объяснением может быть более низкий уровень гигиенических привычек у детей с двумя паразитозами [310].

Разработка многоцелевых диагностических тест-систем дала возможность провести сравнительные сероэпидемиологические обследования паразитозов в смешанных очагах на примере токсокароза, токсоплазмоза [343, 344] и эхинококкоза, токсокароза, фасциолеза, токсоплазмоза [184], эхинококкоза, альвеококкоза и трихинеллеза в Ханты-Мансийском автономном округе [340].

Исследования при описторхозе в Обь-Иртышском очаге на территории Западной Сибири выявили у инвазированных возбудителем описторхоза сероположительные реакции на эхинококкоз в 20,3% ± 0,2%, альвеококкоз - в 13,1 ± 0,3%, трихинеллез - 39,1%±0,1%, ИКБ - 47,9 ± 0,2% и токсоплазмоз - 38,9 ± 6,7% [386].

Современными исследованиями показано, что в настоящее время целесообразно обследовать пациентов на ряд возбудителей.

Полипаразитизм - распространенное явления, при котором наблюдаются поражения человека несколькими видами возбудителей [70, 71].

Исследования в районах Ханты-Мансийского автономного округа выявили сочетания различных паразитозов как в городах (37%), так и в сельской местности (63%), как среди взрослого (68%), так и среди детского населения (32%) [70]. Автором установлено, что 6 видов паразитозов (описторхоз, дифиллоботриоз, лямблиоз, аскаридоз, энтеробиоз, трихоцефалез) наиболее часто встречаются в полиинвазиях. При этом зарегистрировано 16 вариантов сочетанности, частота сочетания описторхоза и дифиллоботриоза составила 42% [70].

По данным комплексного обследования жителей г. Омска и северных районах области антитела к паразитарным патогенам выявлены в 58,8±3,8%. При этом у сельских жителей в 75,0±4,3%, у городских - 35,1±4,5%. Моноинвазии установлены в 35,9±5,5% наблюдений [247]. Ведущее место среди моноинвазий принадлежало токсоплазмозу (14,1±2,7%), токсокарозу (10,5±2,4%), описторхозу (6,5±1,9%), лямблиозу (3,5±1,5%). Антитела одновременно к нескольким видам паразитов выявлены у 22,2±3,2% обследованных. При этом наиболее часто встречались микст-инвазии с токсоплазмозом: токсоплазмоз + токсокароз (11,2%), токсоплазмоз + лямблиоз (2,4%), токсоплазмоз + описторхоз (1,8%). В 2,4% имели место и трехчленные полиинвазии (токсоплазмоз, лямблиоз, токсокароз) [247].

Анализ данных литературы по результатам сероэпидемиологических исследований показал, что в регионах имеет место сочетание различных паразитозов. Возникновение микст-инвазий обусловлено экологическими условиями формирования множественных очагов в однотипных ландшафтах, одинаковыми механизмами, путями и высоким риском заражения на очень больших территориях [386]. Актуальность изучения микст-заболеваний возрастает, так как смешанные инфекции в современный период -весьма важное и распространенное явление. Эта проблема, помимо прикладного значения, представляет и фундаментальный аспект, тесно связанный с проблемой симбиоза как формы существования непосредственных организмов, в частности, микроорганизмов и гельминтозов [20, 40, 17]. О.В. Бухарин с соавторами [2007] отмечает, что одна из загадок живой природы и ключевой вопрос в ней – механизмы симбиотических взаимоотношений [40].

Сложность сочетанных форм инфекций прежде всего определяется паразитоценозом, который в организме человек реализуется различными вариантами взаимных связей, развитием реакций, не свойственных моноинфекции, созданием условий для формирования принципиально новых инвазионных и эпидемиологических процессов [326, 444, 581, 500, 599, 140].

Для некоторых регионов мира сочетание инфекций и инвазий является краевой инфекционной патологией из-за эндемичности того или иного гельминтоза. В зоне Северной Африке таким гельминтозом является шистосомоз, на Дальнем Востоке - клонорхоз, в зоне Обь-Иртышского бассейна- описторхоз [44, 584, 506, 497, 566, 611, 612, 590, 616, 627, 635, 410, 411, 412, 413].

1.3.Клинические особенности проявлений сочетанной патологии гельминтозов и инфекций

По литературным данным на долю смешанных инфекций приходится до 30–50% случаев, это приводит к трудностям правильной диагностики, профилактики и лечения смешанных инфекций [25, 140]. Смешанные инфекционные и паразитарные болезни встречаются повсеместно, так как у многих возбудителей инфекционных болезней есть общие механизмы передачи и общие факторы передачи, что способствует одномоментному заражению человека несколькими видами патогенных микроорганизмов [175]. По данным многих авторов, микст-инфекции характеризуются более тяжелым течением, частыми рецидивами и неблагоприятными исходами [176, 231, 232, 41, 455].Первые исследования и наблюдения за микст-инфекциями принадлежат Л. Пастеру (1863), который наблюдал за болезнью шелковичных червей и установил, что она вызывается двумя организмами - простейшим и грибом [41]. Течение микст-инфекции зависит от нескольких факторов – биологических свойств возбудителя, особенностей организма хозяина и факторов внешней среды [4].

По мнению А.Ф. Быковского смешанную инфекцию необходимо рассматривать как особую форму инфекционного процесса, имеющего свои типы,

формы, уровни, факторы, способствующие формированию смешанной инфекции, исходы взаимодействия ассоциантов, особенности клиники, диагностики, профилактики и лечения микст-инфекций. При смешанной инфекции возбудители, взаимодействуя друг с другом, могут существенно изменять свои патогенные свойства. Клинические проявления микст-инфекций своеобразны, не характеризуются совокупностью симптомов, специфичных для каждого из составляющих из заболеваний. Чаще они сопровождаются активизацией патологического процесса [41].

Течение острой дизентерии на фоне кишечного амебиаза имеет более выраженный интоксикационный и колитический синдромы. Причиной тому служит одновременное поражение толстого отдела кишечника и шигеллой и амебой, причем, чем глубже эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки кишечника, тем тяжелее протекает микст-инфекция. Спонтанного выздоровления не наступает, формируется рецидивирующее течение амебиаза, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом, чаще возникают внекишечные поражения при кишечном амебиазе (амебный гепатит, амебные абсцессы печени, амебиаз легких) [175]. Требуется более длительный прием антибактериальных препаратов, иногда повторные курсы антибиотиков [175].

Микст-инфекция дизентерии и балантидиаза характеризуется тяжелым и крайне тяжелым течением со смертельным исходом. Течение имеет яркую клиническую картину, выраженный болевой синдром, нередко развивается истощение, часто возникают грозные хирургические осложнения в виде перфорации толстого отдела кишечника, гнойного перитонита, тромбоза мезентериальных сосудов [175].

Микст-инфекция острой дизентерии и лямблиоза имеет более тяжелое и затяжное течение дизентерии с частым вовлечением в процесс тонкого отдела кишечника, печени и желчевыводящих путей. Увеличивается продолжительность диареи и бактериовыделения, а также продолжительность заболевания. Повышается частота рецидивов. Угнетается иммуногенез, особенно показатели фагоцитоза, которые увеличиваются более чем в 2 раза, снижаются показатели

специфической защиты в десятки раз. Происходит переход латентной формы лямблиоза в клинически выраженную [175].

Дизентерия, протекающая на фоне острой фазы гельминтоза, главным образом, в сочетании с аскаридозом, стронгилоидозом, описторхозом, характеризуется более тяжелым течением, выраженным интоксикационным синдромом, синдромом колита, которые сочетаются с аллергическими реакциями и поражением органов, не свойственных дизентерии.

Особенно тяжело протекает дизентерия на фоне острого описторхоза. Регистрируется гиперпирексия, наблюдается спутанность сознания вплоть до сопора, в тяжелых случаях появляется полиморфная экзантема с геморрагическим компонентом, гепатоспленомегалия и нарушение пигментного обмена [175].

Все гельминтозы способствуют более затяжному течению острой дизентерии, длительному выделению шигелл и переходу в хроническую стадию.

Брюшной тиф, сочетающийся с малярией, имеет более тяжелое и длительное течение, которое проявляется в 3,5 раза учащением рецидивов и осложнений и появлений осложнений, которые встречаются только при малярии - малярийная кома, гемоглобинурийная лихорадка.

Многие исследователи изучали влияние паразитарных инвазий на течение брюшного тифа, особенно в природных очагах описторхоза [231, 92, 27].

Высокая частота заражения брюшным тифом при гельминтозах связана со способностью паразитов снижать резистентность человека к возбудителям инфекционных болезней, особенно к тем из них, заражение которыми происходит через слизистую оболочку кишечника. Гельминты оказывают отрицательное действие на процесс формирование брюшнотифозного иммунитета из-за аллергизации организма. Антитела, которые появляются на внедрение гельминта в организм, могут полностью блокировать выработку субпопуляции Т-лимфоцитов, которые реализуют клеточный иммунитет. Это приводит к резкому снижению санации при брюшном тифе. Постоянное образование ЦИК приводит к снижению способности иммунной системы к борьбе с брюшнотифозной инфекцией. Гельминты используют для своего питания витамины и микроэлементы, это

приводит к нарушению всех видов обмена и затруднению репаративных процессов и формированию защитных реакций [175].

По данным А.В. Лепехина (1989) [167], при описторхозе значительно подавляются неспецифические факторы защиты организма и клетки, реализующие иммунные реакции, в связи с этим у больных брюшным тифом и паратифами, возникают интенсивная бактериемия и мощная диссеминация в органы и системы [175].

При сочетании малярии и вирусного гепатит А заболевание имело более тяжелый характер, клиническая картина малярии могла начаться в период реконвалесценции вирусного гепатита А. При появлении желтухи усиливались явления интоксикации, появлялась гектическая лихорадка, без типичных малярийных пароксизмов, выраженные нарушения пигментного обмена с поражением почек. Чаще возникают осложнения и формируется длительный период выздоровления [175]. Выявлено более длительное восстановление биохимических проб после антигельминтной терапии описторхоза при сочетании с хроническим вирусным гепатитом [82], чем при моноинвазии описторхоза [3460].

Изучалось влияние токсоплазменной инвазии на течение и эффективность специфического лечения онкозаболеваний [235].

Имеются сообщение о значительно более длительном сроке лечения микроспории гризеофульвином на фоне аскаридоза и энтеробиоза, гименолепидоза и трихоцефалеза [403].

Описторхозная инвазия способствует формированию брюшнотифозного носительства и обуславливает более тяжелое течение болезни, способствует более тяжелому течения дизентерии и вирусного гепатита, предрасполагает к переходу заболевания в хронические формы [92].

Экспериментально на лабораторных животных было обнаружено, что морфологические и гистохимические изменения в лимфоидных органах свидетельствуют о более выраженном угнетении иммунологической реактивности организма при смешанной инвазии хронического описторхоза и токсоплазмоза. Наблюдалась выраженная деструкция клеток, несовместимая с жизнью, и

генерализация токсоплазмозного процесса с резким угнетением плазмоклеточной и макрофагальной реакции [134]. Особенности течения заболевания отмечены при сочетаниях гельминтозов и протозоозов [109, 143, 160, 200, 234, 441, 603].

Любые ассоциированные варианты болезни имеют тенденцию к воссозданию явлений, не свойственных моноинфекции. В то же время смешанный процесс представляет собой явление строгой целостности взаимосвязанных систем организма, не исчерпывается каким-либо одним выражением патологическим формированием, а представляет собой комплекс взаимообусловленных процессов [190, 191].

1.4.Иммунные механизмы в развитии патологического процесса при паразитозах

Обширные исследования в области клинической иммунологии показали, что изменения в иммунной системе возникают под влиянием различных причин, в том числе, и по ходу инвазионного процесса [26, 141]. Структура дискретности иммунной системы, ее огромные пластические возможности, тесная связь с кроветворением, соединительной тканью, гормональной системой и балансом витаминов служат причиной своеобразия патологических проявлений в иммунной системе [179. 313, 325, 505, 518, 551].

Инвазионный процесс является выражением взаимодействия двух генетических и антигенно чужеродных организмов. В настоящее время доказано, что паразиту могут быть свойственны разнообразные приспособления к преодолению иммунной защиты хозяина [173]. Возбудители могут активно воздействовать на иммунную систему и изменять ее, даже отменять сформировавшийся иммунный ответ [220].

Вызванное возбудителем угнетение той или иной клеточной системы и дерегуляция взаимодействия называется приобретенным, вторичным иммунодефицитным состоянием, которое можно расценивать как выражение патологических изменений иммунной системы [335].

В области инфекционной и особенно паразитарной патологии, накоплен большой фактический материал, демонстрирующий неэффективность иммунной реакции организма хозяина вследствие биологических особенностей паразита.

Простейшие и гельминты характеризуются высокой организационной, сложной схемой жизненного цикла. В настоящее время установлено, что иммунный ответ и иммунная защита характеризуются особенностями реакции к определенному виду, штамму, стадии развития паразита. Смысл стадийной специфичности иммунного ответа заключается в том, что каждая стадия развития паразита в антигенном и иммунном отношении достаточно обособлена. Каждой стадии развития паразита присущи не только свои особенности развития, снижение ответной реакции или блокирования паразитом [487, 488, 501, 509].

Морфологические и анатомические приспособительные реакции возбудителя, препятствующие взаимодействию патогена с антителами или иммуноцитами включают внутриклеточный паразитизм (простейшие: плазмодии, лейшмании, токсоплазмы), споро- и цистообразование (простейшие и гельминты), особенности локализации возбудителей, защищающие от действия эффекторных механизмов иммунного ответа (локализация в иммунологически привилегированных органах). К последним относят центральную нервную систему (токсоплазмиды, цистицерк, боррелии), плацента и плод (токсоплазма, боррелии и др.), хрящевые ткани (лейшмании).

Неэффективность иммунного ответа (или его отмена) в результате стадийной изменчивости возбудителей, в том числе вариантной изменчивости поверхностных антигенов, при постоянной локализации паразита в организме теплокровного отмечена, например, при инвазировании кишечными гельминтами, плазмодиями, микрофиляриями, африканскими трипаносомами [446].

Множество приспособленных возможностей паразитов и преодоление отрицательного действия иммунного ответа хозяина на возбудителя не исчерпываются стадийностью развития последнего. Паразиты содержат вещества, антигенно идентичные тканям хозяина [472, 553, 573], и даже экскретируют их [446].

К перекрестно-реагирующим системам антиген-антитела хозяина и паразита относятся аутоантитела к эритроцитам (P. falciparum), холодовые изоантитела к эритроцитам (T. cruzi), антитела к ДНК, клеткам гладкой мускулатуры, эндокарду, стенке кровеносных сосудов, миелину (P. falciparum, L. donovani, T. cruzi). Возбудители и их метаболиты содержат биологически активные вещества, вызывающие патологические состояния, реакции антител-антитело активизируют кининовую систему, способствуют накоплению простагландинов, аминопептидов (серотонина, гистамина и др.), что приводит к нарушению иммунного ответа и кроветворения [15].

Анализируя сведения литературы в хронологическом аспекте, можно отметить, что уже первые публикации по формированию патологического процесса описторхоза основывались на положении об инвазионном процессе как отражении хозяино-паразитных отношений [76, 164, 208, 209, 447]. Е.С. Лейкина (1981) [164], подводя итог сведений по проблеме иммунопатологических исследований по описторхозу, заключает, что описторхи, как и другие паразиты индуцируют иммунный ответ макроорганизма, развитие которого соответствует общим закономерностям иммуногенеза как цепь дифференцировки иммунокомпетентных клеток в ответ на антиген гельминта [386].

Н.Н. Озерецковская (1970) [224] делает важное заключение о стереотипной реакции инвазированного организма на антигенные раздражители.

В исследованиях клеточного и гуморального иммунитета в различные фазы инвазии ученые научно-исследовательских центров подтверждают данное утверждение [83,112, 147, 264, 280, 386, 387, 426].

Клинико-эпидемиологическими исследованиями [386, 387] доказана связь клинических проявлений описторхоза со спектром иммунологической реактивности и активности эпидемического процесса. Математическим моделированием было установлено, что широкий спектр клиники описторхоза обусловлен выраженностью иммунного ответа при сочетанном влиянии возраста, пола, групповой принадлежности крови, интенсивности и длительности инвазии,

частоты суперинвазии, длительности проживания в эндемичной местности [386, 387].

Изучение иммунитета в разные фазы описторхозной инвазии активно проводилось в 80-90-е годы прошлого века и выявило полиморфные и разнонаправленные изменения всех звеньев иммунного статуса [77, 223, 265, 280, 455]. Прослежена динамика восстановления иммунитета у больных в различные сроки после специфической терапии с учетом исходной тяжести болезни [76, 386]. Полученные результаты подтверждают теоретические предположения Здродовского (1963) [100] и Лейкиной (1981) [164] о том, что антитела при гельминтозах хотя и являются индикаторами иммунной перестройки организма, но не обладают протективной активностью.

Более того, Озерецковская (1976) относит выраженность иммунологических реакций к факторам патогенеза гельминтозов и считает, что их чрезмерная выраженность обуславливает отрицательное влияние на течение инвазионной болезни [221].

В группах больных с хроническим описторхоза выявлены изменения моноцитарного и лимфоцитарного ростков кроветворения, снижение популяции Т-лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов, высокое содержание ЕК-клеток, гиперглобулинемия как проявление нарушения иммунорегуляторной хелперносупрессорной функции [88, 135, 288, 323, 324, 354, 396, 420, 422, 465]. Не исключено, что уже у этот период формируется аутоиммунный процесс [386].

После устранения инвазии восстановление нарушений отмечается поэтапно, но даже спустя 1,5–2 года после успешного лечения у больных хроническим описторхозом не восстанавливается полностью функционирование звеньев иммунной системы [386].

Разнонаправленные изменения гуморального и клеточного иммунитета выявлены исследованиями последних лет [72, 61, 64, 207, 606, 471, 558, 571, 624]. Особое внимание исследователей обращено на состояние Т-клеточной системы иммунитета и реакцию этих клеток на отторжение чужеродных антигенов [95, 323, 324, 539, 549, 531, 55, 558, 588, 619, 555, 538, 571].

Взаимосвязи клинических проявлений и лабораторных изменений в исследованиях показало, что наличие кожного синдрома у больных описторхозом сопровождается выраженным снижением функциональной активности нейтрофилов, в связи с чем этот показатель можно считать маркером тяжести патологии [189]. Экспериментальные исследования инвазии O. felineus при культивировании в моноцитарных клетках с антигеном описторхов in vitro выявили усиление продукции противовоспалительных цитокинов Th2 и подавление продукции Th-1-стимулирующих цитокинов. Это способствует смещению баланса Th1/Th2 в сторону Th2 иммунного ответа, индуцирует фенотипы Th17. Повышенная продукция цитокинов ИЛ-6, возможно, опосредует воспаление гепатобилиарной системы, так как ИЛ-6 является мощным лимфогеном и хематтрактантом моноцитов [434, 432, 433].

Дисбаланс иммунной системы организма при описторхозной инвазии способствует как развитию микробиоты в гепатобилиарной системе, так и процессу малигнизации холангиоцитов, то есть является одним из ведущих промоторных факторов холангиоканцерогенеза [323]. Исследователи считают [146], что в основе аутоиммунных механизмов лежат инфекции, которые индуцируют комплексные изменения в тимусе.

В последние годы возрастает количество исследований при различных иммуновоспалительных процессах. В работе Yong L. с соавт. (2019) [485] показано, что при шистосомной инфекции низкое количество В-лимфоцитов коррелирует с активацией формирования гранулем, уровнем воспаления и фиброза печени.

Современные подходы в изучении белков острой фазы воспаления семейства пентраксинов (С-реактивного белка и сывороточного амилоида (PCSAP)) – планомерное исследование иммунопатологии воспаления, механизмов кооперации факторов врожденного и приобретенного иммунитета, оценка роли иммунных и биохимических сдвигов в патогенезе широкого круга заболеваний [270, 628].

Исследования патогенеза воспалительных процессов различного происхождения позволили сформулировать оценки уровня CRP (С-реактивный белок) как неотъемлемого компонента теста I уровня при оценке иммунного

статуса. У человека основным индуктором гена CRP является интерлейкин ИЛ-6, а ИЛ-1 и стероиды усиливают эффект ИЛ-6 [270].

В патогенезе гельминтозов к важнейшим факторам относят аллергию. В последние годы это феномен оценивают с позиции эволюционных процессов [75].

Аллергия является эволюционно сформированной биологически целесообразной формой реактивности, направленной на распознавание низких концентраций аллергена, поступающего в определенном временном режиме в организм, и состоит в организации аллергического воспаления, предназначенного для элиминации чужеродного антигенного материала, не распознаваемого другими иммунологическими способами [75].

В исследованиях, посвященным иммунодепрессивным и патологическим механизмам при инфекционной аллергии [91], у больных со стафилококковыми инфекциями по мере продолжительности нахождения патогенного стафилококка в организме выявляют значительное углубление симптомокомплекса патологических реакций, формирование анемии, нейтропении и дефицита фагоцитарной защиты. При этом нарушение возрастного формирования иммунологической реактивности обусловлено реакцией естественного иммунодепрессанта ИЛ -10 и проявляется дефицитов IgA, низким уровнем активности клеточно-опосредованной цитотоксичности Т-лимфоцитов.

Исследования иммунного реагирования при паразитозах, в том числе и при сочетанных формах, носят единичный и фрагментарный характер.

1.5.Биохимические исследования гепатобилиарной системы при описторхозной инвазии

Анализ литературных данных демонстрирует изменения показателей всех биохимических синдромов, сформированных по патоморфологическому и патофизиологическому принципу: холестаза, цитолиза, гепатоцеллюлярной недостаточности, воспалительного синдрома [35, 27, 25, 232, 386, 463, 21].

Выявлено, что степень нарушений отдельных функций печени и ферментативной активности сыворотки крови в острой и хронической фазах описторхоза различная. При этом максимальные изменения отмечены в острой фазе [108], в то время как хроническая фаза характеризовалась нормальными показателями аминотрансфераз, фосфотазной и холестеразной активности [386, 24, 229].

Клинические исследования у больных с хроническим описторхозом выявили умеренное повышение уровня билирубина и уровня щелочной фосфатазы [104].

Сочетанные инфекционные и паразитарные формы по данным литературных источников имеют определенные особенности клинической симптоматики и формирования патологического процесса, а также изменения биохимических проб [231]. При сочетании хронического гельминтоза и острого вирусного гепатита [231] отмечалось более тяжелое поражение печени, чем при изолированном воздействии вируса. По результатам биопсии [285] при микст-заболевании обнаружена меньшая частота некрозов и степень фиброзирования паренхимы, чем при вирусном гепатите, что авторы объясняют нарушением элиминации инфицированных вирусом гепатоцитов вследствие паразитарного иммунодефицита. При сочетании иксодового клещевого боррелиоза с хроническим описторхозом наблюдается более тяжелое течение заболевания и разнообразие клинических симптомов [231,370].

Особенности патогенеза микст-заболеваний, по-видимому, обусловлены тем, что основной задачей паразита в макроорганизме является «выживание» и выполнение репродуктивной функции за счет метаболических процессов хозяина [461, 506]. Исследования метаболических функций при описторхозной инвазии и других паразитозах носят фрагментарный характер. Наш интерес к состоянию метаболических функций обусловлен локализацией паразита в гепатобилиарной системе, занимающей центральное место в координации энергических потоков. Печень занимает ключевые позиции по поддержанию гомеостаза, поэтому изменения ее функционального состояния при описторхозе влияют на резерв

реактивности организма к воздействию других факторов: физиологических, инфекционных, терапевтических [261].

1.6.Микробиоценозы в патогенезе паразитозов

Изучение влияния микрофлоры на особенности течения описторхозной инвазии можно разделить на два этапа. Первая точка зрения рассматривала бактерий как причины воспалительных заболеваний органов желчевыводящей системы [152, 320, 322, 6, 7, 259, 22, 102]. Другая точка зрения отрицала роль бактериального фактора в патогенезе [47, 63, 419]. В качестве аргумента авторы выдвигали факт отсутствия микрофлоры в желчи больных и у экспериментальных животных.

Второй этап исследования роли микробиоценозов в патогенезе описторхоза сопряжен с исследованиями кишечного дисбактериоза.

Экспериментальные исследования Пекло, Кондинского и соавт. (1989,1993 г.) [287, 133] выявили дисбаланс в микробиоценозе у животных уже на сороковой день инвазии с тенденцией снижения содержания молочнокислых бактерий. Уже в ранние сроки инвазии увеличивалось содержание колифлоры со сниженной ферментативной активностью.

Этими исследователями были выдвинута идея симбиотной микрофлоры описторхов. Степановой Т.Ф. (2002) [386] выявлена стадийность дисбиозов. Факт высокого микробного обсеменения желчи в острую фазу описторхоза коррелирует со снижением иммунореактивности организма и развитием воспалительной реакции как закономерной реакции организма.

Исследования последних лет состояния микрофлоры гепатобилиарной системы на фоне длительной описторхозной инвазии установили взаимосвязь обсеменения протоковой желчи микрофлорой и выявления в желчи эндогенного фактора мутагенеза (канцерогенеза) – вторичных желчных кислот [323]. По теории автора при хроническом описторхозе билиарная система может колонизироваться многокомпонентной микрофлорой, часть штаммов которой участвует в

биотрансформации желчных кислот с образованием неконъюгированной первичной желчной кислоты – холиевой и вторичных желчных кислот – литохолевой и дезоксихолевой, а также их сочетаний – факторов риска для развития холангиокарциномы [323].

Катаевой Л.В. (2021) [129] выявлено, что при снижении в кишечнике количества бифидо- и лактобактерий происходит расселение условно-патогенными бактериями рода Klebsiella и Escherichia coli со сниженными свойствами.

Нормобиота играет большую роль в организме человека [192, 416]. Дисбаланс нормальной кишечной микрофлоры становится патогенетическим элементом соматических и инфекционных заболеваний. Среди многообразия нормальной микрофлоры кишечника особое значение в поддержании гомеостаза человека имеют бактерии родов Lactobacillus и Bifidobacterium [13, 616, 216, 108, 193].

Так, бактерии рода Lactobacillus участвуют в обменных процессах, обладают способностью ингибировать различные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы [560, 561, 562].

На протяжении всего онтогенетического развития микробиом является фактором взаимодействия организма с окружающей средой [170].

Междисциплинарные исследования указывают, что микробиом комплексно взаимодействует с метаболической и иммунной системой организма, участвует в развитии патологического процесса организма человека [170, 620, 607, 543,621, 598, 462].

К настоящему времени приоритетными исследованиями являются изучение генетически детерминированных механизмов иммунного ответа на инвазию того или иного антигена [525, 622]. Исследования при псориазе показали, что в некоторых случаях патологический процесс может начинаться с изменения микробиоты кишечника, с ее дисбаланса. Дисбиоз при определенных генетических детерминированных дефектах иммунной системы и других функций инициирует хроническое воспаление кожи [65, 598].

Исследования микробиоты кишечника при пищевой аллергии показали, что одной из причин этой патологии могут быть изменения в видовом составе кишечной микробиоты за счет преобладания физиологически неадаптированных бактерий [246, 171, 330]. Внимание педиатров направлено на изучение возможного деструктивного влияния на клиническую микробиоту в случаях субклинического течения таких инвазий, как бластоцистоз, лямблиоз, аскаридоз [236, 58, 73, 74, 99, 159].

Экспериментальными исследованиями показало, что становление иммунной системы зависит от кишечных бактерий [626, 570, 484]. Кишечная микрофлора и ее метаболиты (короткоцепочные жирные кислоты, SCFAs) являются участникам процесса пролиферации и дифференцировки В- и Т-лимфоцитов [623]. Многочисленные когортные зарубежные исследования свидетельствуют о том, что аберрантная микробиота кишечника предшествует возникновению атопического заболевания [574, 569, 578, 586, 513, 602].

У детей с аллергическими заболеваниями в микрофлоре кишечника выявляли энтеробактерии (20%), грибы рода Candida (13%), бифидобактерии (15%), энтерококки (11%), бактероиды (8%), лактобактерии (7%), спорообразующие бактерии (6%) и стафилококки (6%) [236]. Имелись различия в составе микрофлоры в зависимости от тяжести аллергического заболевания.

Наряду с разнообразной микрофлорой и детей с аллергическими заболеваниями выделяли возбудителей паразитозов от 9 до 20,5% в различных группах: бластоцисты, лямблии, возбудителей из группы амеб [236]. Взаимовлияние паразитов и микрофлоры влияют на формирование патологического процесса [49,50,107].

Завершая краткий обзор литературы, следует отметить, что изучение микробиоты представляет важный научный и практический интерес. Состав микробиоты кишечника индивидуален, но может быть ключевым элементом в диагностике нарушений метаболических процессов.

1.7.Молекулярно-генетические исследования в паразитологии

Молекулярная биология, которая возникла во II половине XX века, затронула все области естественных наук [423, 458]. Достижениями молекулярной медицины как раздела молекулярной биологии являются расшифровка генома человека, разработка теории гибели опухолевой трансформации клетки, генно-инженерных и клеточных технологий [151, 172, 245, 625].

Молекулярно-генетические технологии особенно эффективно применяются в онкологии [127, 202, 345]. Многие трематодозы являются канцерогенными, поэтому актуально внедрении молекулярно-генетических методов в изучении патогенеза. Бычков В.Г. и соавт. (2007) [202]. выявили мутагенный эффект Opisthorchis felineus в моделях суперинвазионного описторхоза и экспериментальных опухолей печени и влияние таргентной терапии на мутационный процесс.

Значительное число исследований посвящено разработке использованию молекулярно-генетических методов в диагностике паразитозов.

Достижения в молекулярных методах амплификации кислот могут улучшить обнаружение возбудителей при бессимптомных инфекциях с низкой паразитарной нагрузкой. Быстро накапливающиеся геномные данные о паразитах позволяют создавать праймеры для полимеразной цепной реакции (ПЦР), направленные на гены-мишени с множественным копированием (рибосомные и митохондриальные), которые улучшают чувствительность. Клетки возбудителя или свободной циркулирующие нуклеиновые кислоты паразита (бесклеточная ДНК или ми-РНК) могут выделяться из паразитов в кровь и экскременты, что в ряде случаев дает возможность ее обнаружения в отсутствии паразита в той части клинического образца, которая используется для выделения ДНК. В дополнении к повышенной чувствительности, амплификация нуклеиновых кислот с секвенированием может помочь дифференцировать различных паразитов со сходной морфологией изучаемых стадий (яиц), идентифицировать паразитов из фиксированных гистопатологических образцов и выявлять лекарственную

устойчивость паразитов. Молекулярные тесты могут также использоваться для мониторинга реципиентов крови и органов пациентов с высокой иммуносупрессией, обеспечивая возможность раннего профилактического лечения реактивированных паразитарных инфекций при низкой паразитарной нагрузке [577].

В частности, показано, что ПЦР может служить альтернативным вариантом диагностики, когда клинические признаки и симптомы указывают на висцеральный лейшманиоз, но микроскопическое сканирование и серологические тесты дают отрицательные результаты, при этом достаточную чувствительность обеспечивает исследование мочи в качестве неинвазивного источника ДНК [507].

Разработаны методы ПЦР для выявления видоспецифической нуклеотидной последовательности гена малосубъединичной рибосомной РНК (18S рРНК) P. falciparum и P. vivax не только в крови пациентов, но и в слюне и моче, ведутся исследования по разработке менее требовательной к оборудованию технологии LAMP (изотермической амплификации) [509].

Экспериментально доказана применимость в полевых условиях методов ПЦР и LAMP для выявления яиц альвеококка в кале дефинитивных хозяев (собак), указанные методы имеют преимущество перед копроовоскопией в сроках получения положительного результата (на 14-17 день по сравнению с 44 днем после заражения) и являются реалистичным методом для полевого наблюдения за собаками в эндемичных областях [568, 583].

В стадии разработки находится метод ПЦР для диагностики возбудителя дифиллоботриоза в пробах биоматериала человека (фекалии) [440]. Мультиплексная технология амплификации нуклеиновых кислот позволяет одновременно обнаруживать множество видов паразитов в одном клиническом образце [577].

Разработан мультиплексный ПЦР-анализ для одновременного обнаружения Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura и Necator americanus в пробах фекалий (видоспецифичный, способный обнаружить одну копию ДНК-мишени). По сравнению с копроовоскопией чувствительность и специфичность мультиплексной

ПЦР составили 87% и 83% соответственно. Этот мультиплексный ПЦР-анализ обеспечивает альтернативный метод для обычной диагностики геогельминтозов и может применяться для эпидемиологических исследований в эндемичных районах [630].

Мультиплексная ПЦР широко применяется для видовой дифференциации трудно различимых микроскопически родственных видов гельминтов, когда морфологическое сходство яиц между родственными видами усложняет традиционные методы микроскопической диагностики.

В частности, разработан мультиплексный анализ для дифференциации Ascaris lumbricoides, Necator americanus, Ancylostoma, Taenia saginata и Taenia solium в образцах фекалий человека. В филиппинском муниципалитете Палапаг с помощью данного метода были зафиксированы высокие показатели распространенности S. japonicum (90,64%), A. lumbricoides (58,17%), T. saginata (42,57%) и A. duodenale (48,07%). Использование методов молекулярной диагностики для мониторинга распространенности гельминтов дало новую информацию о степени полипаразитизма [583].

Разработана мультиплексная ПЦР для дифференциации возбудителей эхино- и альвеококкоза в биоматериале кист, изъятых при операции [508, 492]. Возможность дифференциации ДНК Echinococcus granulosus и E. multilocularis в гистологических образцах от пациентов с установленным диагнозом была показана в статье польских исследователей [576]. Проведенные в США исследования показали, что для ПЦР-идентификации и определения сходства изолятов из разных регионов пригодны даже гистопатологические образцы тридцатилетней давности [533].

При эхинококкозе в ситуации развитой неповрежденной кисты плотная оболочка предотвращает выход антигенного или генетического материала возбудителя в кровь. Однако экспериментальные исследования показали, что тест-системы для выявления ДНК возбудителя в сыворотке крови могут быть эффективны на ранних стадиях развития личинки или при разрыве кист [496].

В настоящее время известно, что генетическая изменчивость в группе видов Echinococcus granulosus sensu lato влияет на восприимчивость промежуточного хозяина и другие биологические особенности паразитов. Биологические различия между видами и генотипами могут влиять на динамику передачи паразита, что требует модификации профилактических методов [473]. Выяснение территориального распределения тех видов, генетических вариантов или штаммов Echinococcus, которые менее опасны в плане заражения человека, позволит скорректировать программы профилактических и лечебных мероприятий в отдельных регионах [568]. В России исследования филогенетического разнообразия на 75 образцах Echinococcus от 14 видов-хозяев позволили идентифицировать их как Echinococcus granulosus sensu stricto (s.s.), E. canadensis и E. Multilocularis, E. granulosus s.s. (в европейской части России и на Алтае), три генотипа E. canadensis: G6, G8 и G10 – в Якутии, генотип G6 в Алтайском крае; подтвердить четыре генотипа E. multilocularis [534].

Новые перспективы молекулярно-генетических методов диагностики с применением неинвазивного материала открываются при использовании бесклеточной ДНК и микроРНК возбудителей.

Так, при шистосомозе бесклеточная ДНК возбудителя была обнаружена в плазме крови экспериментально зараженных мышей и больных людей человека методом ПЦР (специально разработанной и оптимизированной для данного объекта исследования). Было показано, что ПЦР для выявления бесклеточной ДНК в плазме человека может служить новым лабораторным инструментом диагностики шистосомоза на всех этапах клинического заболевания. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить клиническую полезность количественного определения бесклеточной ДНК в мониторинге терапии [511].

МикроРНК паразитов также могут использоваться для диагностики, исследований взаимодействия с хозяином, в качестве возможных мишеней терапевтических воздействий и маркеров выявления патогенов в ранней стадии [492].

Молекулярно-генетические методы используются также для генотипирования возбудителей, исследования их филогенетических связей и географического распределения.

Российские исследователи [363] для мониторинга распространенности возбудителей эхинококкозов на эндемичных территориях использовали молекулярно-биологические методы, позволяющие в короткие сроки изучить зараженность окончательных и промежуточных хозяев, установить вид возбудителей, оценить контаминацию яйцами гельминтов объектов окружающей среды.

В последнее время активно проводятся исследования молекулярной биологии описторхов одного из наиболее актуальных эпидемиологический значимых представителей трематод семейства Opisthorchiidae [59].

Результаты первых геномных и транскриптомных исследований Clonorchis sinensis, открыли новую эру изучения печеночных сосальщиков, вызывающих тяжелые гепатобилиарные заболевания человека и животных. Особое внимание уделено результатам использования кодонов («codon usage bias»), роли мобильных генетических элементов и малых интерферирующих РНК для разработки эффективных средств диагностики, лечения и профилактики гельминтозов [438].

Исследованиям протеома гельминта способствуют поиски молекулярных механизмов взаимоотношений в системе «паразит-хозяин». Предварительные итоги протеомных исследований в совокупности с данными о геноме и транскриптоме гельминтов позволяют обозначить основные механизмы защиты от защитных реакций хозяина [283].

Практическое применение молекулярно-биологических методов нашло использование в диагностике ряда паразитарных болезней [205].

Исследование трех основных маркерных генов Internal transcribed spacer (ITST), Internal transcribed spacer 2 (ITS2) и Cytochrome oxidase (COXI), которые используются для молекулярно-генетической идентификации и филогенетического анализа возбудителей Opisthorchis felines и Metorchis bilis позволили сконструировать построение филогенетических деревьев

близкородственных организмов семейства Opisthorchiidae и показать генетические особенности изученных видов [204].

Предполагается, что паразиты послужили причиной появления генетического полиморфизма у человека [204]. Отмечены некоторые аспекты молекулярного взаимодействия между паразитом и человеком, включая гемоглобинопатии, сокращения продукции интерферонов, потенциальную канцерогенность паразитов.

На протяжении последних 50–60 лет ученые уделяли внимание изучению формирования патологического процесса в системе «хозяин-паразит» на основе гено- и фенотипический неоднородности видов [28, 150], что нашло применение в расшифровке патогенеза и особенностей клиники.

Первые исследования роли общих гетерогенных антигенов хозяина и паразита были проведены Озерецковской с соавт. (1970) [224]. Авторы выявили взаимосвязь тяжести течения хронического описторхоза с типологическими особенностями человека – групповой принадлежность крови по системе АВО. Более тяжелое течение инвазии выявлено у лиц с О(I) и В(III) группах крови. Аналогичная зависимость выявлена С.Р. Магдиевой (1972) [176], Степановой Т.Ф. (2001) [387], при хроническом описторхозе, Н.Г. Патуриной (1978) [250] – при остром описторхозе.

Заслуживает внимание объяснение Н.Н. Озерецковской (1976) [221] тяжелого течения описторхоза у больных с О(I) и В группами образованием комплексов между естественными и иммунными γ антителами у инвазированных и наиболее распространенными А-антигенами у гельминтов, которые аналогичны А-изоантигенами человека.

Наиболее тяжелое течение гельминтозов и малярии у лиц с А группой крови вследствие невозможности образования антител против А-антигена, имеющегося у паразитов отмечено в работах S.Oliver-Gonzalez, T.V., Teregrosa, 1944 [589] и L.H.Musche, 1966 г. [585].Роль групповых антигенов по мнению Озерецковской (1981) [222], следует рассматривать в качестве «маркеров» определенных комплексов генетических свойств организма [221].

Заслуживает внимание точка зрения Е.С. Лейкиной (1976) [163] о том, что даже специфика гельминтофауны и различная степень тяжести течения гельминтозов могут определяться преобладающим генотипам среди населения отдельных регионов. Открытие тканевых антигенов (HLA) человека и их роль в механизмах развития восприимчивости позволило вскрыть развитие восприимчивости и устойчивости к широкому кругу вирусных и паразитарных заболеваний.

Особенностью системы HLA является ее чрезвычайный полиморфизм. Антигенный «профиль» системы HLA во многом зависит от этнических особенностей и закономерности ассоциаций HLA с описторхозной инвазией в одной популяции нельзя перенести на другую [157]. Широкое распространение у детей хантов гаплотипа HLA-A231349 является результатом естественного отбора и служит маркером не только популяции, но и маркером более легкого течения описторхозной инвазии. В разных популяциях (у хантов и русских) течение и тяжесть органной патологии у детей ассоциирована с разными антигенами HLA-A, B, C локусов. У детей русской национальности клинически выраженное течение инвазии отмечено у лиц HLA-A, B8, B27, B35, а у детей хантов – HLA-A1, A31, A 34, 821, A3B35 генотипов [157].

Встречаемость данных антигенов у больных описторхозом детей позволяет рассматривать как маркер заболевания.

Раздельный анализ системы HLA при гидатидозном и альвеолярным эхинококкозах позволили выявить роль специфических антигенов комплексов гистосовместимости, влияющих на тяжесть болезни.

Так, носительство антигенов HLA –B5 и B18 определяет риск реализации гидатидозного эхинококкоза легких, тогда как препятствием для реализации гидатидозного эхинококкоза печени считается носительство HLA -A27. Носители антигена HLA –A9 в большей степени защищает от поражения альвеолярного эхинококкоза печени [499]. При анализе роли генетических факторов в резистентности человека к шистосомам Мэнсона было выдвинуто предположение о существовании «основного гена» контролирующего чувствительность организма

к инвазии [523]. При исследовании больных японским шистосомозом было показано, что наличие антигенов HLA –DRBI (аллели 1501) и HLA- DQBI (аллель 0601) обуславливает резистентность к поражению печени и селезенки этим паразитом [601, 541].

Выявлены генетические ассоциации с устойчивостью малярии на эндемичных территориях Африки, Средней Азии, Ближнего Востока, Индии, побережья Средиземного моря. Определены мутации в гене HвB. Так, по системе аллелей HвC и HвS (гемоглобин S и C) как пример сбалансированного полиморфизма в человеческой популяции, когда малярия оказывает позитивное селективное давление на эту аллель. Носители их в 90% случаев защищены от летального исхода тропической малярии [332].

Дефицит фермента F-6 ФДГ в эритроцитах – патология, связанная с мутациями в гене G6PD, которая способствует снижению частоты тяжелых клинических форм малярии. Патология в эритроците, связанная с делецией в 27 паре нуклеотидов в гене SLC4A1 (овалоцитоз) утрата антигена групп крови Дафии [Duffi], кодируемого геном FY (DARC) - все эти генетические проявления мутаций, защищающие организм от заражения малярией и проникновения инвазии в эритроцитах [593]. При описторхозной инвазии у жителей Обь-Иртышского бассейна выявлено, что частота встречаемости мутантного аллеля HLA B*5701 у жителей Курганской области выше, чем в Ямало-Ненецком автономной округе. Обнаружены различия по частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs 809917 и rs1297860 гена интерлейкина 28B между этническими группами хантов и русских, обуславливающие, по-видимому, разную частоту встречаемости отдельных генотипов среди населения обследованных территорий [282].

В настоящее время проводится поиск генетических маркеров, определяющих тяжесть и особенность клинической симптоматики при гельминтозах. Существует мнение, что на метаболическом уровне происходит выявление полиморфизмов макро- и микроорганизма, способствующих заболеванию или препятствующих развитию инвазионной болезни [157, 273. 213. 449, 532, 526, 541].

Выявлено, что заражение вирусом весенне-летнего энцефалита способствует разнообразие генов NRAMP1 и IL1RN, OAS1, OAS2 и OAS3, к возбудителю эхинококкоза - гены глютатиона - S-трансферазы M1 и T1 [240, 374]. Работами тайландских исследователей установлено, что инвазия описторхами предрасполагает к холангиокарциноме [475]. Исследованиями Sougserm N. et al. [580] установлена связь между разнообразием метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и описторхами с вероятностью первичного рака печени у жителей эндемичного очага в Тайланде.

Актуальность выявления связи между особенностями обменных процессов и иммунореактивности при описторхозе обуславливает важность исследования влияния генов, контролирующих эндокринную регуляцию обменных процессов и биохимическими показателями у больных с хроническим описторхозом. Это послужило основанием для проведения наших исследований оценить влияние генетических факторов предрасположенности к сахарному диабету II типа и нарушениям липидного обмена.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и дизайн исследования

Обследовали пациентов, обратившихся в клиническое отделение института с различными жалобами со стороны органов и систем. При сероэпидемиологических исследованиях в работу были включены результаты наблюдений здоровых лиц, жителей населенных пунктов Тюменской, Курганской, Омской областей, Ханты-Мансийского автономного, Ямало-Ненецкого округов, Хабаровского края, Амурской области.

У всех пациентов при обследовании оформлялось письменное информированное добровольное согласие. Исследование одобрено комитетом по этике Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол № 2 от 01.02.2023 г.).

У всех обследованных собран эпидемиологический анамнез в соответствии с разработанной анкетой. Проведено комплексное клиническое лабораторное обследование: исследование общего анализа крови, общего анализа мочи, микроскопическое исследование желчи. Инструментальное обследование включало: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), электрокардиографическое исследование (ЭКГ), фиброгастродуоденоскопию.

По показаниям проведены консультации «узких» специалистов (невролог, аллерголог, офтальмолог, гастроэнтеролог, хирург) с целью дифференциальной диагностики.

2.2. Методы исследования

Специальные лабораторные исследования включают следующие показатели.

2.2.1. Копроовоскопические методы

Сбор фекалий (не менее 5 г) осуществлялся в пластиковые одноразовые контейнеры. Пробы кала исследовались сразу после доставки материала в лабораторию.

Исследование образцов кала осуществляли микроскопическим методом по Като и Миура и эфир-уксусным обогащением. Микроскопию препаратов кала проводились помощью микроскопов Optika B-510, Olympus CH-2 при увеличении: окуляр *x*10, объективы *x*10, *x*40 (п. 1.1, п. 1.1.1.2.3.в соответствии с Методическими указаниями МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов», утвержденными Врио руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 26.11.2013 г.) [161].

Исследования образцов кала на выявление антигенов лямблий проводили с использованием экспресс-тестов иммунохроматографическим методом (ИХА) наборами реагентов: Giardia lamblia для выявления антигенов лямблий в образцах кала («РЭД Giardia», ООО «Фирма «Салюта» «РЭД», Россия).

2.2.1. Серологические методы

Отбор проб осуществляли в одноразовые стерильные пробирки-вакутейнеры фирмы Kometaline с различными наполнителями для биохимических, иммунологических, серологический исследований. Исследование образцов сывороток крови проводили в иммуноферментном анализе (ИФА) российскими тест-системами (Акционерное общество «Вектор-Бест»; международный сертификат ISO 13485: Описторх - IgG-ИФА-БЕСТ; Описторх - IgM-ИФА-БЕСТ; Эхинококк-IgG-ИФА-БЕСТ; Токсокара-IgG-ИФА-БЕСТ; ВектоТоксо – IgG; Трихинелла-IgG-ИФА-БЕСТ; Аскарида - IgG-ИФА-БЕСТ; Лямблия –антитела - ИФА-БЕСТ). Измерение оптической плотности проводили с помощью планшетного фотометра Molecular Devices SpectraMax iD3. (Методические

указания МУК 4.2.3533-18 «Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней», утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 15.02.2016 г.) [111].

2.2.2. Биохимические методы

Определяли в сыворотке крови: активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и альфа-амилазы (единицы измерения – Ед/л), концентрацию общего билирубина (мкмоль/л), глюкозы (ммоль/л), холестерина (ммоль/л), общего белка, креатинина с использованием коммерческих наборов реагентов на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200 [69, 103, 161, 397, 399, 436, 512]. Исследование холинэстеразы (ХЭ) проводили унифицированным методом по гидролизу ацетилхолина. Обследование проводилось у пациентов до начала лечения и через 1–3 дня после специфической антигельминтной терапии бильтрицидом.

2.2.3. Иммунологические исследования

Фенотип лимфоцитов определяли с помощью проточной цитометрии цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США), меченых FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-Texas Red-X) и PC5 (phycoerythrin-cyanin5) на проточном цитофлуориметре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, США). Использовалось трехцветное иммунофенотипирование по панелям: CD3/CD4/CD45, CD3/CD8/CD45, CD3/CD16+56/CD45 и CD3/CD19/CD45. Основные фенотипы лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3+CD19–CD16/56–CD45+), Т-хелперы (CD3+CD4+CD45+), Т-цитотоксические (CD3+CD8+CD45+), NK-клетки (CD3–CD16/56+CD45+), В-лимфоциты (CD3–CD19+CD45+). Абсолютные

значения были получены по двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа. Концентрацию иммуноглобулинов M, G, A, и E в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «Иммуноскрин-G, M, A-ИФА-БЕСТ» и «Ig E-общий-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Концентрацию цитокинов (IFNγ, IL-4, IL-8, IL-10) определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия) [98, 126, 234, 48, 97, 596, 491, 61, 467, 187, 435].

Неспецифическая резистентность определялась в тесте поглотительной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) с латексом, в тесте восстановления нитросинего тетразолия (спонтанный и стимулированный варианты), определения активности фермента миелопероксидазы нейтрофилов. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации раствором ПЭГ-6000, с оценкой результата на спектрофотометре марки Multiskan FC (фирма Thermoscientific) [68, 177].

При этом фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) определялась по способности клеток поглощать частицы латекса с d=10мкм (ООО «ДИАЭМ», Москва) – процент нейтрофилов из 200 проанализированных, содержащих частицы латекса.

Метаболическую активность нейтрофилов определяли цитохимическим методом восстановления нитросинего тетразолия до диформазана (НСТ-тест спонтанный и стимулированный 10% раствором пирогенала).

Спонтанный НСТ-тест отражал степень активации кислородзависимого метаболизма и связанную с ним наработку свободных радикалов, стимулированный вариант (in vitro) характеризовал функциональный резерв. Уровень миелопероксидазы нейтрофилов выявляли спектрофотометрическим методом [23, 544].

2.2.4. Генетические методы

Для оценки роли генетических факторов исследовали генетические полиморфизмы, ассоциированные с нарушениями углеводного и липидного обмена. Исследованиями прошлых лет доказана взаимосвязь клиники описторхоза, состояния поджелудочной железы и развития сахарного диабета [89]. Выделение тотальной ДНК человека из образцов крови проводили методом сорбции на силикатных сорбентах (силика) с использованием коммерческих наборов «ДНК-сорб В» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Генетические полиморфизмы выявляли методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа PyroMark24 и коммерческих наборов реагентов «АмплиСенс®Пироскрин, «ОСТЕО-скрин», «ЛИПО-скрин-Б» («Липидный обмен, базовый профиль») и «ЛИПО-скрин-Д» («Липидный обмен, дополнительный профиль»); «ДИАБЕТ-2-скрин», «ДИАБЕТ-2Д-скрин».

Для оценки влияния генетической предрасположенности к развитию сахарного диабета II типа исследовали полиморфизм в локусах: rs5219 гена KCNJ11 (АТФ-зависимый калиевый канал), rs1801282 гена PPARG2 (фактор транскрипции гамма-рецептора), rs7903146 и rs12255372 гена TCF7L2 (фактор транскрипции 7), rs7756992 гена CDKAL1 (циклин-зависимая киназа), rs10811661 гена CDKN2A/2B (ингибиторы циклин-зависимой киназы), rs1111875 гена HHEX (фактор транскрипции), rs4402960 гена IGF2BP2 (регулятор ростового фактора), rs13266634 гена SLC30A8 (транспортер ионов цинка).

Для оценки генетической предрасположенности к наследственным формам нарушений липидного обмена исследовали rs429358 и rs7412 гена APOE (аполипопротеин Е), rs5742904 и rs754523 гена APOB (аполипопротеин В), rs11206510 гена PCSK9 (сериновая протеаза), rs2230806 гена ABCA1 (ABCA1 транспортер), rs2854116, rs2854117 и rs5128 гена APOC3 (аполипопротеин С3), rs268 и rs328 гена LPL (липопротеиновая липаза), rs854560 и rs662 гена PON1 (параоксоназа-1) [293, 294, 314, 3149, 564, 312, 663].

2.2.5. Микробиологические методы

Исследование микробиоценоза кишечника и выделение степени дисбиоза проводили по стандартной методике [81] и отраслевым стандартом [239].

Для проведения молекулярно-генетических исследований бактерий для выделения ДНК в работе использованы штаммы микроорганизмов, выделенных от пациентов с хронической описторхозной инвазией. Посев фекалий осуществлялся классическим бактериологическим методом. Выросшие на плотной питательной среде колонии исследованы с помощью масс-спектрометра MALDI-TOF Biotyper (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Показатель подобия культур Escherichia coli варьировал от 2,257 до 2,351 и свидетельствует, что исследуемые культуры идентифицированы с надежной степенью достоверности и не содержат примеси других бактериальных культур.

Для выделения ДНК 2–3 петли бактериальной культуры переносили в микроцентрифужную пробирку «Eppendorf» С 400 мкл буферного раствора 1×ТЕ (10 mM Tris, pH 8.0 и 1 mM EDTA). Затем в пробирку добавляли 50 мкл лизоцима (10мг/мл) и инкубировали в течение двух часов при 37^0 С. К полученной суспензии добавляли75 мкл раствора SDS /протеиназа К (70 мкл10% SDS и 5 мкл потеиназы К), 100 мкл 5М NaCl и 100 мкл раствора CTAB/ NaCl (4,1 г NaCl, 10 г CTAB, 80 мл дистиллированной воды). Полученную смесь трясли до молочно-белой консистенции и инкубировали в течение 10 минут при 65^0 С. После инкубации в пробирку добавляли 750мкл хлороформ/изоамилового спирта (24:1), трясли 10 секунд и центрифугировали при 14000об/мин в течение 5 минут. Надосадочную жидкость, содержащую ДНК, отбирали в новую пробирку, добавляли 450 мкл изопропилового спирта и инкубировали в течение 10 минут на льду. Далее к осадку добавляли 1 мл 70% перегнанного этанола и центрифугировали в течение 15 минут при $+4^0$ С при 12000 об/мин. Супернатант удаляли, осадок высушивали при комнатной температуре и растворяли в 20 мкл дистиллированной воды.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе ФБУН НИИ ПМБ (г. Оболенск). Полногеномное секвенирование E. Coli (13 от пациентов с

описторхозом и 10 – воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), Klebsiella spp. (17) осуществлено на платформе Illumina MiSeq с использованием наборов Nextera DNA Library Preparation Kit и MiSeq Reagent Kits v3 (600-Cycle Kit), согласно рекомендациям производителя. Полученные единичные прочтения полногеномного секвенирования для каждого штамма E. coli были собраны в контиги при помощи программы Unicycler v.0.4.7. Для образцов получены величины средних покрытий геномов выше 120, что свидетельствует о достаточном объеме полученных данных для дальнейшего анализа. Общая длина полученных контигов (п.н.) и GC состав образцов соответствует значениям размеров геномов и GC составу референсных штаммов Klebsiella pneumonia, Klebsiella oxytoca, Klebsiella variicola и Escherichia coli, находящихся в базе данных NCBI Genome.

Для обработки данных полногеномного секвенирования образцов использовали программное обеспечение для анализа метагеномных образцов: Kraken Metagenomics version 2 (классификатор «ридов» - коротких нуклеотидных последовательностей). Определение серогруппы осуществляли с использованием сервера SerotypeFinder 3.0 (http://cge.cbs.dtu.dk/servies/SerotypeFinder), программы Mauve (http://gel.ahabs.wisc.edu/mauve), Lasergene и рабочих баз данных для определения серогрупп E. Coli ОКК во ФБУН ГНЦ ПМБ. Для определения генов вирулентности использован сервер VirulenceFinder 2.0 (hppt:// cge.cbs.dtu.dk/services/ VirulenceFinder).

2.2.6. Статистические методы

При математическом анализе результатов использовали on-line калькулятор https://www.statskingdom.com.

Оценка значимости различий между группами с нормальным распределением значений (подтвержденным критерием Шапиро-Уилка) проводилась с помощью Т-критерия Стьюдента (T-test) с учетом оценки равенства дисперсий по F-критерию (указывали среднее значение и стандартную ошибку

среднего); иначе использовали непараметрический Mann-Whitney Test (U-тест) (указывали медианное значение и IQR – интерквартильный размах между 1 и 3 квартилями) (n - число пациентов в группе). Сравнение значений исследуемых показателей до и после лечения проводили с помощью парного критерия Стьюдента для связанных выборок (Paired T-test) или непараметрического парного критерия Вилкоксона (Wilcoxon Signed Rank Test - Wilcoxon Test). За статистически достоверные различия принимался уровень значимости $p<0,05$.

Для оценки тенденций эпидемического процесса паразитозов [382] проведен анализ данных федеральных и отраслевых статистических форм наблюдения: «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и «Сведения о деятельности лабораторий санитарно-гигиенического, микробиологического, паразитологического профиля Федеральных бюджетных учреждений здравоохранения – Центров гигиены и эпидемиологии» за 2010–2022 гг.

При проведении ретроспективного исследования рассчитывались показатели, характеризующие тенденции эпидемического процесса в течение длительного периода времени: среднемноголетний показатель паразитарной заболеваемости (на 100 тыс. населения или 0/0000), показатели темпа прироста/убыли (%): базисный ($К_t^б$), цепной ($К_t$), среднегодовой (Тпр), методом наименьших квадратов МНК($\overline{Тпр}$) (%), обеспеченность населения санитарно-паразитарными исследованиями объектов окружающей среды (на 1000 населения или 0/00), обеспеченность населения паразитологическими исследованиями биоматериала (на 1000 населения или 0/00), обеспеченность населения серологическими исследованиями (на 100000 населения или 0/0000), уровень загрязнения объектов окружающей среды возбудителями паразитарных заболеваний (на 100 исследований или %).

Данные, представленные интервальными переменными, анализировались с помощью методов вариационной статистики (критерий равенства дисперсий Ливиня, однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Геймс-Хоуэлла, критерий Краскела-Уоллеса, Т-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни). Кроме этого, рассчитывали разность между сравниваемыми средними и

медианами, определяли 95%-й доверительный интервал. Для объединения субъектов РФ в группы, исходя из их сходства по уровню заболеваемости, применен кластерный анализ.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей, 95% доверительного интервала для частот рассчитан по методу Вальда (Wald). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10, нами рассчитывался критерий χ2 с поправкой Йейтса.

При визуализации лабораторных показателей, существенно отличавшихся между собой по величине, осуществлена стандартизация фактических данных так, чтобы полученные результаты были выражены в единой шкале при этом в группе контроля среднее или медиана по показателю было присвоено значение «1». Фактических средние или медианные значения рассчитывалось как отношение показателя сравниваемых групп к группе контроля. Полученные стандартизированные значения показывают, во сколько раз средний показатель в данной группе выше или ниже по сравнению со средним значением в контрольной группе.

Статистическая обработка выполнена лицензионным программным обеспечением SPSS версия 22, предназначенным для научных исследований, отвечающих требованиям клинической эпидемиологии. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

Проведен ретроспективный анализ данных официальной статистики (заболеваемость 2010–2022 гг. санитарно-паразитологических исследований, объемов паразитологических исследований населения).

Объем проведенных исследований в клинике института, при экспедиционных выездах и виды этих исследований приведен в таблице 1.

Таблица 1 – Виды и количество исследований

Наименования исследований	Количество исследований (чел.)
Серологические исследования в клинике института	121440
Серологические исследования при экспедиционных выездах: - Ямало-Ненецкий автономный округ - Ханты-Мансийский автономный округ - Курганская область - Омская область - Амурская область - Тюменская область	3854 214 916 596 359 103 1666
Паразитологические исследования	5430
Клинико-иммунологические исследования по 35 показателям	698
Биохимические исследования по 15 показателям	310
Микробиологические исследования	1188
Молекулярно-генетические исследования	13 культур E. coli
Исследования генетических полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к сахарному II типа и нарушениям липидного обмена	94

ГЛАВА 3. СОВРЕМЕННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ПАРАЗИТАРНЫМ БОЛЕЗНЯМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

3.1. Анализ современных тенденций эпидемиологического процесса паразитозов в России

По данным официальной статистики в Российской Федерации ежегодно регистрируется более 40 нозологий паразитозов. В России проводится системный мониторинг эпидемического процесса, включая заболеваемость, обследование объектов окружающей среды и биоматериала от людей.

Проведена оценка сведений об инфекционных и паразитарных заболеваниях, данных о деятельности лабораторий санитарно-гигиенического, микробиологического и паразитологического профиля федеральных бюджетных учреждений здравоохранения – центров гигиены и эпидемиологии за 2010- 2022 годы [350, 364, 365, 366, 375, 378, 11].

Ежегодно в России выявляется более 2 млн случаев инфекционных и паразитарных заболеваний (без ОРВИ, COVID-19 и пневмоний). Паразитозы составляют около 9%. За 2020–2022 гг. зарегистрировано 4 006 132 случая паразитозов. На долю детей и подростков пришлось 82% (3 286 207 случаев), что свидетельствует о высоком вкладе заболеваемости детей в общую паразитарную заболеваемость.

В 2010–2019 гг. на территории России отмечалась умеренная тенденция к снижению общей паразитарной заболеваемости с 289,7 $^{0}/_{0000}$ до 202,2 $^{0}/_{0000}$ (темп снижения – 1,87 %) (Рисунок 1).

В 2020 г. на фоне «пандемии» COVID-19 произошло выраженное снижение показателя (на 41,6%).

В последние два года активность эпидемического процесса несколько выросла и в 2022 г. показатель был равен 128,8 $^{0}/_{0000}$, что на 4,4% выше уровня предыдущего года (2021 г.-123,3), но на 36 % ниже «допандемийного» периода (2019 г. - 202,2).

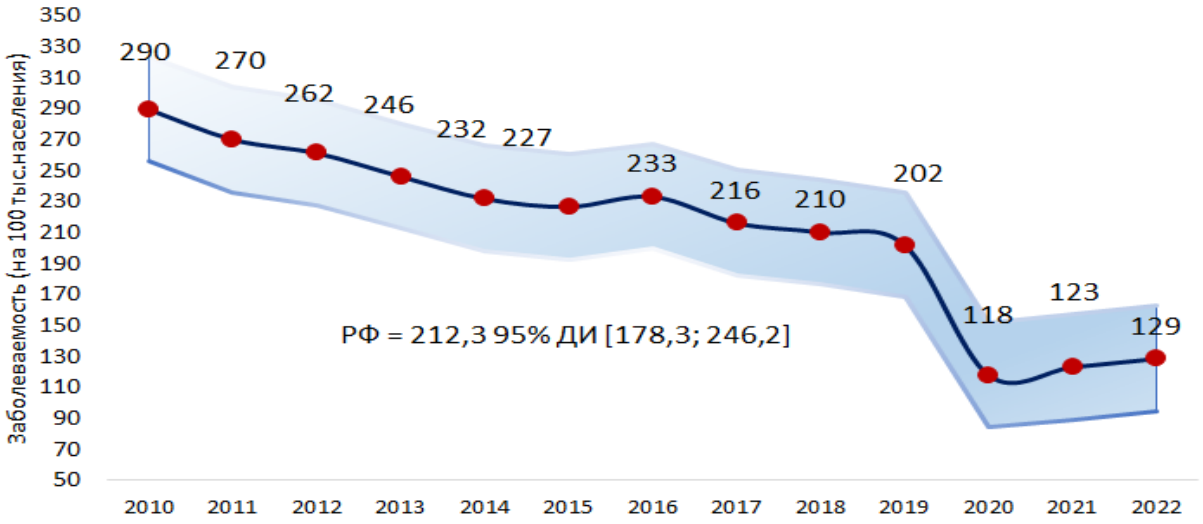


Рисунок 1 – Динамика суммарной паразитарной заболеваемости в России в 2010–2022 гг. ($^{0}/_{0000}$)

Самая высокая общая паразитарная заболеваемость (Рисунок 2), регистрировалась в возрастных группах 3–14 лет (88,4% случаев в группе 0–17 лет), что превышало в 24,7 раз показатель взрослых (соответственно 1174,3 $^{0}/_{0000}$ и 47,5$^{0}/_{0000}$).

За анализируемый период показатели ежегодно увеличились среди взрослых на 10,4%, среди детей - на 5,8%. Самое высокое снижение заболеваемости отмечено у детей первого года жизни (12,4%). В когорте 15—17 лет темп снижения заболеваемости был несколько выше, чем в группе «0—14 лет» (8,1% и 5,7% соответственно).

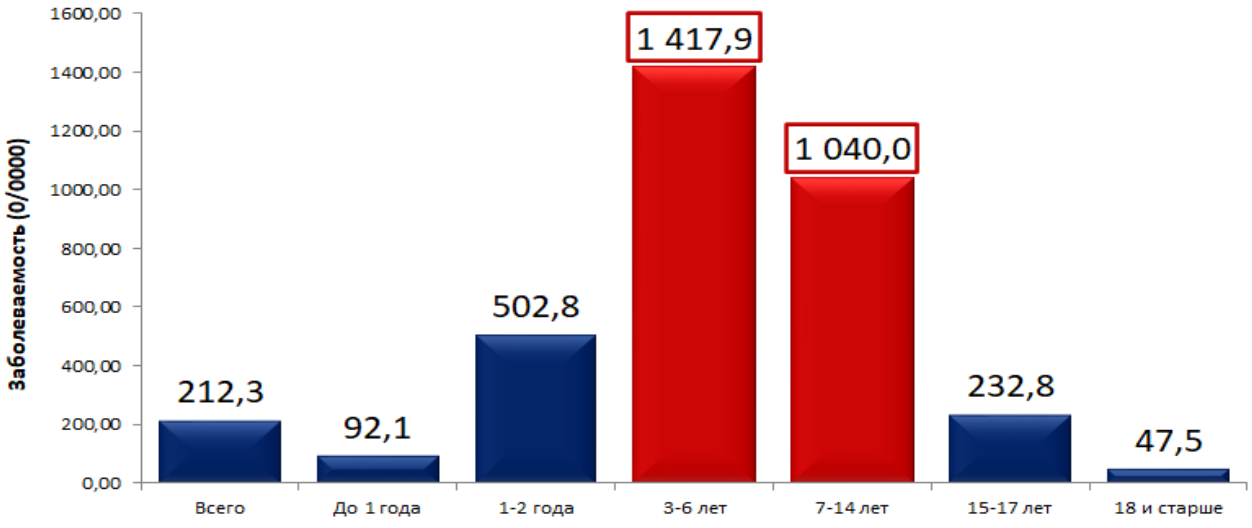
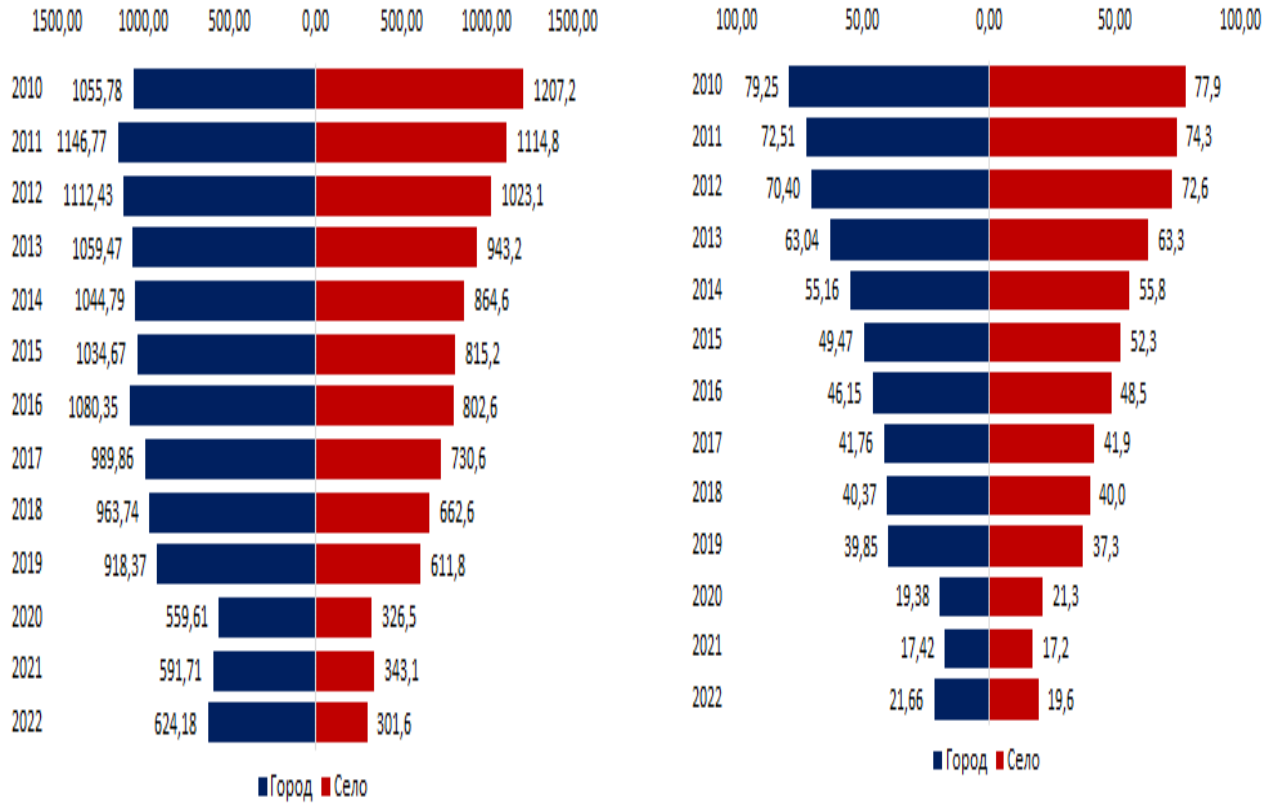


Рисунок 2 – Средний уровень заболеваемости в отдельных возрастных группах в 2010–2022 гг.

Уровень заболеваемости детей 0–17 лет в сельской местности в 1,3 раза ниже, чем в городе, однако выявленные различия статистически незначимы (U = 52, Z = –1,667, p = 0,101). Следует отметить, если в 2010 году заболеваемость детей, проживающих в сельской местности, была несколько выше, чем у городского детского населения (1207,2 против 1055,8 на 100 тыс. населения). Начиная с 2011 г., наблюдаются высокие показатели инвазирования среди детей, проживающих в городе. В 2019 г. заболеваемость городских детей превышает аналогичный показатель среди сельских в 1, 5 раз, а в 2020–2021 гг.- в 1,7 раз, в 2022 г. в 2 раза. Распространение паразитарной заболеваемости среди сельских и городских жителей 18 лет и старше за анализируемый период идентичны (47,09 и 47,4 на 100 тыс. населения).

В среднем заболеваемость сельского населения ежегодно снижалась на 10,7%, городских – 5,4%. Наименьшее снижение заболеваемости отмечено среди городских жителей до 17 лет -4,3% (Рисунок 3А, Рисунок 3Б).



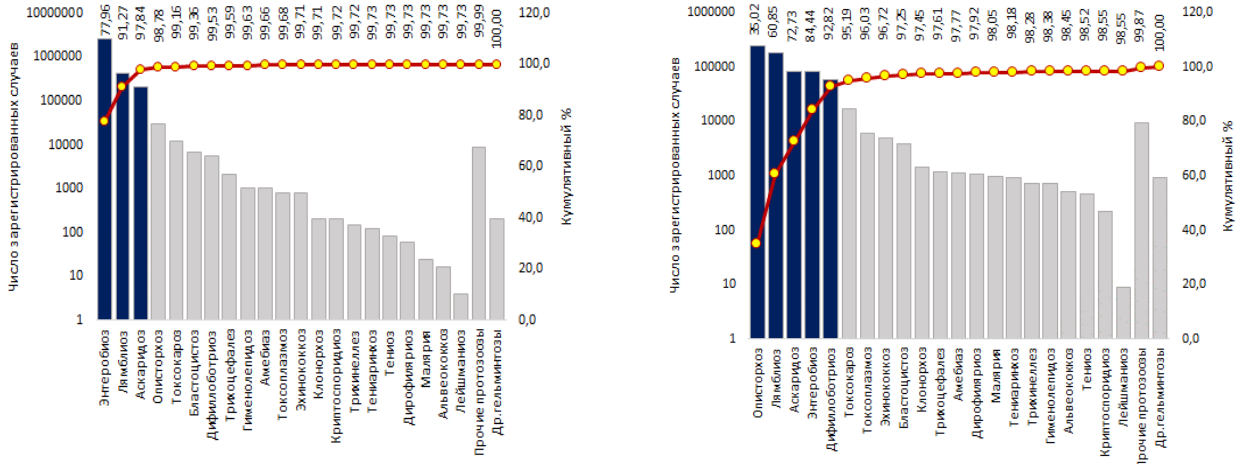
А 0–17 лет Б 18 лет и старше

Рисунок 3 – Средний уровень заболеваемости сельского и городского населения в 2010–2022 гг.

Динамика заболеваемости в различных возрастных группах на территории Российской Федерации в 2010–2022 гг. представлена в Приложении А, Таблица А.1.

В этиологической структуре паразитарных болезней преобладают контактные гельминтозы (энтеробиоз, гименолепидоз), доля которых составляет более 66 %, геогельминтозы регистрируются в 8,5%, 9,0% приходится на биогельминтозы. Протозоозы, включая малярию составляют 16,5%.

С помощью диаграммы Парето проведена оценка значимости отдельных нозологий паразитозов среди детей и взрослых в формировании первичной заболеваемости населения Российской Федерации паразитарными болезнями в 2010–2022 гг. (Рисунок 4А, Рисунок 4Б)



А 0–17 лет Б 18 лет и старше

Рисунок 4 – Диаграмма Парето, иллюстрирующая значимость отдельных нозологий паразитозов в формировании первичной заболеваемости населения Российской Федерации паразитарными болезнями в 2010–2022 гг. у детей и взрослых

Более 98% всех случаев гельминтозов составили энтеробиоз, лямблиоз, аскаридоз, описторхоз и дифиллоботриоз. Среди детского населения в структуре паразитарных заболеваний большую долю составляет энтеробиоз (78 %). Вторым по распространенности является лямблиоз (13,3 %), третьим – аскаридоз (6,6%). У взрослых на первом месте регистрируется описторхоз (36%). На второй позиции находился лямблиоз (25,8%), третьей – аскаридоз (11,9%). Энтеробиоз занимал 4

место (11,7%), дифиллоботриоз – пятое (8,4%). На остальные паразитозы приходилось менее 8%.

В структуре всех зарегистрированных случаев паразитозов на территории Российской Федерации более 89% приходится на энтеробиоз, лямблиоз и аскаридоз, но простая суммация фактических уровней по отдельным нозологиям приводит к искажению представления об активности и динамике эпидемиологического процесса паразитарных болезней. Для оценки значения всех нозологических форм и выделения регионов, на территории которых активность эпидемического процесса у наибольшей части паразитарных заболеваний была максимальной, рассчитаны интегральные показатели. С помощью кластерного анализа все регионы разделены на 5 кластеров (Приложение Б, Таблица Б.1).

В кластер с экстремально низким уровнем активности эпидемического процесса паразитарных болезней включены Калужская, Московская, Ленинградская, Самарская области и Краснодарский край, на территориях которых ни по одной нозологии уровень заболеваемости не превышает среднероссийские значения.

Для визуализации распределения отдельных регионов страны, исходя из интегральных показателей заболеваемости за 2010–2022 гг. по соответствующим кластерам, составлена картограмма (Рисунок 5).

Из представленной картограммы видно, что в исследуемый период наиболее высокая активность эпидемического процесса регистрировалась во всех субъектах Сибирского ФО, за исключением Иркутской и Омской областей, в Северо-Западном ФО - в республиках Карелия, Коми, Ненецком АО, Калининградской области, в Уральском ФО - Ханты-Мансийском АО, Ямало-Ненецком АО, Дальневосточном ФО - Амурской области, Республике Саха, Приволжском ФО - Пермском крае.

В большинстве регионов Центрального и Приволжского округов зарегистрирована самая низкая активность эпидпроцесса.

Рисунок 5 – Кластерное распределение территорий России по уровню активности эпидпроцесса паразитозов (по интегральному показателю заболеваемости населения, 2010–2022 гг.)

Выявлена дисперсия регионов и отдельных паразитозов (Рисунок 6).

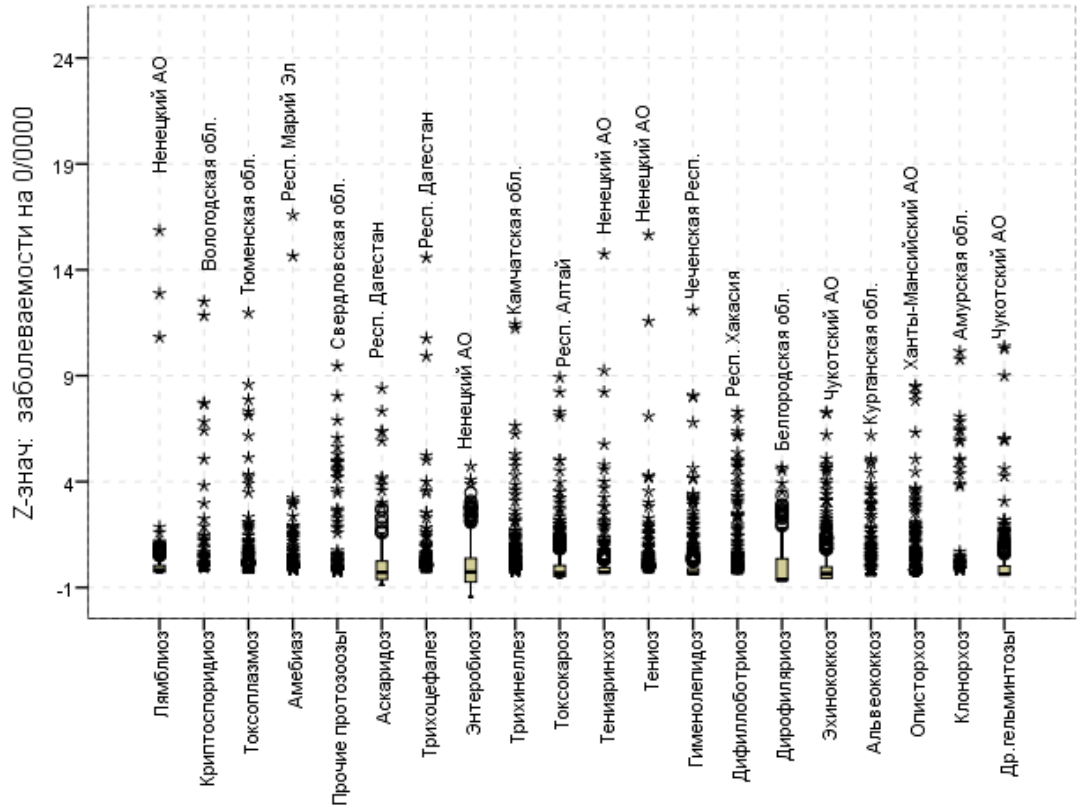


Рисунок 6 – Величина дисперсии регионов по уровням z-значений заболеваемости населения отдельными паразитозами в 2010–2022 гг.

Самый большой разброс территорий выявлен для амебиаза (17 стандартных отклонений). Наименьший разброс – для энтеробиоза (5 стандартных отклонений).

На разброс показателей заболеваемости паразитозами оказывают существенное влияние такие показатели как обеспеченность населения паразитологическими исследованиями (ПИ), частота обнаружения возбудителя в биоматериале или пораженность, отражающая уровень распространения патогенов в популяции людей. Кроме того, в диагностике ряда паразитарных болезней, таких как токсоплазмоз, токсокароз и другие тканевые паразитозы основное значение имеет исследование сыворотки крови в ИФА, как объемы, так и уровень серопревалентности. Для этого проведена оценка объемов и результатов анализов в лабораториях центров гигиены и эпидемиологии (Рисунок 7)

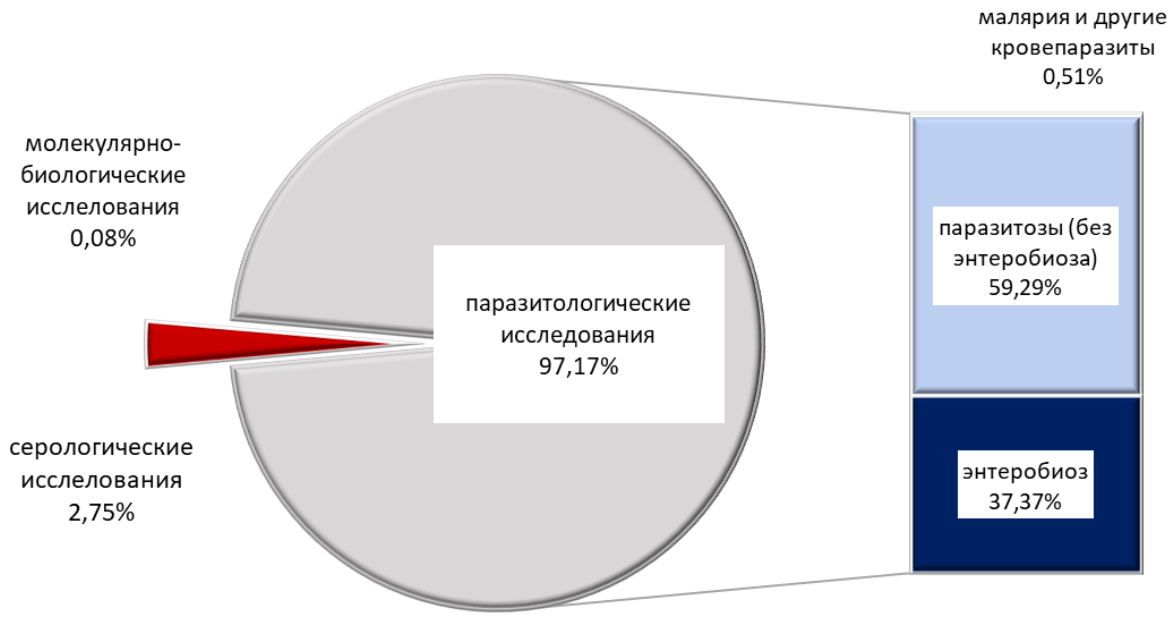


Рисунок 7 – Структура исследований биоматериала от пациентов в России (по данным лабораторий ЦГиЭ, 2010–2022 гг.)

В лабораториях ЦГиЭ Российской Федерации ежегодно проводятся исследования биоматериала от людей различными методами, и число этих исследований варьирует от 2,38 млн. до 7,53 млн. Уровень обеспеченности населения исследованиями на паразитозы паразитологическими, серологическими,

молекулярно-биологическими методами снизился с 52,7 ‰ в 2010 г. до 16,3 ‰ в 2022 г. Более 97% исследований биоматериала от людей приходилось на паразитологические методы, в том числе более 37% на энтеробиоз. Серологические методы составляли 2,75%, молекулярно-биологические – 0,08% (Рисунок 7).

Рисунок 8 – Структура паразитологических исследований по показаниям на территории Российской Федерации в 2020–2022 гг. (по данным центров гигиены и эпидемиологии)

В 2020–2022 гг. в Центрах гигиены и эпидемиологии в большинстве случаев паразитологические исследования (без малярии) проводятся с профилактической целью (96,6% - на энтеробиоз, 93,6% - на прочие паразитозы) (Рисунок 8). Динамика объемов паразитологических исследований биоматериала от людей (без малярии) в целом по Российской Федерации характеризовалась тенденцией снижения (ежегодно на 9,2%) с 50,2 ‰ в 2010 г. до 15,8 ‰ в 2022 г. На фоне снижения объемов паразитологических исследований (R^2=0,98) и общей паразитарной заболеваемости (R^2=0,88) частота обнаружения суммарных паразитарных агентов в 2022 г. по сравнению с 2010 г. увеличилась с 10,3 ‰ до 14,7 ‰ или на 42,4%. (Рисунок 9).

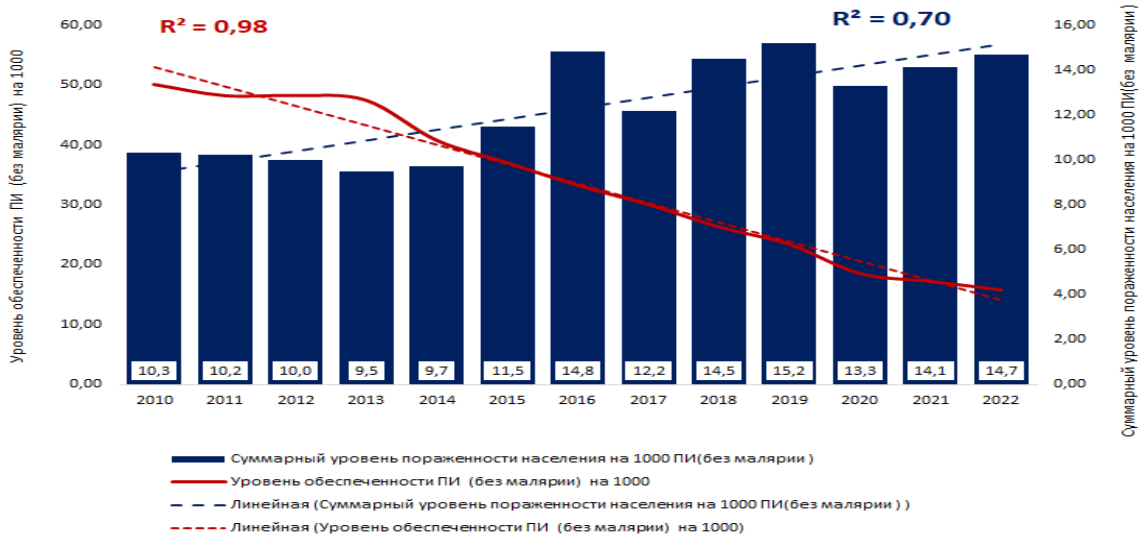


Рисунок 9 – Динамика уровня обеспеченности населения ПИ ($^0/_{00}$) и частоты обнаружения в биоматериале возбудителей паразитозов ($^0/_{00}$) в 2010–2022 гг.

Более 84% всех положительных результатов паразитологических обследований приходилось на три паразитарных агента: острицы (34,9%), лямблии (41,0%), трематоды (8,9%). Средний уровень пораженности населения в 2011–2022 гг. возбудителями энтеробиоза составил -11,3 $^0/_{00}$, лямблиоза – 8,6 $^0/_{00}$, трематодозов- 1,7 $^0/_{00}$, бластоцистоза – 1,6 $^0/_{00}$, аскаридоза - 1,3 $^0/_{00}$. (Рисунок 10).

Рисунок 10 – Диаграмма Парето, иллюстрирующая значимость возбудителей отдельных нозологий паразитозов в формировании средних значений паразитарной пораженности населения ($^0/_{00}$) в 2011–2022 гг.

Детальный анализ уровня пораженности населения различными паразитозами выявил разносторонность динамики. Умеренный рост общей пораженности ($\overline{Tnp}$ = +2,06%) обеспечился за счет умеренного роста частоты обнаружения яиц остриц в биоматериале ($\overline{Tnp}$ = +1,36%), цист лямблий ($\overline{Tnp}$ = +1,52%), выраженного роста - яиц аскарид ($\overline{Tnp}$ = +3,03%), бластоцист ($\overline{Tnp}$ = +3,77%), криптоспоридий ($\overline{Tnp}$ = +3,64%), а также прочих патогенов ($\overline{Tnp}$ = +5,78%). В отличие от этого умеренный тренд снижения демонстрировал показатель пораженности гименолепидозом ($\overline{Tnp}$ = -1,43%), описторхозом и другими трематодозами ($\overline{Tnp}$ = -2,72%), тениозом и тениаринхозом ($\overline{Tnp}$ = -2,25%), выраженный тренд – трихоцефалезом ($\overline{Tnp}$ = -4,61%), стронгилоидозом ($\overline{Tnp}$ = -4,43%), дифиллоботриозом ($\overline{Tnp}$ = -3,33%).

Исходя из показателей суммарной пораженности населения за 2010–2022 гг., все субъекты страны были стратифицированы на пять статистически различающихся между собой кластеров. Кратность различий между экстремально высоким и экстремально низким уровнем составляет 42 раза. Итоги кластеризации визуализированы на карте (Рисунок 11).

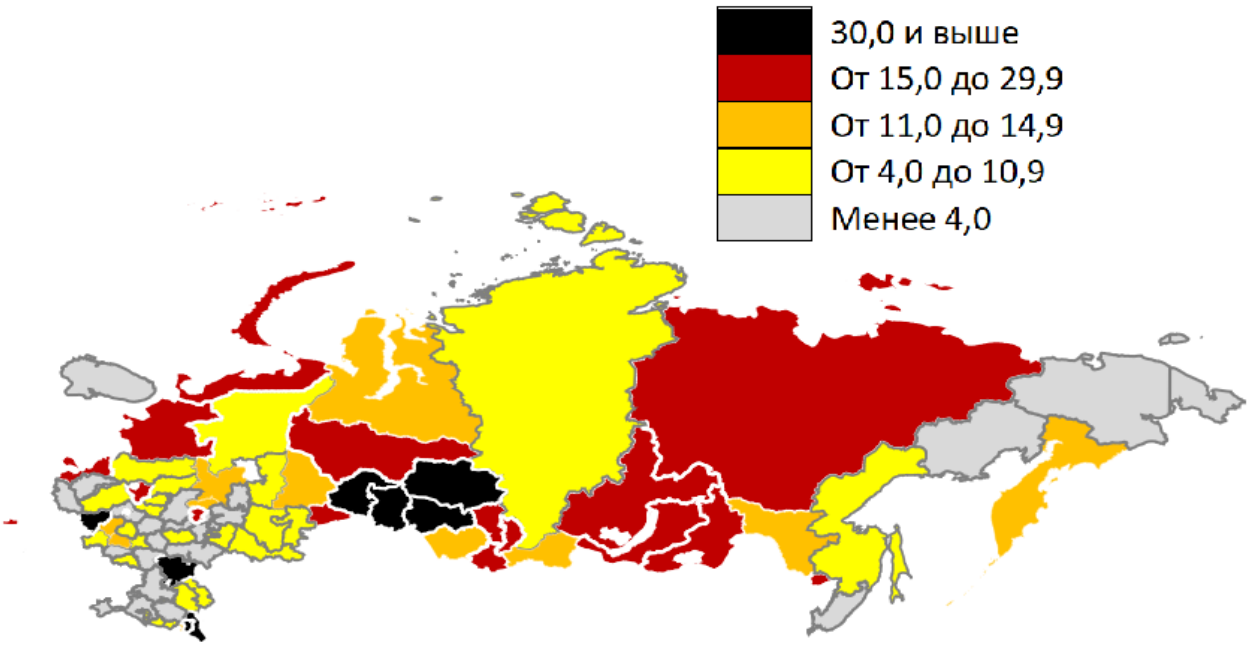


Рисунок 11 – Распределение субъектов по уровню эпидпроцесса паразитозов исходя из пораженности населения паразитозами в 2011–2022 гг.

Наибольший удельный вес регионов, включенных в кластеры с экстремально высокой и высокой пораженностью населения паразитозами, отмечался в Сибирском ФО (7 из 10 субъектов; 70%), Уральском ФО (3 из 6; 50%), Северо-западном ФО (5 из 11; 45,5%).

Серологический мониторинг за паразитарными заболеваниями в 2010–2022 гг. осуществлялся на территориях 77 субъектов РФ (Рисунок 12). В целом по стране в 2022 г. по сравнению с 2010 г. произошло снижение показателя обеспеченности населения исследований серологическими методами в 4 раза (194,25 $^{0}/_{0000}$ в 2010 г. и 148,25 $^{0}/_{0000}$ в 2022 г.).

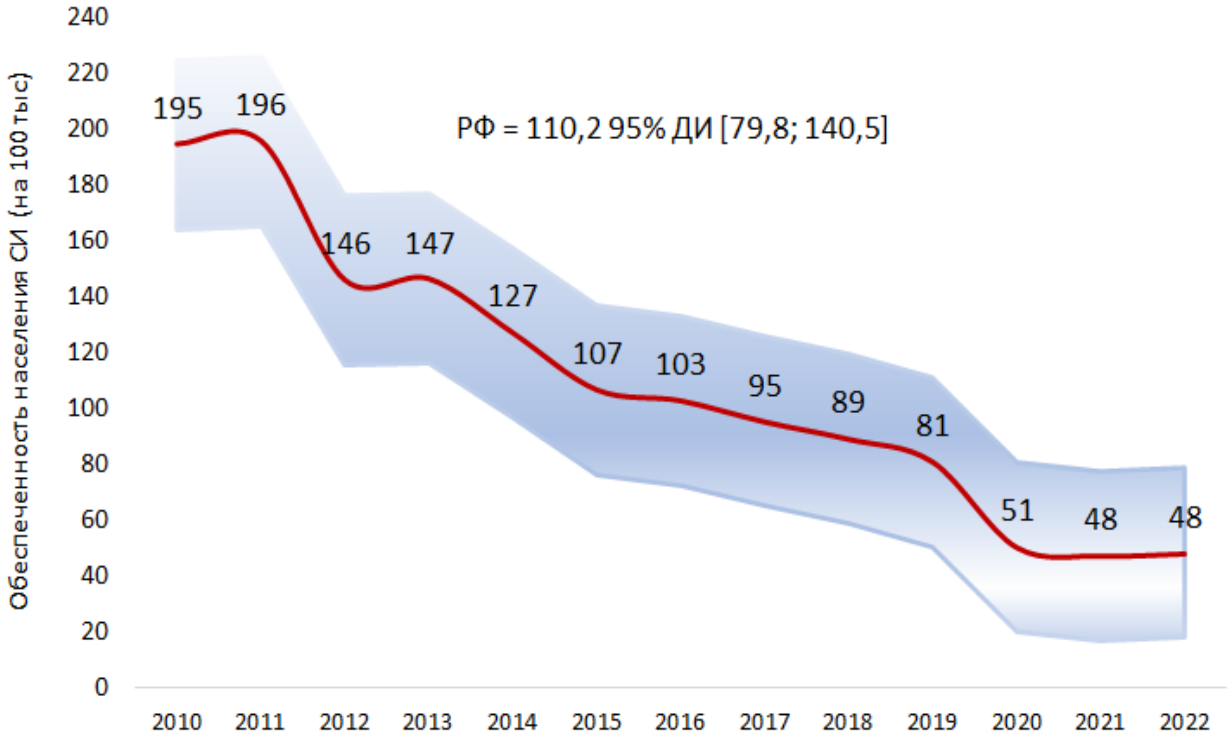


Рисунок 12 – Динамика уровня обеспеченности населения серологическими исследованиями на паразитозы ($^{0}/_{0000}$) в России (2010–2022 гг.)

Более 75% из всех серологических исследований приходилось на четыре нозологии: токсоплазмоз (24,2%), лямблиоз (20,4%), токсокароз (16,5%), описторхоз (14,2%).

В 2020–2022 гг. в более 70% случаев серологические исследования (СИ) проводились у больных или с подозрением на заболевание.

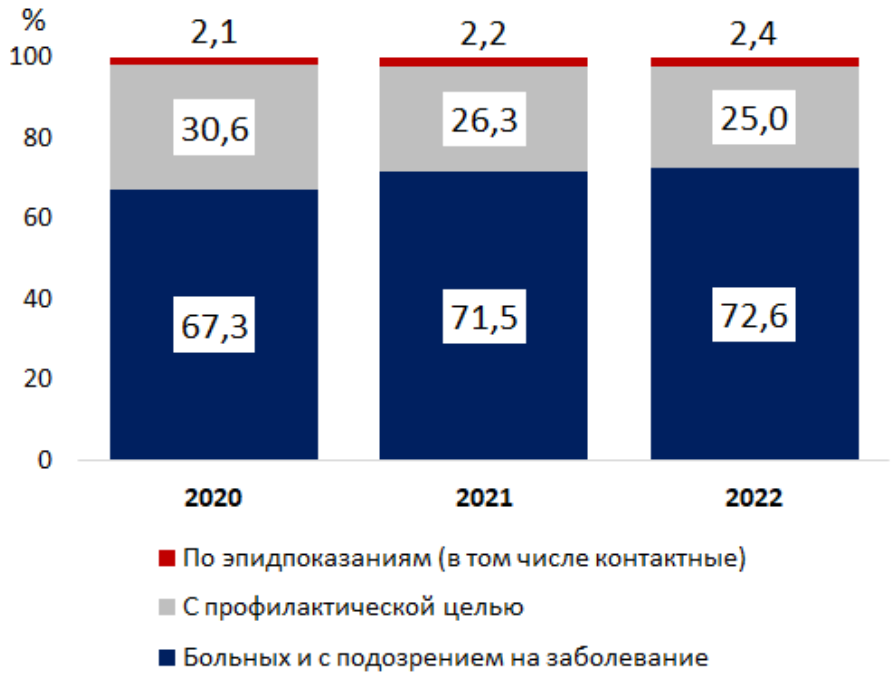


Рисунок 13 – Структура серологических исследований по показаниям на территории Российской Федерации в 2020–2022 гг. (по данным лабораторий ЦГиЭ)

Удельный вес этих исследований вырос с 67,3% в 2020 г. до 72,6% в 2022 г. В отличие от этого снизилась доля СИ с профилактической целью с 30,6% в 2020 г. до 25% в 2022 г. (Рисунок 13)

В целом уровень обеспеченности населения СИ характеризовался тенденцией снижения по всем нозологиям (Приложение Г, Таблица Г.1.). Отмечалась наибольшая убыль объемов исследований на токсоплазмоз, показатель ежегодно снижался в среднем на 18,9% с 77,64 $^{0}/_{0000}$ в 2010 г. до 6,32$^{0}/_{0000}$ в 2022 г.

Уровень обеспеченности населения СИ в 2022 г. против 2021 г. (48,25$^{0}/_{0000}$ и 47,51$^{0}/_{0000}$ соответственно) вырос по всем нозологиям, за исключением токсоплазмоза и лямблиоза.

Снижение объемов обследования не могут не сказаться на выявлении возбудителей паразитов, а, значит, и на показателях заболеваемости.

Обследования объектов окружающей среды как одной из важнейших детерминант здоровья и благополучия людей занимают важную роль в эпиднадзоре за паразитарными болезнями. Проведен анализ состояния окружающей среды - фактора потенциального риска заражения паразитозами. Отмечено увеличение

объемов санитарно-паразитологических проб (СПП) с объектов окружающей среды в Российской Федерации в 2010–2019 гг. на 11,8%, ежегодно на 1,6%. В 2020 году (начало пандемии новой коронавирусной инфекции) отмечено снижение объемов исследований лабораториями ЦГиЭ с 12,5 $^{0}/_{00}$ в 2019 г. до 8,2 $^{0}/_{00}$ в 2020 г. В 2021 г. отмечено увеличение, в 2022 году уровень обеспеченности населения был 10,5 $^{0}/_{00}$, что на 10,7 % ниже, чем средний показатель за 2010–2019 гг. (11,8 $^{0}/_{00}$). Средний уровень обеспеченности населения СПП в 2010–2022 гг. равен 11,3 $^{0}/_{00}$ (95% ДИ 10,6–11,9).

Количества проб НСГН по паразитологическим показателям с ООС на территории России снижалось ежегодно в среднем на 8%, с 0,5% в 2010 г. до 0,18% в 2022 г. (R^2=0,93). Следует отметить, что за последние четыре года тенденция снижения несколько замедлилась и показатель варьировал от 0,18% (21–22 гг.) до 0,23% (19–20 гг.) (Рисунок 14).

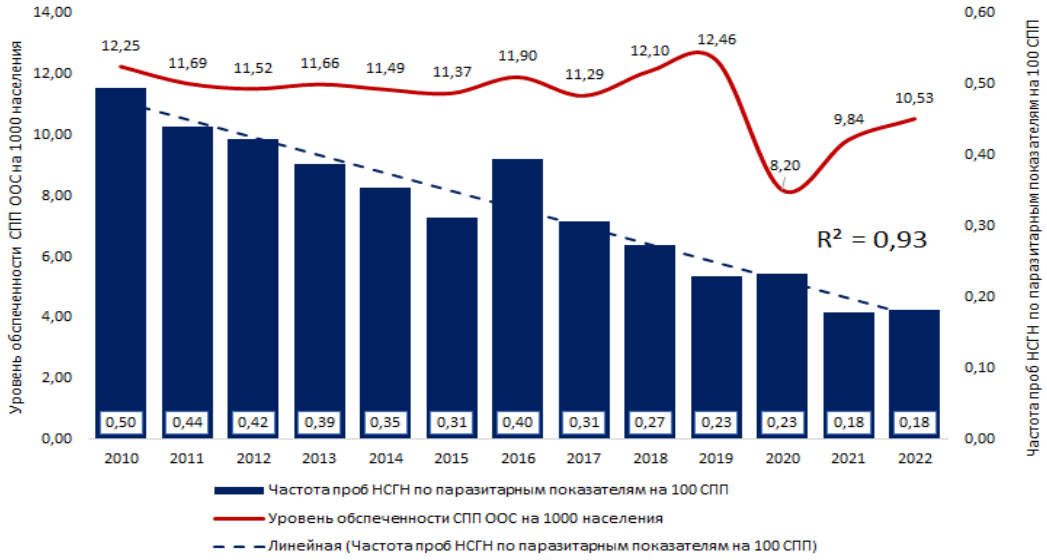


Рисунок 14 – Динамика уровня обеспеченности населения СПП (0/00) и частоты проб НСГН по паразитологическим показателям (%) в 2010–2022 гг.

В целом по РФ наибольший уровень загрязнения зафиксирован в пробах осадка сточных вод и ила (2,67%), сточных вод (1,42%), почвы и песка (1,34%), водных экосистем (1,1%), продуктов (0,6%), бассейнов (0,36%), воды НЦВС и смывов (0,11%), воды ЦВС (0,1%) (Рисунок 15).

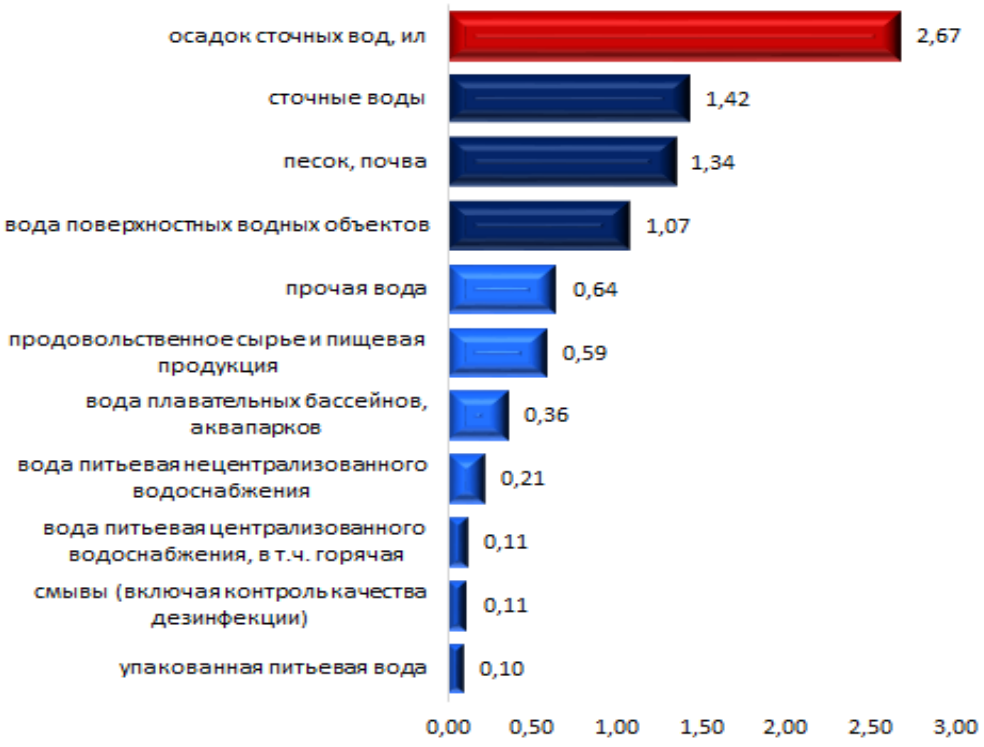


Рисунок 15 – Частота проб НСГН по паразитологическим показателям в целом по Российской Федерации (на 100 СПП) в 2010–2022 гг.

Динамика частоты выявления паразитологических показателей по отдельным объектам окружающей среды представлена в Приложении Д, Таблица Д.1.

Исходя из частоты загрязнения объектов возбудителями паразитозов за 2010–2022 гг., регионы РФ были разделены на пять достоверно отличающихся между собой групп. При этом кратность различий между экстремально высоким и экстремально низким уровнем составляет 12,3 раза. Итоги кластеризации визуализированы на карте (Рисунок 16).

На территории 31 региона (36,5%) частота проб НСГН по паразитологическим показателям превышала среднероссийские значения. Наибольший удельный вес регионов, включенных в кластеры с экстремально высоким и высоким загрязнением ООС возбудителями паразитозов зафиксирован в СКФО (5 из 7 субъектов; 71,4%). Несколько меньший показатель отмечен в ЦФО (9 из 18; 50%), СФО (5 из 10; 50%), СЗФО (5 из 11; 45,5%), УФО (3 из 6; 50%),

СЗФО (5 из 11; 45,5%), ДФО (3 из 11; 27,3%), ЮФО (2 из 8; 25%), УФО (1 из 6; 16,7%), ПФО (1 из 14; 7,1%).

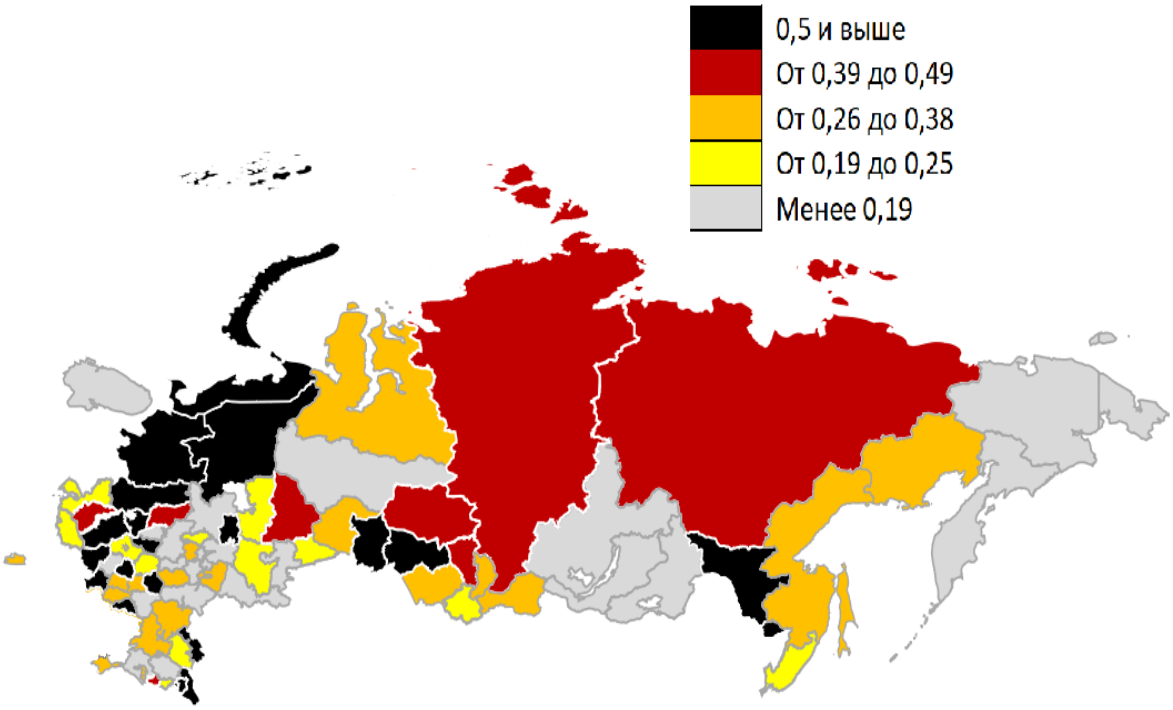


Рисунок 16 – Картограмма кластерного распределения регионов Российской Федерации, исходя уровня контаминации ООС возбудителями паразитарных болезней в 2010–2022 гг.

По данным федеральной статистической формы в Российской Федерации исследовано 21272476 с объектов окружающей среды. Возбудители паразитарных заболеваний выявлены в 79525 пробах (0,37% или 3,7% на 1000 проб). В 81% положительных проб выявлялись возбудители трех нозологий: аскаридоза (28,9%), энтеробиоза (26,2%) и токсокароза (25,9%) (Рисунок 17).

На долю всех возбудителей биогельминтозов из положительных проб приходилось 9,3%, в том числе лентецы – 3,3%, трематоды – 3,0%, анизакиды – 2,1%, тениды – 0,6%, трихинеллы – 0,24%.

Детальный анализ частоты обнаружения возбудителей паразитов с ООС в 2010–2022 гг. выявил разнонаправленность тенденции.

Зафиксирован выраженный рост уровня контаминации ООС возбудителями трематодозов ($\overline{Tnp}$=+4,6%), трихинеллеза ($\overline{Tnp}$=+16,6%), и криптоспоридиоза

($\overline{Tnp}$ =+17,1%).В отличие от этого характеризовался выраженным снижением уровень загрязнения ООС возбудителями анизакидоза ($\overline{Tnp}$ =-12,6%),трихоцефалеза ($\overline{Tnp}$=-11,0%), дифиллоботриоза ($\overline{Tnp}$=-10,7%), лямблиоза ($\overline{Tnp}$=-4,5%), стронгилоидоза ($\overline{Tnp}$=-4,41%), аскаридоза ($\overline{Tnp}$=-3,7%), энтеробиоза ($\overline{Tnp}$=-3,6%). Кроме того, умеренный тренд снижения прослеживался в динамике частоты выделения с ООС яиц Toxocara ($\overline{Tnp}$=-2,4%), T. solium, T. saginatus ($\overline{Tnp}$=-1,52%) (Приложение Е, Таблица Е.1, Приложение Ж, Таблица Ж.1).

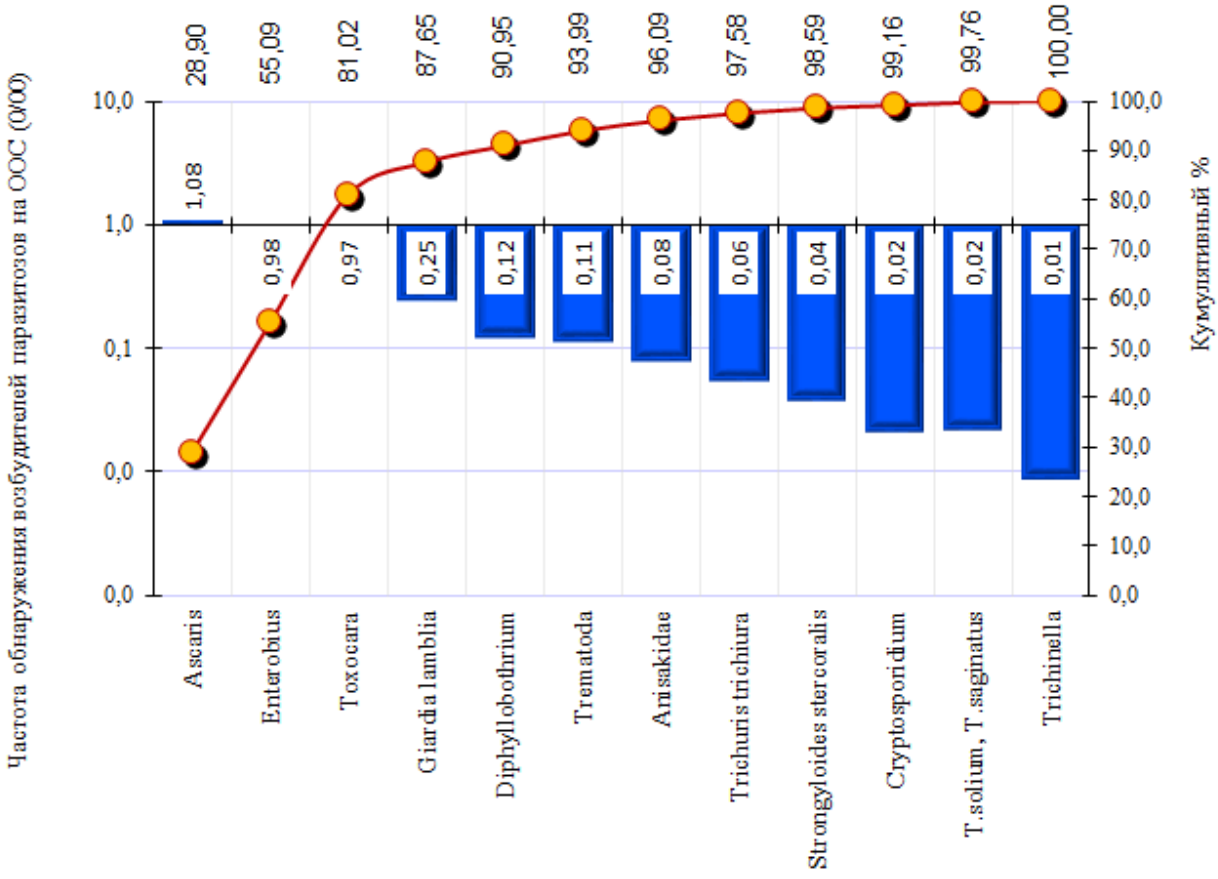


Рисунок 17 – Значимость возбудителей отдельных нозологий паразитозов в формировании значений паразитарного загрязнения объектов окружающей среды в регионах Российской Федерации (2010–2022 гг.)

На протяжении всего исследуемого периода лидирующие позиции по частоте обнаружения занимали аскариды, острицы и токсокары. Исключения составляют 2016–2017 гг. когда на 1 место вышли острицы, а в 2019, 2021–2022 гг. - токсокары. Кроме того, в 2018 г. на второй позиции находились токсокары, на третьей – острицы.

Таким образом, ситуация по паразитарным болезням остается напряженной. После снятия ограничительных мероприятий, связанных с пандемией COVID-19, высока вероятность дальнейшего роста заболеваемости паразитозами. В последние годы вызывает серьезную озабоченность тот факт, что заболеваемость детей, проживающих в сельской местности, стала ниже, чем в городе. Это может свидетельствовать о проблемах с регистрацией случаев заболеваний либо с качеством диагностики инвазии. По результатам санитарно-паразитологического мониторинга за состоянием окружающей среды сохраняется потенциальный риск заражения населения паразитарными болезнями. Снижение объемов исследований биоматериала от людей, а в ряде субъектов и их отсутствие затрудняет адекватно оценивать активность эпидемического процесса паразитозов.

Таким образом, анализ ситуации по паразитарным болезням показал, что паразиты остаются серьезной проблемой, несмотря на проводимые масштабные меры по профилактике.

Таким образом, к особенностям эпидемического процесса паразитарных болезней можно отнести следующее. Паразитозы регистрируются во всех регионах страны. Из 40 официально регистрируемых нозоформ в ряде субъектов отмечено превышение среднероссийских показателей по 10–12 различных паразитозов.

Отмечена «мозаичность» распространения паразитозов в различных регионах, совпадение нозоареалов, что может обеспечивать формирование сочетанных форм. Выявлена дисперсия территорий по различным паразитарным заболеваниям. Оценка данных обследования объектов внешней среды показывает широкое распространение возбудителей, что подтверждает наличие высокой потенциальной угрозы инвазирования населения.

Высокая зараженность детей возбудителями гельминтозов указывает на состояние паразитарной заболеваемости среди всего населения, а также обеспеченность медицинской помощью и является интегральным показателем социально-экономических аспектов [169].

Случаи заражения возбудителями описторхоза и дифиллоботриоза у детей до года доказывают это заключение, так как указывают на сохранение многолетних пищевых привычек коренных жителей Северных регионов.

Отсутствие разницы в уровне заболеваемости среди жителей города и села в современный период можно объяснить высокими лечебно-диагностическими возможностями не только медицинских организаций города, но и сельской местности, а также распространением паразитов как среди жителей города, так и сельского населения.

Анализируя данные санитарно-паразитологических исследований и снижение охвата населения паразитологическими исследованиями позволяет заключить, что официальные статистические данные отражают состояние заболеваемости паразитарными заболеваниями недостаточно. Это мнение высказывает и академик Сергиев В.П. [333].

3.2. Сероэпидемиологические исследования распространения паразитозов в Тюменской области

В Тюменской области в структуре паразитарных заболеваний 45,18% составляли контактные гельминтозы, 40,25% - биогельминтозы, геогельминтозы – 7,26%. Малярия в структуре нозологий занимает 0,04%, прочие гельминтозы 0,004%.

В 2008–2021 гг. в Тюменской области выявлено 79384 случаев гельминтозов и протозоозов по 19 нозоформам. К ведущим заболеваниям относятся энтеробиоз, описторхоз, лямблиоз, аскаридоз, токсокароз, токсоплазмоз (Рисунок 18).

При обследовании пациентов, обратившихся за медицинской помощью в клинику института, проведена оценка серопревалентности на паразитозы. Из числа всех обследованных детей было - 48179, взрослых -73261 человек.

В среднем из числа 14787 обследованных положительные реакции на описторхоз выявлены у 2009 человек, что составило 13,59% (95% ДИ 13,01–14,15). В группе детей до 17 лет показатель серопревалентности был 8,57% (95% ДИ 7,78–

9,43), достоверно ниже, чем в группе взрослых пациентов старше 18 лет – 15,17% (95% ДИ 15,02–16,42).

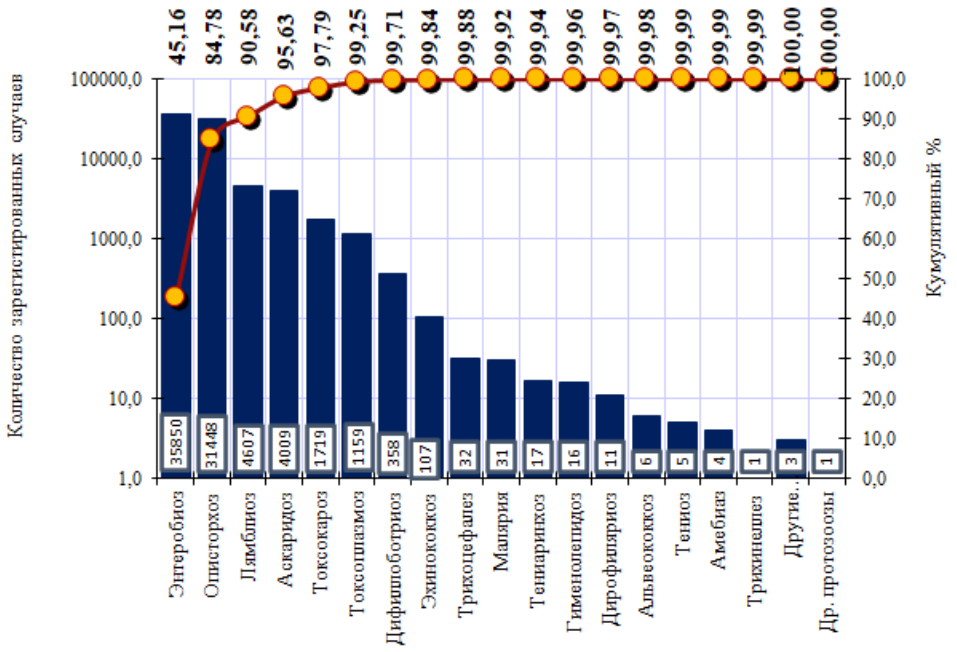


Рисунок 18 – Распространение паразитарных заболеваний в Тюменской области

Среди детей самый высокий показатель серопревалентности был в группе 15–17 лет -13,07% (95% ДИ 10,23–16,56). Важно отметить, что положительный результат ИФА на описторхоз был у одного ребенка из числа 11 обследованных детей до 1 года. Сведения эпидемиологического анамнеза выявили, что в семьях серопозитивных пациентов заготавливали рыбу семейства карповых (язь, плотва сибирская и др.) в вяленом и соленом виде.

Заслуживает внимание факт серопревалентности в группах детей 1–2 года, который составил 1,7%. Анализ эпидемиологических данных показал, что в семьях этих детей у ряда родителей диагностирован описторхоз, который можно объяснить пищевыми привычками, сформированными в семье. Поэтому детей следует расценивать как группу риска. К числу тяжелых биогельминтозов относится эхинококкоз.

Исследования прошлых лет показало, при обследовании пациентов, обратившихся в клиническое отделение Тюменского НИИКИП из 26 районов

Тюменской области, антитела к эхинококкам выявлены в среднем в 15,0±0,9% наблюдений [394].

Проведенные серологические исследования 3229 сывороток крови выявили положительные реакции к антигену эхинококков в ИФА у 479 пациентов – 14,83% (95% ДИ 13,65–16,10). У взрослых показатель серопозитивности составил 14,88% (95% ДИ 13,64–16,21).

Важно отметить, что у детей показатель серопревалентности составил 14,38% (95% ДИ 10,75–19,00). Среди детей самый высокий показатель установлен в возрастных группах 15–17 лет, который составил 13,07% (95% ДИ 10,23–16,56).

При эпидемиологическом анализе обращает внимание тот факт, что в 70% дети этой возрастной группы проживали в населенных пунктах сельского типа и члены их семей часто посещали лес для сбора дикоросов.

На токсокароз обследовано 24287 человек до 17 лет – 8819, взрослых -15468 человек. В целом среди обследованных сероположительные реакции установлены в 20,52% (95% ДИ 20,02–21,03), при этом у детей в 14,66% (95% ДИ 13,94–15,42), у взрослых – 23,8% (95% ДИ 23,20–24,54).

Среди детей самый высокий показатель серопревалентности выявлен в возрастной группе 15–17 лет - в 18,31% (95% ДИ 15,46–21,56) наблюдений. В 65% случаев респонденты отмечали наличие домашних животных в семьях– собак.

Серологическое обследование на лямблиоз 41108 пациентов установило серопревалентность в 24,45% случаев (95% ДИ 24,04–24,87%).

В группе детей серопревалентность составила 31,05% (95% ДИ 30,41–31,70), что было достоверно выше, чем у взрослых -18,4% (95% ДИ 17,88–18,92).

В группах детей самый высокий показатель серопревалентности установлен в группе 15–17 лет -38,0% (95% ДИ 35,69–40,38). В группе 7–14 лет этот показатель составил 33,32% (95% ДИ 32,37–34,28), 3–6 лет – 28,48% (95% ДИ 27,43–29,55), 1-2 года -22,78% (95% ДИ 20,81-24,88). У детей до 1 года положительные реакции на лямблиоз зарегистрированы у 5 из 54 обследованных детей.

Самый высокий показатель серопревалентности среди всех нозологий зарегистрирован по токсоплазмозу. Из числа 15917 обследованных положительные

реакции на токсоплазмоз выявлены у 4671 пациентов, что составляет 29,35% (95% ДИ 28,64–30,06).

Серопревалентность у взрослых была достоверно выше, чем у детей: 37,35% (95% ДИ 26,48–38,23) против 6,83% (95% ДИ 7,64–7,64). Среди детей самый высокий показатель частоты положительных реакций выявлен у подростков 15–17 лет (20,92%) (95% ДИ 16,85–25,67). Положительные реакции на токсоплазмоз выявляли у детей всех возрастов. Обращает внимание тот факт, что даже у обследованных детей до 1 года были положительные реакции на токсоплазмоз.

Сероэпидемиологические исследования прошлых лет выявили высокий показатель серопозитивных реакций у жителей Тюменского района Тюменской области (16,2±6,1%), города Тюмени (23,9±5,1%) [386].

Выявлена сезонность заражения людей токсоплазмозом по показателям выявления антител класса М. Выявлено возрастание частоты положительных реакций в летне-осенний период, что можно объяснить возрастанием контактов жителей региона с природой- выезд на отдых, заготовкой дикоросов, период охоты [386].

В последнее время в регионах Урала и Сибири приобретает актуальность геогельминтоз - аскаридоз. Изучение иммунной прослойки выявило положительные реакции в 11,98% случаев (95% ДИ 11,53–12,45).

При этом у взрослых показатель серопревалентности составил 13,47%, детей -10,73%. Среди детей самые высокие показатели серопозитивности определены в группе 15–17 лет (13,72%) и 7–14 лет (12,18%).

Немаловажен и тот факт, что в младших группах детей 1–2 года показатель частоты сероположительных реакций составил 9,33%, 3–6 лет -8,63%.

Эпидемиологический анализ позволяет предположить, что чаще контакт с возбудителем аскаридоза детей младших возрастных групп происходит в частном секторе.

По данным эпидкарт частота проживания семей в частном секторе, где содержат собак для охраны домовладений, составила 57%.

Проблема трихинеллеза остается актуальной для Тюменской области. Серологическое обследование в клиническом отделении института 1099 пациентов на трихинеллез (определение антител класса G) выявило положительные реакции в 2,27% случаев (95% ДИ 1,55–3,34).

В группе взрослых частота положительных реакций составила 2,06%, у детей 3,97%. Более высокий показатель у детей обусловлен малым количеством наблюдений (5 человек из 126). При этом положительные реакции в единичных случаях встречались у детей 1–2 лет – у одного из 4 обследованных, 3-6 лет -у двух 33 человек, 7-14 лет – в двух из 65 случаев. Дети с положительными реакциями на трихинеллез были из семей, родители которых занимались охотой.

При определении антител класса М, положительные реакции зарегистрированы у 4 человек из 324 обследованных, из них у двух детей в возрастной группе 7-14 лет и у взрослых.

Проведенные серологические исследования выявили широкое распространение паразитозов среди населения Тюменской области. В связи с этим актуальность приобретает выявление сочетанных форм паразитозов и их структуры.

3.2.1. Структура микст-паразитозов в Тюменской области по данным клиники института

Оценены результаты комплексного обследование больных, обратившихся с жалобами на аллергические реакции, ухудшение общего состояния, боли в животе, тошноту, изжогу, отрыжку, нарушение стула, боли в суставах, мышцах, костях, длящиеся продолжительное время. Оценены данные клинического, лабораторного и инструментального исследования 4543 человек, мужчин - 35,4% (1610 человек), женщин – 64,6% (2933 человек). Возраст обследованных пациентов взрослых старше 18 лет в 78,3% случаев (3558) и в 21,7% (985) – моложе 18 лет. Диагноз верифицирован по данным комплексных лабораторных (паразитологических, общеклинических, серологических, ПЦР, иммунологических и

бактериологических) исследований, клинико-инструментальных исследований (рентгенологических, эндоскопических, ультразвуковых исследований желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, электрокардиографии) [375, 377].

Моноинвазии диагностированы у взрослых в 61,1%случаев (95% ДИ 59,5–62,7; 2186 человек), у детей - в 65,4% (95% ДИ 62,3–68,3;631 человек). В группе лиц старше 18 лет у 1392 человек (38,9%, 95% ДИ 37,3–40,5) диагностированы различные варианты микст-патологии. У лиц младше 18 лет различные сочетания паразитозов и инфекционных болезней выявлены у 334 человек (34,6%) (95% ДИ 31,7–37,7). Частота регистрации микст-патологии среди взрослых была статистически значимо выше, чем среди детей до17 лет (X2=5,8; df=1; p= 0,02).

Сочетанные формы в разных возрастных группах иллюстрирует рисунок 19.

В группах взрослых больных в 18-19 лет различные микст-заболевания зарегистрированы у 21 пациента (1,2%; 95% ДИ 0,8-1,9), 20-29 лет -у 241 больного (14,0%; 95% ДИ 12,4-15,7), 30-39 лет -у 388 человек (22,5%; 95% ДИ 20,6-24,5), 40-49 лет -у 266 человек (15,4%; 95% ДИ 13,8-17,2), 50-59 лет -у 287 (16,6%; 95% ДИ 15,0-18,5), 60 лет и старше –у 189 человек (11,0%; 95% ДИ 9,6-12,5).

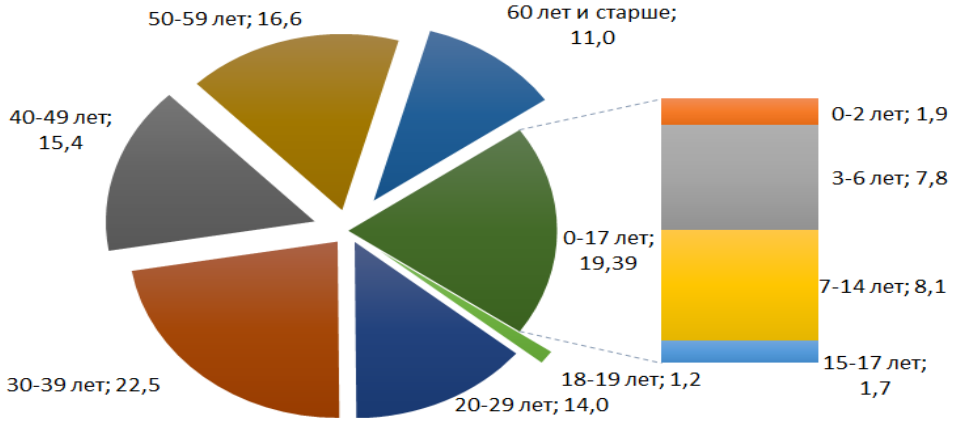


Рисунок 19 – Частота сочетанных форм в различных возрастных группах

Среди взрослых сочетание заболеваний чаще выявлено в когорте 30–39 лет.

У 1175 человек диагностированы сочетания только паразитозов (68,13%; 95% ДИ 65,90–70,29), у 524 человек паразитозов и инфекций (30,36%; 95% ДИ 28,24–32,57), у 26 человек только микст-инфекции (1,51%; 95% ДИ 1,03–2,20).

Сочетания двух патологий диагностированы у 1311 больных (75,9%; 95% ДИ 73,88-77,39), трех – 335 человек(19,41%; 95% ДИ 17,61-21,34), четырех – 68 (3,94%; 95ДИ 3,12-4,96), пяти заболеваний у 12 человек (0,7%; 95% ДИ 0,4-1,21).

С хроническим описторхозом сочетание инвазии зарегистрировано у 889 пациентов (51,5%; 95% ДИ 49,2-53,9), с токсоплазмозом - у 751 человека (43,5%; 95% ДИ 41,2-45,9), с токсокарозом у 663 человек (38,4%; 95% ДИ 36,2-40,7), с аскаридозом диагностировано у 377 (21,8%; 95% ДИ 20,0-23,9), с лямблиозом - у 541 человека (31,3%; 95% ДИ 29,2-33,6).

Феномен сочетанности прослеживается и при серологических исследованиях. Варианты сочетаний антител к возбудителям паразитарных болезней представлены в таблице 2. Всего обследовано 236 пациентов. Проанализированы результаты обследования 236 пациентов, обратившихся в клиническое отделение ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, аллергическими проявлениями, астеническим синдромом для проведения дифференциальной диагностики и назначения комплексного лечения.

Таблица 2 – Варианты сочетаний антител к возбудителям паразитарных болезней

Возбудитель	количество	% (95% ДИ)
Выделены антитела к возбудителям		
Ascaris lumbricoides; Toxoplasma gondii	40	16,95 (12,7–22,26)
Opisthorchis felineus; Toxoplasma gondii	40	16,95 (12,7–22,26)
Toxocara canis; Toxoplasma gondii	26	11,02 (7,63–15,65)
Ascaris lumbricoides; Opisthorchis felineus	24	10,17 (6,93–14,69)
Ascaris lumbricoides; Toxocara canis; Toxoplasma gondii	20	8,47 (5,55–12,73)
Ascaris lumbricoides; Toxocara canis	19	8,05 (5,21–12,23)
Ascaris lumbricoides; Opisthorchis felineus; Toxoplasma gondii	12	5,08 (2,93–8,68)
Ascaris lumbricoides; Opisthorchis felineus; Toxocara canis	10	4,24 (2,32–7,62)
Ascaris lumbricoides; Opisthorchis felineus; Toxocara canis; Toxoplasma gondii	10	4,24 (2,32–7,62)
Opisthorchis felineus; Toxocara canis; Toxoplasma gondii	8	3,39 (1,73–6,55)

Продолжение Таблицы 2

Возбудитель	количество	% (95% ДИ)
Opisthorchis felineus; Toxocara canis	5	2,12 (0,91–4,86)
Ascaris lumbricoides; Trichinella spiralis	3	1,27 (0,43–3,67)
Ascaris lumbricoides; Echinococcus granulosus	3	1,27 (0,43–3,67)
Ascaris lumbricoides; Giardia lamblia	2	0,85 (0,23–3,04)
Ascaris lumbricoides; Toxocara canis; Echinococcus granulosus	2	0,85 (0,23–3,04)
Ascaris lumbricoides; Toxoplasma gondii; Echinococcus granulosus	2	0,85 (0,23–3,04)
Giardia lamblia; Opisthorchis felineus	2	0,85 (0,23–3,04)
Giardia lamblia; Toxoplasma gondii	2	0,85 (0,23–3,04)
Ascaris lumbricoides; Giardia lamblia; Opisthorchis felineus; Toxoplasma gondii	1	0,42 (0,07–2,36)
Ascaris lumbricoides; Giardia lamblia; Toxocara canis	1	0,42 (0,07–2,36)
Ascaris lumbricoides; Opisthorchis felineus; Toxocara canis; Echinococcus granulosus	1	0,42 (0,07–2,36)
Ascaris lumbricoides; Toxoplasma gondii; Trichinella	1	0,42 (0,07–2,36)
Giardia lamblia; Toxocara canis	1	0,42 (0,07–2,36)
Opisthorchis felineus; Echinococcus granulosus	1	0,42 (0,07–2,36)

3.2.2. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей Тюменской области

Для выявления серопревалентности, частоты моно- и микст-паразитозов с возможно латентным течением инвазий мы провели оценку результатов серологического обследования у относительно здоровых лиц – жителей г. Тюмени и районов Тюменской области. Исследованы сыворотки волонтеров – участников проекта изучения популяционного иммунитета к новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации.

Забор крови осуществлялся у 1666 человек в период с 16.08. по 10.09.2021 года на пятом этапе изучения популяционного иммунитета. Волонтеры при обследовании заполняли наряду с анкетами, содержащими вопросы по новой

коронавирусной инфекции, анамнестические сведения по паразитозам. Это позволило провести в последующем и эпидемиологический анализ данных.

Проведены исследования сывороток крови здоровых людей 1666 человек, в возрасте от 0 до 93 лет, из них 498 человек (29,9%; 95% ДИ 27,7–32,1) – мужчин, 1168 (70,1%; 95% ДИ 67,9–72,3) - женщин. Медиана возраста составила 45 лет (Q_1-30; Q_3-58), мужчины – 43 года (26–58), женщины – 46 лет (33–58).

Исследования проводилось у людей всех групп населения, самая многочисленная группа приходится на группу лиц 60 лет и старше (381 человек, 22,87%; 95% ДИ 20, 92–24,95), вторая по количеству обследованных - в возрасте 50-59 лет (333 человека, 19,99%; 95% ДИ 18,14–21,98), третье место по количеству обследованных заняла возрастная группа лиц от 40-49 лет – 296 человек (17,77%; 95% ДИ 16,01–19,68), четвертое место группа лиц от 30-39 лет - 244 человека (14,65%; 95% ДИ 13,03–16,42). Менее активно было население в двух возрастных группах, в возрасте от 18-29 лет 222 человека (13,33%; 95% ДИ 11,78–15,04) и дети от 0-17 лет 190 человек (11,40%; 95% ДИ 9,97–13,02).Все обследованные являлись жителями г. Тюмени (1448 человек, 86,91%; 95% ДИ 85,21–88,45) и районов Тюменской области (218 человек, 13,09%; 95% ДИ 11,55–14,79).

Обследованные проходили анкетирования на предмет выявления факторов заражения возбудителями паразитозов.

Всем 1666 реципиентам проведено комплексное обследование на паразитарные инвазии с использованием метода иммуноферментного анализа на наличие специфических антител классов IgM, IgG, суммарных к возбудителю описторхоза, токсокароза, токсоплазмоза, трихинеллеза, аскаридоза и лямблиоза.

Из числа всех обследованных132человека (8,37%; 95% ДИ 7,10–9,84) увлекались рыбной ловлей в местных водоемах (реки, озера) для собственных нужд, большая часть обследованных (1445 человек, 91,63%; 95% ДИ 90,16–92,90) не рыбачили. Все проживали в населенных пунктах, расположенных в бассейнах рек Обь, Иртыш и их притоках. Из числа лиц, занимающихся любительским рыбным ловом, 65 человек (49,24%; 95% ДИ 40,86-57,67) занимались рыбным

промыслом на реке Туре, 48 человек (36,36%; 95% ДИ 28,65-44,85) на реке Тобол, 36 человек (27,27%; 95% ДИ 20,40-35,43) – на притоках р. Тобол. В 46,97% (95% ДИ 38,66–55,45) (62 человека) респонденты рыбачили на различных озерах Тюменской области, 27 человек (20,45%; 95% ДИ 14,46–28,12) указывали другие водоемы (Иртыш, Ишим). Большинство респондентов 983 человека (62,33%; 95% Д:И 59,91-64,69) в своем рационе имели блюда из рыб семейства карповых, 663 человека (67,45%; 95% ДИ :64,45-70,30%) покупали рыбу семейства карповых на рынке или в магазине, 388 человек (39,47%; 95% ДИ 36,46-42,56%) - у сторонних лиц (с рук, угостили), 301 анкетированный респондент (30,62%; 95% ДИ 27,82-33,57%) употреблял рыбу, выловленную самим или родственниками.

Из 455 человек, в пищевом рационе которых присутствуют рыбы семейства карповых, 333 респондента (73,19%; 95% ДИ 68,93-77,05) употребляли леща, 251 человек (55,16%; 95% ДИ 50,57-59,67) – язя, 134 человека (29,45%; 95% ДИ 25,45-33,80)- плотву.

В 37,67% случаев (95% ДИ 35,31–40,09) респонденты отрицали употребление блюд из рыбы семейства карповых.

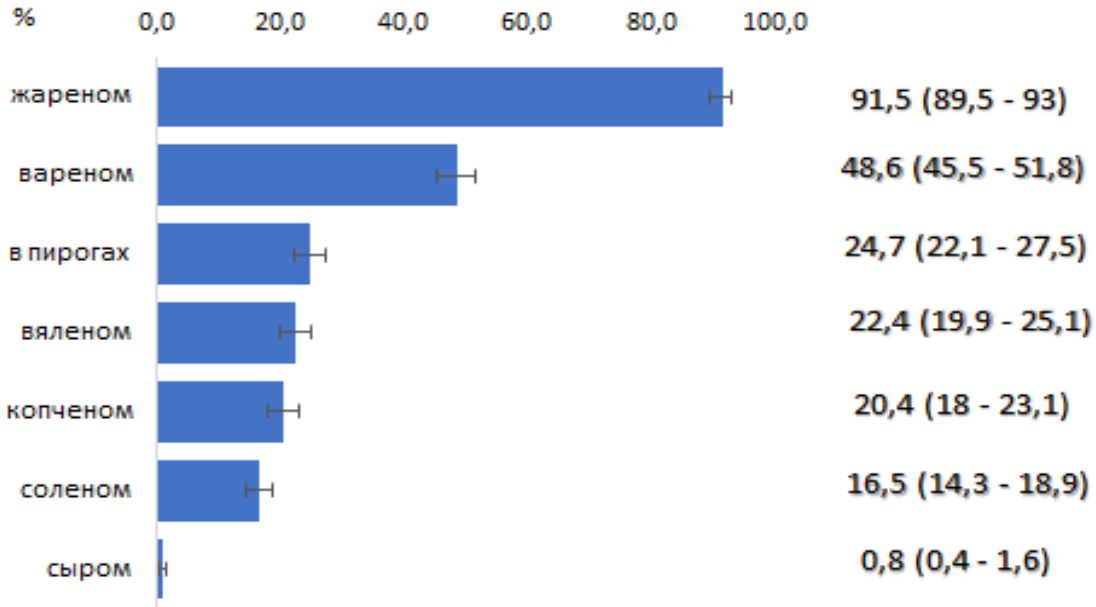


Рисунок 20 – Виды блюд из рыб семейства карповых, употребляемых населением (%; 95% ДИ)

Самым популярным видом приготовления рыбы семейства карповых является употребление в жареном - 899 человек (91,45%; 95% ДИ 89,54–93,04) и вареном виде - 478 человек (48,63%; 95% ДИ 45,51–51,75). В 22,39% случаев (220 человек) (22,39%; 95% ДИ 19,89–25,09) употребляли рыбу семейства карповых в вяленом виде, 201 человек (20,45%; 95% ДИ 18,04–23,08) - в копченом виде. Только восемь респондентов (0,81%; 95% ДИ 0,41–1,60) отмечали, что употребляют рыбу семейства карповых в сыром виде (Рисунок 20). Таким образом, 591 человек (60,12%; 95% ДИ 57,03–63,14) употребляют рыбу семейства карповых в недостаточно термически обработанном виде. В прошлом 113 человек (7,17%; 95% ДИ 5,99–8,55) болели описторхозом, 66 (58,41%; 95% ДИ 41,19–67,07) из них были пролечены антигельминтными препаратами.

По данным эпиданализа около 59% обследуемых (921 человека; 95% ДИ 55,95–60,81) отмечали частое пребывание в лесу, 598 человек (64,93%; 95% ДИ 61,79–67,94) занимались сбором грибов и ягод в летнее и осеннее время года. У 278 человек (30,18%; 95% ДИ 27,31-33,23) в лесу или рядом с лесом располагался дачный участок, 513 обследованных (55,70%; 95% ДИ 52,48-58,88) совершали прогулки в парковых и лесных массивах, 42 жителя (4,56%; 95% ДИ 3,39-6,11) занимались охотой, а 14 человек посещали лес во время работы (Рисунок 21).

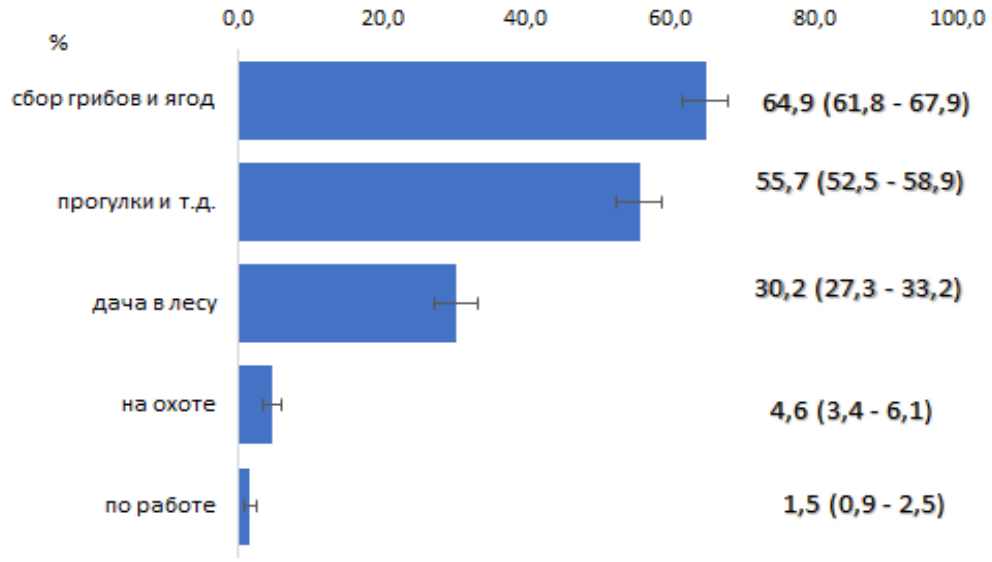


Рисунок 21 – Причины пребывания респондентов в лесу (%; 95% ДИ)

В 17,76% случаев у обследуемых (280 человек; 95% ДИ 15,95–19,72) в рационе присутствовали блюда из косули, кабана, медведя), 20 человек (1,27%; 95% ДИ 0,82–1,95) участвовали в убое животных. Больше половины респондентов (809 человек, 51,30%; 95% ДИ 48,83-53,76) отмечают наличие дома домашних животных, в 43,31% случаев кошек (693 человека, 95% ДИ 40,88–45,77) и у 246 человек (15,60%; 95% ДИ 13,89-17,47) –собаки.

Анализ эпидемиологических данных показал, что в группе обследованных выявлялся высокий риск заражения различными возбудителями паразитозов.

Из 1666 обследованных специфические антитела к возбудителям паразитарных заболеваний выявлены у 781 человека (46,9%; 95% ДИ 44,5–49,3) в возрасте от 3 до 93 лет, средний возраст 52 года (Q_1-38; Q_3-62) (Рисунок 22).

Положительные антитела к антигену описторхов выявлены у 192 человек. Уровень серопревалентности при исследовании сыворотки крови на описторхоз составил 11,52% (95% ДИ 10,08–13,15). У двух человек выявлены иммуноглобулины класса М, при этом в одном случае – только М, в другом – М и G. Суммарные антитела к возбудителю токсокароза выявлены у 136 человек (8,16%; 95% ДИ 6,94–9,58). Самый высокий показатель серопревалентности установлен на токсоплазмоз. Из числа 1666 обследованных положительные реакции установлен у 506 человек (30,37, 95%, ДИ 28,21–32,62). В одной сыворотке обследованного выявлены иммуноглобулины класса М и G. В ИФА на аскаридоз положительные реакции выявлены у 226 обследованных (13,57%, 95%, ДИ 12,0–15,29). Серопревалентность на лямблиоз составила 1,2% (95%, ДИ 0,78–1,85) (Рисунок 22).

Среди природно-очаговых инвазий показатель серопревалентности на эхинококкоз составил 0,78% (95%, ДИ 0,46–1,33; 13 человек), трихинеллез – 0,24% (95%, ДИ 0,09–0,62; 4 человека).

Из 1666 обследованных в 545 случаях (32,71%; 95% ДИ 30,5–35,0) в сыворотках крови обнаружены антитела к возбудителю одного паразитоза. У 236 человек (14,17%; 95% ДИ 12,57–15,92) выявлены одновременно антитела к различным паразитозам.

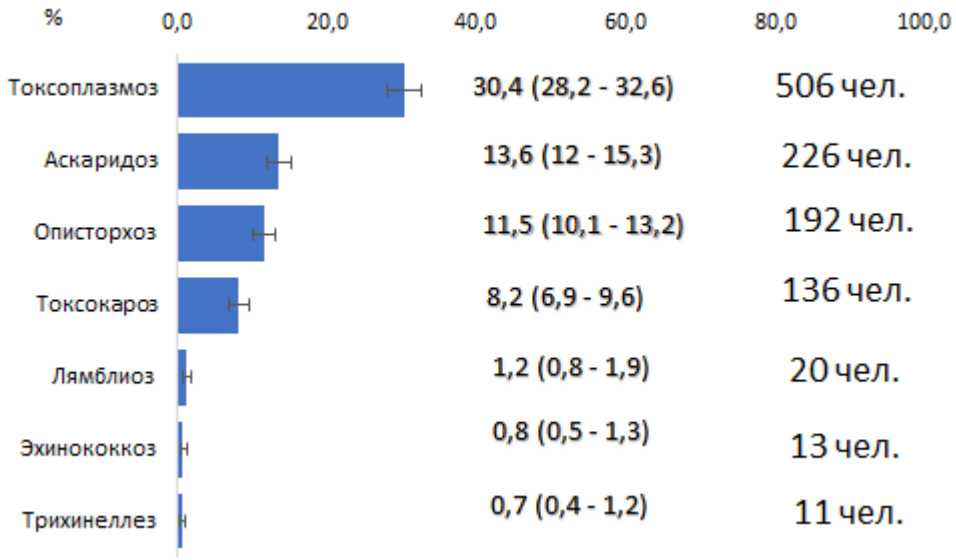


Рисунок 22 – Частота обнаружения антител к возбудителям паразитарных заболеваний (%; 95% ДИ)

Наиболее часто обнаруживаемые антитела были выявлены к четырем паразитам – это токсоплазмам, описторхам, аскаридам и токсокарам. В 162 сыворотках (68,84%; 95% ДИ 62,47–74,22) обнаружены антитела к токсоплазме и другим паразитозам в 11 вариантах сочетаний. У 151 обследованных (63,90%; 95% ДИ 57,68–69,84) выявлено сочетание суммарных антител к аскариде и другим паразитам в 16 вариантах.

У 114 человек (48,31%; 95% ДИ 42,01–54,68) выявлены антитела к описторхам и другим паразитам в 11 вариантах. У 103 человек (43,64%; 95% ДИ 37,47–50,02) обнаружены суммарные антитела к токсокарам и другим паразитам в 11 вариантах.

К другим паразитарным заболеваниями антитела выявлялись значительно реже. Так, у 9 человек (3,81%; 95% ДИ 2,02-7,09) выявлены суммарные антитела к лямблиям в сочетании с другим паразитом в 6 вариантах, у 9 человек (3,81%; 95% ДИ 2,02-7,09) выявлены суммарные антитела к эхинококку и другим различным паразитам в 5 вариантах сочетаний. В 4 случаях (1,69%; 95% ДИ 0,66–4,28) выявлены антитела класса IgG к трихинеллам и другим паразитам в 5 вариантах сочетаний.

Чаще всего выявлялись положительные антитела к двум паразитарным инвазиям - в 13 вариантах сочетаний у 168 обследованных из 236 «положительных» проб к различным паразитам (71,19%; 95% ДИ 65,11–76,59). Антитела к трем паразитам выявлены в 8 вариантах у 56 человек (23,73%; 95% ДИ 18,75–29,55). Антитела к 4 паразитам обнаружены у 12 человек (5,08%; 95% ДИ 2,93–8,68) в 3 вариантах.

Сравнительный анализ в группах моно- и микст-инвазий выявил ряд особенностей. В обеих группах пациентов большую долю составляли респонденты старше 60 лет и старше. При этом в группе с микст-патологией эта возрастная группа составила 39,39% (95%, ДИ 33,69–45,40), что достоверно выше нежели в группе с моноинвазиями (19,76%, 95%, ДИ 17,376–21,92).

Среди природно-очаговых инвазий показатель серопревалентности на эхинококкоз составил 0,78% (95%, ДИ 0,46–1,33), трихинеллез – 0,24% (95%, ДИ 0,09–0,62).

Мы обратили внимание на результаты серологического обследования в группах с низким уровнями титров антител к антигенам возбудителей всех исследуемых паразитозов - описторхоза, эхинококкоза, трихинеллеза, лямблиоза, аскаридоза. Показатель «сомнительных» результатов титров антител колебался от 0,84% при описторхозе до 1,62% при аскаридозе и 1,86% при лямблиозе.

Эти результаты нами оценены не клинически и могут свидетельствовать о возможном контакте с возбудителем, перенесенном заболевании в латентной фазе или инвазии в инкубационном периоде. Данный феномен описан в литературе [386].

Среди лиц с микст-инвазиями жители сельской местности встречались чаще в 3,5 раз, чем в группе с моноинвазиями (34,47% против 9,06%).

В группе с микст-инвазией было больше любителей – рыбаков (13,10% против 7,57% при моноинвазии). Они чаще, чем лица с монопатологией, посещали лес (72,66% против 58,83%) с целью сбора дикоросов, охоты. Этими факторами можно объяснить высокий потенциальный риск заражения возбудителями эндемичных паразитозов в Тюменской области.

В результате математического анализа определено, что относительный риск развития микст-инвазии у мужчин в 1,362 раза выше, чем у женщин (95%, ДИ 1,085–1,710).

Оценка риска путем определения относительных шансов показала, что шанс микст-инвазии у мужчин в 1,5 раза выше, чем у женщин (1,45%; 95% ДИ 1,1–1,9).

Проведена оценка влияния возраста на развитие микст-инвазии. Использовали множественные сравнения с поправкой Бонферрони и выявили тот факт, что в возрастной группе 60 лет и старше сочетанные паразитозы возникают достоверно чаще, чем в более молодом возрасте ($p=8,93x10^{-09}$).

Среди жителей сельской местности микст-инвазии выявлены в 41,7% случаев, что в 3,5 раза чаще, чем среди жителей города, разница достоверна (0,286%; 95% ДИ0,232-0,353).

Отношение шансов показало, что шанс встретить микст-инвазию у жителя города Тюмени были ниже в 5,3 раза (0,189%; 95% ДИ 0,139–0,259). Среди эпидемиологических факторов оценено влияние факторов риска сочетанной с описторхозной инвазией - занятие любительским рыбным ловом, употребление в пищу семейства карповых.

Так, удельный вес микст-инвазии у рыбаков-любителей составил 22,7% против 13,6% у тех респондентов, которые отрицали увлечение рыбалкой. Занятие рыбалкой увеличивали риск микст-инвазии в 1,7 раз (1,65%; 95% ДИ 1,175–2,319). В этой группе шансы микст-инвазии в 1,8 раз выше, чем у тех, кто не занимается рыбалкой (95% ДИ 1,2–2,84). Приобретение рыбы с рук увеличивает риск сочетаний с описторхозом в 1,6 раз (1,621%; 95% ДИ 1,112–2,364). Риску сочетаний с описторхозом способствует в 1,5 раза присутствие в рационе питания блюд из рыб, выловленных из местных водоемов (язь, елец, плотва, лещ, гольян) (1,527%; 95% ДИ 1,18–2,104).

Ранее в литературе высказано мнение, что развитие микстинвазий различной этиологии – явление закономерное, обусловленное экологическими и социальными процессами [386].

3.2.3. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей Ямало-Ненецкого автономного округа

С целью изучения региональных особенностей формирования микст-инвазий проведен анализ результатов сероэпидемиологических исследований, осуществленных в различных регионах Западной Сибири во время экспедиционных выездов. Так, на территории Крайнего Севера (ЯНАО) сбор материалов для исследования проведен в двух населенных пунктах – пос. Казым-Мыс Шурышкарского района и г. Новый Уренгой. Пос. Казым-Мыс расположен на берегу р. Обь, г. Новый Уренгой – р. Евояхе, притоке р. Пур (Обь-Иртышский бассейн).

Всего обследовано 214 человек: в пос. Казым-Мыс 40 человек, в г. Новый Уренгой – 174. Средний возраст обследованных 41 год, женщин 76,02% (95%, ДИ; 69,58, 81346%), мужчин 23,98% (95%, ДИ; 18,54, 30,42%). Среди обследованных были представители коренного населения - ханты 22 человека (11,22%), проживающие в посёлки Казым-Мыс.

У всех обследованных пациентов хронический описторхоз подтвержден результатами паразитологических исследований, у каждого третьего из них в анамнезе был описторхоз. Более, чем в 50% наблюдений пациенты предъявляли жалобы на боли в правом и левом подреберье, проявления желудочной (отрыжка, изжога, тошнота) и кишечной диспепсии (жидкий стул, вздутие живота). Большинство отмечали слабость, утомляемость, сонливость, головные боли.

Это свидетельствовало о наличии клинических форм описторхозной инвазии с болевым, диспепсическим и астеновегетативным синдромами. Наряду с этой симптоматикой у отдельных пациентов регистрировались изменения кожных покровов по типу папулезных и пустулезных высыпаний или крапивница.

По роду занятий рабочие и служащие составили 77,55%, пенсионеры 5,61%, учащиеся 4,59%, безработные 2,04% и 10,20 % обследованных не указали род занятий.

Из числа обследованных 33,67% были местными жителями и проживали в этих населенных пунктах с рождения. Прибыли из неэндемичных территорий Российской Федерации 92 человека (73,6%), из других стран (Украина, Белоруссия) – 32 обследованных (25,6%). Коренных жителей было 22 человека (11,22%).

Из числа приезжих проживали в данной местности менее 10 лет 20,80 % (95%, ДИ 14,61–28,73) и более 10 лет 79,20% (95%, ДИ 14,61–28,76). Среди обследованных занятие любительским рыбным ловом в семьях отмечали 37,24% (95%, ДИ 30,78–44,20), при этом регулярно 26,09% (95%, ДИ 15,60–40,26). В рационе питания рыбные блюда присутствовали у 90,33% обследованных (95%, ДИ 85,36–93,71). Хотя большинство респондентов предпочитают употреблять в пищу рыбу семейства сиговых, в 25,99% случаев обследованные предпочитали рыбные блюда из эпидопасных видов рыб семейства карповых (преимущественно язя, леща, плотвы) домашнего вяления (36,96%), соленья (39,13%). При этом в семьях занимаются соленьем и вялением все члены семьи (муж -15,82%, жена – 11,22%) и родственники (19,39%). Из числа обследованных 85,20% отмечают частое посещение леса для охоты (11,98%, ДИ 14,89–17,77), заготовки дров (10,18%, ДИ 6,45–15,70), сбора грибов и ягод (91,62%, ДИ 86,42–94,94), по работе (9,58%, ДИ 5,98–15,0).

В летние месяцы отмечали посещение леса 87,43% респондентов (95 %, ДИ 81,54–91,63), осенние 67,07% (95%, ДИ 59,62–73,74), весенние 7,19% (95%, ДИ 4,16–12,14), зимой 3,59% (95%, ДИ 1,66–7,62).

По данным эпидкарт 32,65% обследованных (95%, ДИ 26,48–39,50) занимались охотой, и в рационе питания присутствовали блюда из мяса диких животных.

Более 30% семей (35,20%, 95%, ДИ 28,86–42,12) имеют домашних животных, чаще кошек (60,87, 95%, ДИ 49,07–71,52) и собак 27,54% (95%, ДИ 18,39–39,05).

Двенадцать человек из числа обследованных отметили в анкетах факт присасывания клеща, из них 6 человек – за пределами региона во время летних отпусков.

Анализ результатов серологических исследований выявил сероположительные реакции на описторхоз в 7,06% случаев (95%, ДИ 4,08–11,83), токсоплазмоз в 30% наблюдений (95%, ДИ 23,62–37,27), эхинококкоз – в 5,29% (95%, ДИ 2,81–9,75), трихинеллез – 2,35% (95%, ДИ 0,92–5,89), лямблиоза 6,47% (95%, ДИ 3,65–11,21). Микст-паразитозы зарегистрированы у 37 обследованных из 211, что составило 17,54% (95%, ДИ 13,00–23,23). Учитывая эпидемичность паразитозов, наиболее частым было сочетание с описторхозом. При этом регистрировались сочетания 2-х, 3-х и 4-х нозологий.

Варианты и частота микст-инвазий представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, наиболее часто диагностировалось сочетание токсокароза и токсоплазмоза – у 16 человек (9,41%,95%, ДИ; 5,88–14,74%). В двух случаях описторхоз сочетался с токсоплазмозом, в двух – описторхоз и трихинеллез, в двух – токсокароз и эхинококкоз. Остальные сочетания паразитозов зарегистрированы в единичных случаях, но отличались разнообразием.

Важно отметить, что сыворотки крови жителей пос. Казым-Мыс и г. Новый Уренгой исследовались с использованием тест-систем, выявляющих антитела к возбудителям «клещевых» инфекций (ВЛКЭ, ИКБ, МЭЧ, ГАЧ), а также лихорадки Западного Нила.

Таблица 3 – Варианты и частота сочетанных паразитозов по результатам комплексного клинического и серологического обследования в населенных пунктах ЯНАО 2010–2016 гг.

Варианты сочетаний паразитарных инвазий	Количество случаев (абс. число)	Количество выявленных сочетаний		95% ДИ	
		Абс.	%	НДИ	ВДИ
Описторхоз+Лямблиоз	169	1	0,59	0,10	3,28
Описторхоз+Токсокароз	169	1	0,59	0,10	3,28
Описторхоз+Токсокароз+ Токсоплазмоз+Лямблиоз	169	1	0,59	0,10	3,28
Описторхоз+Токсокароз+ Эхинококкоз	169	1	0,59	0,10	3,28

Продолжение Таблицы 3

Варианты сочетаний паразитарных инвазий	Количество случаев (абс. число)	Количество выявленных сочетаний		95% ДИ	
		Абс.	%	НДИ	ВДИ
Описторхоз+Токсоплазмоз	169	2	1,18	0,33	4,21
Описторхоз+Трихинеллез	169	2	1,18	0,33	4,21
Описторхоз+Эхинококкоз	170	1	0,59	0,10	3,26
Токсокароз+Токсоплазмоз	170	16	9,41	5,88	14,74
Токсокароз+Токсоплазмоз+ Лямблиоз	170	1	0,59	0,10	3,26
Токсокароз+Токсоплазмоз+ Трихинеллез	170	1	0,59	0,10	3,26
Токсокароз+Трихинеллез	170	1	0,59	0,10	3,26
Токсокароз+Эхинококкоз	170	2	1,18	0,32	4,19
Токсоплазмоз+Лямблиоз	170	1	0,59	0,10	3,26
Токсоплазмоз+Трихинеллез	170	1	0,59	0,10	3,26
Токсоплазмоз+Эхинококкоз	170	1	0,59	0,10	3,26
Трихинеллез+Лямблиоз	170	1	0,59	0,10	3,26
Эхинококкоз+Трихинеллез+ Лямблиоз	170	1	0,59	0,10	3,26
Всего	211	37	17,54	13,00	23,23

Анализ результатов исследований выявил большое многообразие сочетаний паразитарных и инфекционных заболеваний. Так, из 211 человек сочетанные формы диагностированы у 118, что составило 55,92% (95%, ДИ 49,18–62,46). Выявлено 68 вариантов инфекционно-паразитарной патологии от сочетаний двух до семи нозологических форм.

Наиболее частые сочетания иксодового клещевого боррелиоза и геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) (22 человека), токсоплазмоза и ГЛПС (8 человек), токсоплазмоза и токсокароза (4 человека). Сочетание описторхоза и природно-очаговых инфекций зарегистрированы в 17 случаях. Природно-очаговые паразитозы и инфекции отмечены в сочетаниях: с эхинококкозом – в 8 вариантах, с токсоплазмозом – в 23 вариантах, с трихинеллезом- 7 вариантов. С лямблиозом зарегистрировано 5 вариантов

сочетаний, с токсокарозом – 24 варианта сочетаний. Из анамнеза выявлено, что в период летних отпусков жители этих населенных пунктов выезжают в различные регионы России (Тюменская область, Поволжье, южные регионы России).

3.2.4. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей Ханты-Мансийского автономного округа

Третья природно-климатическая зона наших исследований – Ханты-Мансийский автономный округ. На его территории исследования проводились в Кондинском районе, который находится в эпицентре крупнейшего в мире очага описторхоза.

Численность населения в 2021 году составила 30570 человек. На момент обследования в 2010 году – 34493 человека.

Климат относительно мягкий. Температура самого теплого месяца +15–18 градусов, самого холодного - 17–26 градусов.

Проведен анализ результатов сероэпидемиологического исследования в 11 населенных пунктах Кондинского района в 2010–2011 годах. Всего обследовано 916 человек, в том числе пос. Междуреченский -314 человек, пос. Мортка- 90 человек, Юкос- 99 человек, Мулымья – 131 чел., пос. Луговой- 100 человек, Чантырья – 18 человек, Ушья- 22 человека, Леуши – 20, Ямки- 58, Назарово – 15, пос. Ягодный – 49. Обследование проводилось в весенне-летний и зимний периоды. Заполнить анкеты согласились 422 человека. Большинство обследованных были женщины 74,7% (95%, ДИ 71,61–77,54), мужчины – 25,30% (95%, ДИ 22,45–28,39). Средний возраст обследованных был 41 год.

Анализ данных анкет обследованных показали, что это были местные жители Кондинского района ХМАО, проживающие в гиперэндемичной по описторхозу местности 10 и более лет и дети – с рождения. Обследованные были в возрасте от 7 до 58 лет. В семьях были рыбаки-любители, занимающиеся любительским рыбным ловом и заготовкой мелкой рыбы впрок (язь, лещ, линь, плотва). В рационе питания присутствовали блюда из рыб семейства карповых в вареном, жареном

виде, пирогах, а также соленая и вяленая рыба. Респонденты отмечают частое употребление блюд из эпидопасных рыб регулярно в течение года, что может свидетельствовать о частых суперинвазиях.

На вопрос о знаниях мер профилактики описторхоза 78,91% жителей ответили положительно, тогда как 15,17% признали, что не знают, как себя уберечь от заражения. Ранее у 41,7% обследованных (95%, ДИ 35,72–47,93) был диагностирован описторхоз. Из них в 45,63% наблюдений проведено антигельминтное лечение.

Чтобы оценить возможный риск заражения природно-очаговыми инфекциями, проведен анализ ответов респондентов. В 85,55% случаев они часто посещают лес с целью охоты (8,31%), заготовки дров (10,25%), сбора дикоросов – грибов и ягод (93,91%), во время сенокоса (10,25%), по работе (8,59%), как правило, в летние и осенние месяцы, реже весной и зимой. В семьях охотников готовят в пищу блюда из диких животных – 18,96% (кабан, косуля и др.). В 7,82% случаев – население участвует в забое диких животных. В 70% семей, как правило, есть домашние животные (кошки, собаки, крупнорогатый скот, свиньи, домашняя птица).В 21,80% случаев пациенты отмечали присасывание клеща. При этом в большинстве случаев они не выезжали за пределы населенного пункта или района.

Как видно из эпиданамнеза, в группе обследованных имеются факторы, которые могут обусловливать заражение возбудителями эндемичных паразитозов и инфекций.

Территория Кондинского района ХМАО является эндемичной не только по описторхозу. здесь имеются предпосылки формирования природных очагов других паразитозов и инфекционных болезней.

Результаты серологического обследования выявили положительные реакции на клещевой энцефалит у 40,90% (95% ДИ 37,5–44,38) обследованных. При этом только 33 человека из 319 человек с положительными результатами ранее были вакцинированы против клещевого энцефалита.

Серопревалентность к иксодовому клещевому боррелиозу составила 34,36% (95% ДИ 31,11-37,76), гранулоцитарному анаплазмозу 2,59% (95% ДИ 1,32-5,02%),

описторхозу 32,84% (95% ДИ 29,24-36,66), эхинококкозу 5,7% (95% ДИ 3,386-8,34), на трихинеллез антитела класса IgG определены у 2 человек, класса IgM - у 2 человек, сочетание нозологий выявлено в 29,22% (95% ДИ 26,31-32,32).

Копроовоскопические исследования проведены у 627 человек. Яйца описторхов выявлены у 260 из них (44,66%; 95% ДИ 40,81–48,57).

Результаты паразитологических исследований в населенных пунктах Кондинского района выявили высокую пораженность населения описторхоза возбудителем в различных населенных пунктах. Так, в поселке Междуреченский по результатам копроовоскопического обследования в апреле 2010 года из 54 человек яйца описторхов выявили в 41 случаев -75,9%. Методом ИФА исследовалась сыворотка 91 человека, антитела класса IgG выявлены в 37 случаях -40,6%. Результаты серологических исследований в различных населенных пунктах Кондинского района, которые проведены в VII–VIII 2010 года, выявили серопревалентность к описторхозу в п. Мортка – 27,27%, д. Ушья – 45,45%, д. Чантырья – 22,22%, д. Назарово – 40,4%, п. Мулымья – 38,46% и п. Мужи – 55,0%.

Результаты копроовоскопического обследования, проведенные в этот же период, показали высокую пораженность населения Кондинского района возбудителем описторхоза.

Так, яйца описторхов выявлены в 46,6% жителей пос. Мортка, 57,14% - д Ушья, 11,76%- д. Чантырья, 55,56% - д. Назарово, 45,83% -п. Мулымья и 36,36% обследованных из пос. Мужи.

Столь высокая пораженность возбудителем описторхоза обусловила и наиболее часто встречающиеся варианты сочетаний. Так, из 21 варианта сочетаний 11 были сочетания с описторхозом.

Различные миксты выявлены у 256 человек, то есть 29,22% (95%, ДИ 26,31–32,32). При этом отмечается 21 вариант различных сочетаний нозологий, из них 11 вариантов с описторхозом. Число сочетаний с описторхозом составило 165 человек или 64,45% от числа всех микстпатологий.

Наибольшее число сочетаний – 61 случай – это сочетание инфекций, передаваемых клещами и описторхоз: ВЛКЭ и ИКБ (61 человек), ИКБ и

описторхоза (55 человек), ВЛКЭ, ИКБ и описторхоза (50 человек), ВЛКЭ и описторхоза (39 человек). Из числа обследованных с положительными результатами реакций на паразитозы зарегистрированы миксты – описторхоз и эхинококкоз (4), описторхоз и трихинеллез (1).

Большая группа микст-патологии - паразитозы и «клещевые инфекции»: ИКБ и трихинеллез (1), КЭ и эхинококкоз (7), ИКБ и эхинококкоз (2), КЭ, ИКБ, описторхоз и эхинококкоз (3). ИКБ, туляремия и описторхоз (6), КЭ, ИКБ, туляремия и описторхоз (3). Таким образом, выявлены двойные, тройные миксты и даже сочетание четырех нозологий.

3.2.5. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей в Курганской области

Проанализированы фондовые материалы сероэпидемиологических исследований в населенных пунктах Курганской области в июне 2010 года.

На территории Курганской области из биогельминтозов, наиболее часто регистрируется описторхоз, трихинеллез и эхинококкоз.

Многолетний анализ заболеваемости паразитарными инвазиями показал, что описторхоз является наиболее значимым для территории Курганской области биогельминтозом.

Высокая эндемичность Курганской области по описторхозу обусловлена совпадением высокого потенциального риска и бытового уклада жизни, так как значительная часть территории области расположена в бассейнах рек Тобола и Исети (Обь-Иртышский бассейн).

Специалистам Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии многолетние исследований моллюскофауны и ихтиофауны р. Тобол, р. Исеть и их притоков показали, что в экосистемах как пойменных водоемов, так и притоков этих рек существует ядра очага описторхоза с высоким лоймопотенциалом.

Риск заражения людей возбудителем описторхоза является высоким.

Эпидемическая ситуация по трихинеллезу на территории Курганской области является нестабильной. В 2001 году здесь зарегистрировали 31 случай заболевания. Фактором передачи возбудителя трихинеллеза практически во случаях послужило мясо барсука, которое употребляли недостаточно термически обработанным.

Эхинококкоз среди жителей Курганской области ежегодно выявляется в 4–15 случаях.

Для определения уровня серопозитивности населения на территории Курганской области относительно заболеваний был выбран Белозерский район, расположенный вдоль реки Тобол. Основу экономики района составляет сельскохозяйственное производство. Ведущая отрасль промышленности района лесозаготовительная. На территории района расположены охотничьи хозяйства и рыборазводные предприятия.

Выявлено, что в Белозерском районе риск заражения описторхозом довольно высок. Значительная часть случаев заражения людей связана как с употреблением в пищу местной рыбы, так привозной с других территорий Обь-Иртышского бассейна. Инвазированность населения достигала 55,9 ±5,4% по (данным ФБУН ТНИИКИП).

Возраст обследованных от 2 до 87 лет, женщин -71,4%, мужчин – 28,6%. По данным эпидемиологических карт факт посещения леса отмечали 84,5% жителей Курганской области с целью сбора грибов и ягод (97,8%), заготовки дров, сенокоса и по работе (3,5%%), с целью охоты 2,7%. Доминирующими сезонами посещения леса были лето и осень.

Доля леща в пищевом рационе населения составляет 97,96%, плотвы – 12,24%, язя -10,20% и ельца- 8,16%. В отдельных случаях жители поселков отмечали занятия охотой и употребление мяса диких животных (9,28%), участие в забое животных (11,34%). В анамнезе 17% случаев обследованных отмечали присасывание клеща.

На описторхоз обследовано методом ИФА 596 человек. Исследование сывороток на наличие иммуноглобулинов класса М показало их наличие в 11,5%

случаев. При выявлении иммуноглобулинов класса G к антигенам описторхисов специфические антитела выявлены у жителей села Рычково в 7,3% случаев, у населения села Белозерское – в 9,8% случаев. Всего в обследованных территориях выявлено 18,6% положительных результатов.

Результаты серологического исследования подтверждают достаточно высокий риск заражения описторхозом у населения двух территорий Белозерского района и эндемичность территории района по описторхозу.

Копроовоскопически в с. Белозерское обследовано 46 человек. Яйца O. felineus выделены у 6 человек – 13,04% (95% ДИ 6,12–25,67%).

На эхинококкозы на территории указанных населенных пунктов обследовано 144 человека. О профессионально занятых в животноводстве лицах данных нет, но о наличии животных в личных хозяйствах положительно ответили более двух третьих респондентов. Риск заразиться в природном очаге эхинококкозов при сборе дикоросов, заготовке сена и дров имеют до 80,41±4,03% обследованных.

Специфические антитела в скрининговом титре 1/100 обнаружены у четырех человек (2,8%), у трех жителей села Рычково и у одного - из села Белозерское (2,0%).

На трихинеллез в двух населенных пунктах Белозерского района (с. Рычково и с. Белозерское) методом твердофазного ИФА обследовано 143 человека. Среди обследованных преобладали женщины (с. Рычково — 71,13±4,6%, с. Белозерское - 93,48±3,64%) трудоспособного возраста. В обоих населенных пунктах среди обследованных преобладали местные жители и со статусом оседлости 10 и более лет (84,2% и 71,7% соответственно).

Профессионально работающих в лесу жителей среди опрошенных немного — 14,43±3,57% жителей села Рычково. Между тем практически все жители посещают природу летом или осенью (74,3% и 84,8%) для сбора дикоросов, заготовки сена и дров. Мясо диких животных (лось, кабан, водоплавающая птица) употребляли 78 человек из села Рычково (80,41±4,03%) и 33 человека, проживающих в селе Белозерское (71,7%).

Серопревалентность антител к возбудителю трихинеллеза относительно антител класса М выявлена в 1,1% у обследованных, антитела класса Gy 0,4% случаев.

Территория Курганской области является эндемичной по инфекциям, передающихся иксодовыми клещами. Уровень серопревалентности к вирусу клещевого энцефалита был от 41,94 % (пос. Рычково) (95% ДИ 32,42–52,09) до 74,47% (пос. Боровское) (95% ДИ 64,81–82,20) и 29,41% (пос. Белозерский) (95% ДИ 18,71–43,00) без привитых против клещевого энцефалита. Серопревалентность к иксодовому клещевому боррелиозу зарегистрирована в 30,11% (95% ДИ 21,73–40,07) в с. Рычково и в 37,25% наблюдений (95% ДИ 25,32–50,97%) в с. Белозерское.

Серопревалентность к паразитозом в этих населенных пунктах была на описторхоз 7,29% (95% ДИ 3,58–14,29) с. Рычково, 9,80% (95% ДИ 4,26–20,98) с. Белозерское, эхинококкоз 6,38% (95% ДИ 2,96–13,23) с. Рычково, 3,92% (95% ДИ 1,08–13,22) с. Белозерское. На трихинеллез положительные антитела класса G были зарегистрированы у одного из 97 обследованных жителей с. Рычково.

Превалирование серопозитивных реакций к «клещевым инфекциям» определило и характер сочетаний нозологий.

Так, в с. Рычково Белозерского района сочетанные формы выявлены у 15 человек из 97 обследованных (15,46%; 95% ДИ 9,60–23,96). Регистрировались сочетания двух, трех и четырех нозологических форм- всего 10 различных вариантов. Из них 5 вариантов сочетания «клещевых инфекций» и 5 – «клещевых инфекций» и паразитозов. Так. У 4 обследованных выявлены положительные реакции к описторхозу и клещевому энцефалиту, у 1 – эхинококкозу, ИКБ и ГАЧ, 1 – трихинеллезу и ИКБ, 2 – эхинококкозу и ВЛКЭ и 1 – сочетались положительные реакции к эхинококкозу, ВЛКЭ, МЭЧ и ГАЧ.

В селе Белозерское сочетанные положительные реакции выявлены у 18 из 51 обследованных (35,29%; 95% ДИ 23,63–49,01) в 6 различных вариантах двух, трех и четырех нозологий.

В трех вариантах - сочетание «клещевых инфекций» и в 3 – описторхоз и «клещевые инфекции».

3.2.6. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей Омской области

Омская область – субъект на юго-западе Сибири. Главная водная артерия – Иртыш и его притоки Ишим, Омь, Оша, Тара.

В соответствии с данными официальной статистики в Омской области выявляются биогельминтозы (описторхоз, дифиллоботриоз, тениоз, тениаринхоз), геогельминтозы (аскаридоз), контактные гельминтозы (энтеробиоз, гименолепидоз).

На всем протяжении бассейна Иртыша на территории Омской области выявлено наличие звеньев паразитарной системы описторхоза и условия для функционирования очага описторхоза в природе [411, 117].

Сероэпидемиологические исследования проведены в Черлакском и Тевризском районах Омской области. Показатель заболеваемости населения на 100 тыс. жителей в Черлакском районе на начало обследования был 95,44 на 100 тыс. населения, пораженность населения возбудителем описторхоза на 1000 населения 6,32, в Тевризском районе показатель заболеваемости – 1341,20, пораженность населения 34,27% [428].

Более высокий уровень первичной заболеваемости описторхозом населения Тевризского района определяется более интенсивным, чем в Черлакском районе, реализацией эпидемического процесса этого гельминтоза. Причина в различных проявлениях на этих территориях экологических и социальных факторов (высокий уровень пораженности населения Тевризского района, большая пораженность рыбы метацеркариями Opisthorchis felineus и факт присутствия в водоемах моллюсков Opisthorchophorus troscheli, некоторые различия в поведенческих факторах). Это в целом объясняет более высокий уровень показателей заболеваемости описторхозом в Тевризском районе.

В последние годы серьезной проблемой в Российской Федерации, особенно в городах, стал рост заболеваемости токсокарозом.

На момент проведения сероэпидемиологических исследований в структуре паразитарной заболеваемости токсокароз занимал пятое ранговое место [359].

Учитывая приоритеты для региона, нами проведены серологические исследования с ИФА-тестами для выявления антител к возбудителю описторхоза и токсокароза в районах Омской области.

Всего обследовано 359 человек из 14 населенных пунктов Омского, Черлакского, Тевризского районов и города Омска. Обследовано взрослое население, время обследования – июль. Серопревалентность к возбудителю описторхоза выявлена в 37,33% случаев (134 человека), к возбудителю токсокароза – в 36,77% (132 человека). Важно отметить, что у 23 человек (6,41%) были выявлены антитела класса М к антигену из описторхисов, что свидетельствует о возможном недавнем заражении. При этом 10 человек были жителями п. Тевриз и 6 - п. Черлак, что может свидетельствовать о высокой активности эпидпроцесса в этих районах.

Сочетание антител к возбудителю описторхоза и токсокароза выявлены у 65 из 359 обследованных (18,38%). При этом в п. Черлак сочетанность выявлена в 21,62% случаев (у 21 человека из 97 обследованных), а в п. Тевриз – 53,57% (у30 из 56 обследованных).

Такой высокий показатель сочетанности обусловлен сочетанием экологических и социальных факторов (наличие всех компонентов паразитарной системы описторхоза в водоемах – инвазированность личинками описторхов рыбы семейства карповых, выявление яиц токсокар при исследовании почвы в 29,3% очагов токсокароза [308], поведенческие и бытовые особенности). Об активности эпидемического процесса свидетельствует и показатели титров антител к возбудителям гельминтозов. Так, антитела к антигену описторхов выявлены в титрах от 1: 100 до 1:6400, токсокар от 1:100 до 1:3200.

Во всех этих территориях ведущей инвазией был описторхоз.

3.2.7. Результаты сероэпидемиологического обследования жителей Амурской области и Хабаровского края

С целью выявления особенностей микст-паразитов в территориях другого водного бассейна – реки Амур, проведен анализ результатов сероэпидемических исследований в населенных пунктах Хабаровского края и Амурской области. На Дальнем Востоке России эндемичными инвазиями являются клонорхоз, метагонимоз и нанофиетоз. Существование очагов трематодозов обусловлено разнообразием спектра климатических, гидрологических, фаунистических комплексов и своеобразием бассейна Амура.

По данным литературы в национальных поселках уровень инвазированности был от 10 до 20% [382]. В июне-июле 2013 года проведены комплексные малакофаунистические и ихтиопаразитологические исследования на реке Амур и ее притоках рр. Уссури, Хор, Зея и озерах, связанных с Амуром протоками, которые подтвердили существование природных очагов трех эндемичных трематодозов [457].

Исследования на территории Амурской области показали, что на всей территории Зейско-Бурейской равнины существуют активно функционирующие очаги клонорхоза [295].

Анализ 32 карт эпидемиологического обследования больных клонорхозом за 2014–2016 гг., выявленных в г. Благовещенске показал, что инвазия в основном встречается у женщин - 75,0%. Отмечаются высокие показатели зараженности у населения в раннем возрасте до 18 лет - 28.0%. В г. Благовещенске постоянно живут 71,9% обследованных. Остальные живут в эндемичной местности в Благовещенском, в Тамбовском районах. Из горожан 40,6% выезжают на отдых в сельскую местность. Из них 64,3% выезжают в Благовещенский район, 14,3% в Тамбовский район, по 7,1% - в Константиновский, Зейский и Ивановский районы. В основном инвазия клонорхозом выявляется при профосмотрах - 84,4% от числа обследованных. Из 5 больных с острыми симптомами заболевания трое проживали в сельской местности. Среди использованных в пищу рыб у 6,3% опрошенных

были отмечены ротан и толстолобик, у 9,4% - сазан. Никто из больных не указывал употребление сырой рыбы. Все опрошенные из способов приготовления отмечали жарение и некоторые - варение.

Анализ результатов позволяет заключить, что большая часть больных клонорхозом была заражена непосредственно в самом городе Благовещенске. На это указывает регистрация случаев острого клонорхоза и постоянное проживание этих больных в городе. Опрос показал недостаточную грамотность населения в вопросах видовой принадлежности рыб. Большей частью это обусловлено тем, что в основном выявленные больные — это дети и женщины, не занимающиеся рыбной ловлей. Вызывает интерес значительное инвазирование гельминтом женщин, хотя в очагах клонорхоза в Юго-Восточной Азии в основном заражены мужчины.

Во время экспедиции (май-июнь 2015 г.) по изучению эпизоотической ситуации по распространению возбудителя клонорхоза в пойменно-речной системе Амура проведено анкетирование 96 жителей Благовещенского, Тамбовского, Ивановского, Мазановского и Белогорского районов в возрасте 14 - 63 лет (M=35; 95% ДИ 32 - 38). Разработанные анкеты по 38 анамнестическим признакам были распространены среди населения в исследуемых территориях. Из общего количества опрошенных женщин (78,1%; 95% ДИ 68,9–85,2) - в 3 раза больше, чем мужчин. Постоянно проживают на данных территориях 91,7% (95% ДИ 84.4–95,7) участников анкетирования. Жителями городской местности являлись 84,4% (95% ДИ 75,8–90,3) опрошенных, 95,8 % (95% ДИ 89,8–98,4) респондентов причисляют себя к восточнославянской этнической группе, русские по национальности. По роду занятий преимущественно в обследовании приняли участие служащие и население рабочих специальностей 61,5% (95% ДИ 51,5–70,6). На основании анкетных данных в пищевом рационе у 97,9 % (95% ДИ 92,7–99,4) опрашиваемых присутствует рыба, 22.9 % (95% ДИ 15.7–32,3) респондентов рыбачат сами. В 36,5 (95% ДИ 27,5–46,4) случаев участники анкетирования указывали на увлечение рыбной ловлей членов семьи (муж, жена, сын, зять). Наличие в рыболовном арсенале собственной лодки отметили 22,5% (95% ДИ 12,3–37,5) анкетированных, 35,1% (95% ДИ 21,8–51,2) опрошенных жителей не ответили на поставленный

вопрос о количестве вылавливаемой рыбы. В 32,4% (95% ДИ 19,6–48,5) случаев количество одномоментно выловленной рыбы не превышает 2 кг. Более крупным рыбным промыслом с выловом рыбы более 10 кг занимаются всего 8,1% (95% ДИ 2,8–21,3) жителей, 66,7% (95% ДИ 50,3–79.8) опрошенных жителей снабжают рыбой родственников, соседей. По ассортименту выловленной рыбы, лидирующее место занимала рыба отряда карпообразных (67,4%; 95% ДИ 57,1–76,3). Основной рыбой, преобладающей в улове по данным опроса, был карась (90.0%; 95% ДИ 77,0–96,0).

Сазан употребляли 20,0% респондентов (95% ДИ 10,5–34,8). Язь, плотва и лещ отсутствовали в улове. Из прочих видов рыб, присутствующих в улове, ротана и щуку указали 30,0% (95% ДИ 18,1–45,4) и 27,5% (95% ДИ 16,1–42,8) соответственно респондентов. По данным анкет в основном жители приобретали рыбную продукцию в магазинах (86.2%; 95% ДИ 77.8–91.7), в 4,5 раза чаще, чем на рынке (19,2%; 95% ДИ 12,5–28,3) и в 11,6 раза чаще, чем у сторонних лиц (7,5%; 95% ДИ 3,7–14.6). Из 96 респондентов только 32,3% (95% ДИ 23,8–42,8) отметили, что осведомлены о мерах профилактики клонорхоза.

Из числа указавших в анкете присутствие в рационе рыбы, употребляют ее в соленом виде 69,2% (95% ДИ 59.2 - 77,6), в малосоленом виде - 9,6% (95% ДИ 5,1 - 17,2), в сыром («парном») или строганину – 4,3% (95% ДИ 1,7 – 10,4), в вяленом виде - 4,3% (95% ДИ 1,7 – 10,4), 42.7% (95% ДИ 32,3 - 52,7) опрошенных сами занимаются солением рыбы, из них 97,6% (95% ДИ 87,4 - 99,6) респондентов затрачивают на просолку менее 7 суток.

В рационе питания большинства анкетированных жителей (более 64,6%). рыбные блюда отряда карпообразных занимали значительный удельный вес. Среди карпообразных рыб первое место в пищевом рационе занимал карась (62,8%; 95 % 52,7–71,9). Из прочих видов рыб наиболее часто жители употребляли в пищу ротан и кету (20,2%; 95% 13,7–29,4) случаев. Среди обследованного контингента 8,3% (95%ДИ 4,3–15,6) респондентов употребляли в пищу ракообразных.

По результатам проведенного анкетирования установлено, что на обследованных территориях жители подвергаются потенциальному риску

инвазирования возбудителем клонорхоза из-за отсутствия элементарных знаний в области профилактики этого гельминтоза. Более половины опрошенных (67,7%) не имеют представления о механизме заражения этим биогельминтозом. Среди жителей довольно высоко развито любительское рыболовство (41,7%), употребление в пищу слабосоленой и «парной» рыбы (10,7%), заготовка рыбы впрок с нарушением сроков соления, несоблюдение правил термической обработки при приготовлении рыбных блюд.

Сыворотки крови 103 жителей Амурской области комплексно исследованы в ИФА на выявления антител к антигенам клонорхов, токсоплазм, токсокар, описторхов, эхинококков, трихинелл. Кроме этого, биопробы обследованы на инфекции, передаваемыми клещами. Анализ результатов серологических исследований выявил наличие антител к антигенам токсоплазм у 22 человек (21,36%), трихинелл – у 17 обследованных (16,5%), токсокар – в 10 случаях (9,71%), описторхов – у 7 человек (6,8%), эхинококков - у 6 человек (5,83%). Положительные реакции на клонорхоз выявлены у 3 человек, т.е. в 2,91% наблюдений.

Важно отметить, что в ряде случаев выявлялись антитела класса М к различным инфекциям: у 5 человек к токсоплазмам, у 5 - к описторхам, у 13 - трихинеллам. Учитывая сезон обследования (июль-август) это может свидетельствовать о недавнем контакте (возможно суперинвазии) с возбудителем. В этом направлении следует продолжить исследования.

Среди «клещевых» инфекций в 17,48% случаев выявлены положительные реакции к вирусу клещевого энцефалита и в 17,48% - иксодового клещевого боррелиоза. У одного обследованного выявлены антитела класса М к возбудителю ГАЧ.

Анализ сочетаний нозологий выявил 20 вариантов микст-форм от двух до пяти нозологий. Наиболее частые сочетания выявлены с токсоплазмозом – 15 вариантов из 20. Антитела к антигенам из клонорхов (эндемичному трематодозу) в сочетании антител класса М к возбудителю трихинеллеза и токсоплазмоза выявлены у одного обследованного.

Антитела к возбудителю токсоплазмоза сочетались с антителами к гельминтозам (токсокароз, эхинококкоз, трихинеллез, клонорхоз, описторхоз) - 9 сочетаний и к инфекциям, передающихся иксодовыми клещами (КЭ, ИКБ) – 6 сочетаний. Важно отметить, что «клещевые» инфекции являются эндемичными для Дальнего Востока.

Низкую серопревалентность клонорхоза, установленную при данном исследовании, можно объяснить низким контактом населения и зараженной рыбы, отловленной в различные сезоны и в различных водоемах. В серологические исследования были взяты сыворотки крови жителей различных населенных пунктов Амурской области, полученные от доноров станции переливания крови г. Благовещенск.

На территории Хабаровского края обследовано 685 жителей населенных пунктов. Серопревалентность на описторхоз составил 24,11% (95% ДИ 20,90–27,64), на токсокароз 33,66% (95% ДИ 30,04–37,47), клонорхоз – 12,80 (95% ДИ 10,40–15,67).

Самое частое сочетание- описторхоз и токсокароз у 59 человек (9,55%) (95% ДИ 7,47–12,12). Сочетание описторхоза, токсокароза и клонорхоза диагностировано у 26 человек (4,21%) (95% ДИ 2,89–6,10), описторхоза и клонорхоза у 22 (3,57%) (95% ДИ 2,37–5,34) и токсоплазмоза и клонорхоза - у 11 (1,78%) (95% ДИ 1,0–3,16), Результаты серологических исследований демонстрируют, что основной инвазией в этом регионе является клонорхоз.

Исследования специалистами ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора показали разный риск заражения в разных пунктах, расположенных в бассейне Амура.

Обследование водоемов в Благовещенске, Константиновском, Тамбовском и Бурейском районах показало наличие в них зараженных рыб, относящихся к разряду «сорных» видов, которые не имеют промыслового значения. Все эти виды рыб имеют значение лишь для любительского рыболовства. Это небольшие по своему размеру рыбы, которые практически не используются населением в пищу. Употребляется в пищу, как правило, крупная рыба: сазан, толстолобик, касатки, верхогляд, сом и другие. Но в летнее время взрослых рыб этих видов нет в притоках

и устьях притоков. Поэтому они могут быть доступны для населения данных районов лишь в период весеннего паводка, когда данные виды рыб поднимаются по притокам Амура на нерест. Соответственно на территориях с более длительным весенним паводком будет и более длительный контакт рыбаков и зараженной рыбы. Это подтверждается снижением числа зараженных людей клонорхозом, чем дальше от поймы Амура они проживают.

В бассейне реки Зеи совершенно другая ситуация. Правобережье Зеи представляет собой в основном гористую местность с малым количеством пойменных водоемов. Лишь у с. Москвитино, Большая, Малая Сазанка и г. Свободный есть понижения, есть пойменные водоемы. Сюда весной могут подниматься карповые рыбы на нерест. В этот кратковременный период они могут быть доступны местным жителям. В остальное время взрослые рыбы находятся в русле Зеи или возвращаются в Амур. Гидрорежим реки Зеи зарегулирован плотиной Зейской ГРЭС, поэтому он не подчиняется природным ритмам, а зависит от периодичности сбросов воды. Это создает неблагоприятные условия для развития моллюсков в виде нестабильности уровня воды и её более низкой температуры, чем в пойме Амура. Поэтому вероятнее всего на этих участках если и есть биотопы Parafossarulus, то их немного, и они малочисленны. Инвазированные рыбы в Зее появляются в процессе миграции из Амура. Резкий подъем заболеваемости в г. Свободном в 2013 году совпадает с высоким уровнем воды в Амуре, Зее и продолжительным паводком. Это могло удлинить сроки пребывания рыб с Амура в данной местности. Высокие показатели заболеваемости в г. Свободном могут быть связаны с миграцией инвазированных из других регионов.

Эти данные нельзя не учитывать, оценивая уровень серопозитивности клонорхоза – природно-очагового заболевания. Это соответствует и сведениям литературы.

Исследования, проведенные на территории Амурской области, выявили мозаичную картину распространения паразитозов, которая обусловлена природными и социальными факторами.

Главным эндемичным гельминтозом является клонорхоз, риск заражения которым поддерживается существованием природных очагов, в которых циркулируют все компоненты паразитарной системы. Потенциальный риск реализуется благодаря уровню знаний профилактики. Клонорхоз и эпидемичные неинфекционные заболевания определили региональный характер сочетанных форм гельминтозов и инфекций на территории Дальнего Востока России (на примере Амурской области и Хабаровского края).

ГЛАВА 4. ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ, ТОКСОПЛАЗМОЗЕ, ТОКСОКАРОЗЕ И МИКСТПАТОЛОГИИ

Настоящая работа посвящена исследованию особенностей иммунного реагирования в организме человека в ходе формирования отношений «хозяин-паразит» с целью определения особенностей патогенеза и иммуногенеза инвазионной болезни и направлений оптимальных терапевтических подходов.

Комплексные исследования, проведенные в 1988 году [386] показали связь полиморфности клиники описторхоза со спектром показателей иммунной реактивности и активности эпидемического процесса.

Настоящее исследование продолжает изучать патологический процесс формирования описторхоза как болезни во взаимосвязи иммунологических, биохимических процессов при моно- и микст-инвазиях [214, 225, 52, 136, 138, 144, 225, 230, 233, 238, 354, 405, 407, 414].

Нами выработан алгоритм комплексного изучения иммунологической реактивности в различные фазы описторхоза, в том числе, и при сочетании с другими паразитозами. Прослежена динамика восстановления показателей иммунитета в различные сроки после антигельминтной терапии [9, 45, 55 ,57, 72, 79, 135, 213, 214, 230, 266, 278, 288, 317, 355, 406, 418, 419].

4.1. Результаты исследования показателей иммунитета в острую фазу описторхоза

Исследованы показатели иммунитета у 8 больных в острую фазу (средний возраст 40,6±3,0 лет) и 648 больных в хроническую фазу описторхозной инвазии (средний возраст 50,4±2,6 лет) [396].

Контрольную группу (50 человек) составили здоровые жители г. Тюмени (средний возраст 45,0±2,8; 21 женщин и 29 мужчин).

Анализ факторов врожденного иммунитета у пациентов с острым описторхозом (ОО) (Таблица 4) показал, что по сравнению с группой контроля (ЗЛ)

у пациентов с ОО значительно возрастает количество лейкоцитов, увеличивается относительное количество эозинофилов, абсолютное количество эозинофилов также возрастает (различия статистически не значимы), возрастает поглотительная способность нейтрофилов, абсолютное количество моноцитов. Уровень активности фермента нейтрофилов – миелопероксидазы также значительно увеличен (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели врожденного иммунитета у пациентов с ОО

Показатели	ЗЛ	ОО
Количество, n	50	8
МП нейтрофилов, у.е.	309,66±41,23	687,5±50,1****
ФАН, %	72,52±1,72	92,6±2,2****
Лейкоциты, кл/мкл	5933,20±138,40	16962,5±5256,6*
Нейтрофилы, %	57,62±1,07	32,75±7,68***
Нейтрофилы, кл/мкл	3487,65±110,13	3440,38±327,84
Эозинофилы, %	2,45±0,24	42,0±11,5****
Эозинофилы, кл/мкл	153,31±16,66	10553,5±5330,3
Моноциты, %	4,98±0,25	3,8±0,9
Моноциты, кл/мкл	295,06±15,93	462,4±79,4*
NK ($CD56^+$+$CD16^+$) %	14,44±0,89	10,4±2,1
NK ($CD56^+$+$CD16^+$) кл/мкл	296,52±21,11	270,8±64,3
Примечания – 1. *- p <0,05; 2. ***- p <0,01; 3. ****- p <0,001 (по сравнению с контрольной группой, Т-критерий Стьюдента)		

При анализе изменений клеточного звена адаптивного иммунитета обнаружено достоверное снижение относительного количества лимфоцитов при увеличении их абсолютного количества. Абсолютное количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$) также увеличилось, как и количество Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) в относительных и абсолютных показателях (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели адаптивного клеточного иммунитета у пациентов с ОО.

Показатели	ЗЛ	ОО
Количество, n	50	8
Лимфоциты, %	34,22±0,74	21,5±3,7****
Лимфоциты, кл/мкл	2018,54±57,52	2506,6±197,3**

Продолжение Таблицы 5

Показатели	ЗЛ	ОО
Т-лимфоциты (CD3), %	73,92±0,97	76,6±1,9
Т-лимфоциты (CD3), кл/мкл	1486,90±45,12	1918,5±160,9***
Т-хелперы (CD4), %	43,69±1,08	51,6±2,7***
Т-хелперы (CD4), кл/мкл	876,81±31,11	1294,3±120,5****
Т-цитотоксические (CD8), %	27,65±1,02	24,4±2,7
Т-цитотоксические (CD8), кл/мкл	563,85±28,44	608,9±75,1
CD4/CD8	1,74±0,11	2,4±0,4
Т-активир. (HLA DR), %	8,12±0,52	9,5±1,8
Т-активир. (HLA DR), кл/мкл	164,65±11,40	230,5±37,0
Примечания – 1. **- p<0,02; 2. ***- p<0,01; 3. ****- p<0,001 (по сравнению с контрольной группой, Т-критерий Стьюдента)		

В гуморальном звене адаптивного иммунитета выявлены повышенные концентрации общего иммуноглобулина G и M, концентрации циркулирующих иммунных комплексов (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели адаптивного гуморального иммунитета у пациентов с ОО.

Показатели	ЗЛ	ОО
Количество, n	50	8
В-л (CD19), %	11,29±0,57	13,0±2,1
В-л (CD19), кл/мкл	228,52±15,06	317,3±49,2
Ig G, мг/мл	15,22±1,29	25,2±2,4***
Ig A, мг/мл	3,51±0,41	4,3±0,4
Ig M, мг/мл	1,74±0,18	2,9±0,5*
Ig E, мг/мл	57,11±13,74	35,0±19,9
ЦИК, у.е.	48,56±3,36	96,6±13,6****
Примечания – 1. *- p<0,05; 2. ***- p<0,01; 3. ****- p<0,001(по сравнению с контрольной группой, Т-критерий Стьюдента)		

Анализ цитокинового звена при ОО продемонстрировал значительное повышение концентрации провоспалительного интерлейкина 8 (Таблица 7).

Таблица 7 – Содержание цитокинов у пациентов с ОО.

Показатели	ЗЛ	ОО
Количество, n	50	8
ИФНγ, пг/мл	1,35±0,25	0
IL-4, пг/мл	3,01±0,67	2,4±1,1
IL-8, пг/мл	24,65±5,72	177,7±26,4****
IL-10, пг/мл	4,22±1,75	0
Примечание – ****- p <0,001(по сравнению с контрольной группой, Т-критерий Стьюдента).		

Проникновение личинок описторхов в организм человека вызывает ответную реакцию – иммунный ответ. Первой линией защиты является врожденная резистентность. Активация врожденных факторов иммунитета проявляется в увеличении количества лейкоцитов, эозинофилов и моноцитов. Эозинофилы являются фактором протективного иммунитета при гельминтозах. Эозинофилам принадлежит ведущая роль в поглощении и разрушении чужеродных белков – антигенов гельминтов. Они элиминируют продукты их распада, инактивируют гистамин, который является медиатором аллергических реакций. Активация факторов неспецифической резистентности при остром описторхозе проявляется эозинофилией (только у одного пациента количество эозинофилов в норме), лейкоцитозом (кроме одного пациента), повышением активности МП нейтрофилов у 100% обследованных, поглотительной способности нейтрофилов у 100% обследованных. У всех пациентов с ОО повышена концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина 8. Интерлейкин-8 – один из основных провоспалительных хемокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными, эндотелиальными и еще некоторыми клетками. Он играет важную роль в системе врождённого иммунитета, служит хемокином для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов и при высвобождении приводит к миграции этих клеток к участку тканевого повреждения.

На следующей стадии в иммунную защиту включается специфический клеточный и гуморальный иммунный ответ. Изменения адаптивного клеточного звена иммунитета проявляются следующим образом: достоверно повышается

количество Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$). В 25% случаев от общего числа обследуемых отмечается уменьшение абсолютного уровня Т-киллеров ($CD3^+CD8^+$). В большинстве случаев в 62,5% обследованных увеличено абсолютное количество Т-лимфоцитов с маркером поздней активации ($CD3^+HLA\ DR^+$) в два и более раз, что говорит об активации клеточного звена иммунного ответа у большинства пациентов. Таким образом, Т-система иммунитета в начальный период острого описторхоза активируется.

Наблюдается активация гуморального звена с интенсивной выработкой антител классов IgM и IgG. При этом количество В-лимфоцитов значимо не отличается от нормы. У двух инвазированных в 25% от общего числа обследуемых выявлен высокий уровень IgE (увеличение от 2,3 до 6 раз). Концентрация циркулирующих иммунных комплексов у людей с ОО повышена у всех и увеличивается от 1,5 до 4-х раз, варьируя от 53 у.е. до 159 у.е. Повышение ЦИК также свидетельствует об активации гуморального звена иммунного ответа.

Цитокиновый баланс характеризуется значительным повышением IL-8. IL-8, возможно, вовлечен в регуляцию и локальных Т-клеточных реакций [284, 316]. Об этом говорит выработка IL-8 регуляторными $CD4^+$ $FOXP3^+$ Т-клетками, которая резко возрастает в ответ на активацию регуляторных Т-клеток [465, 548]. Поэтому, можно предположить, что IL-8, наряду с IL-10 и TGF-β [557], способен опосредовать иммуносупрессивный эффект регуляторных Т-клеток.

Таким образом, у пациентов с острым описторхозом отмечены изменения:

1. Активация факторов врожденного иммунитета – активация микробицидной и поглотительной активности нейтрофилов, увеличение количества эозинофилов.
2. Активация клеточного иммунитета у пациентов с ОО. Об этом свидетельствует повышение абсолютного количества Т-лимфоцитов ($CD45^+CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) в относительных и абсолютных показателях. Т-хелперы являются регуляторами силы и направления иммунного ответа.
3. Активация гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов с острой стадией инвазии - повышена концентрация в сыворотке крови иммуноглобулинов классов: G и M и циркулирующих иммунных комплексов.

4.2. Результаты исследования показателей иммунитета в хроническую фазу описторхоза

В хроническую фазу у больных описторхозом были обнаружены следующие изменения иммунного реагирования в неспецифическом звене иммунитета (Таблица 8): возрастает активность фермента лизосом нейтрофилов миелопероксидазы (образует гипохлорит-анион, который, будучи сильным окислителем, обладает неспецифическим бактерицидным действием).

Таблица 8 – Показатели иммунного реагирования врожденного иммунитета у пациентов с ХО

Показатели	ЗЛ	ХО
Количество, n	50	648
МП нейтрофилов, у.е.	309,66±41,23	840,60±19,71***
ФАН, %	72,52±1,72	77,00±0,37***
НСТ, %	8,00±0,97	19,15±0,33****
НСТс, %	22,06±1,69	35,18±0,77****
Индекс стимуляции	3,86±0,47	2,01±0,03***
Лейкоциты, кл/мкл	5933,20±138,40	5996,14±69,99
Нейтрофилы, %	57,62±1,07	58,92±0,35
Нейтрофилы, кл/мкл	3487,65±110,13	3583,52±54,14
Эозинофилы, %	2,45±0,24	4,24±0,16****
Эозинофилы, кл/мкл	153,31±16,66	259,07±11,83****
Моноциты, %	4,98±0,25	4,68±0,13
Моноциты кл/мкл	295,06±15,93	279,22±11,73
NK, %	14,44±0,89	12,93±0,26
NK, кл/мкл	296,52±21,11	241,45±5,60**
Примечания – 1. *-p<0,05; 2. **- p<0,02; 3. ***- p<0,01; 4. ****- p<0,001(по сравнению с контрольной группой, Т-критерий Стьюдента)		

Повышается поглотительная активность нейтрофилов, оцениваемая по количеству поглощенных нейтрофилами частиц латекса. Возрастает количество нейтрофилов с зёрнами формазана в спонтанном варианте НСТ-теста (образуется в фаголизосомах нейтрофилов при восстановлении красителя нитросинего тетразолия) и в стимулированном варианте НСТ-теста. Индекс стимуляции,

напротив, снижается. Возрастает относительное и абсолютное количество эозинофилов.

Таблица 9 – Показатели клеточного звена иммунного реагирования у пациентов с ХО

Показатели	ЗЛ	ХО
Количество, n	50	648
Лимфоциты, %	34,22±0,74	32,18±0,31***
Лимфоциты, кл/мкл	2018,54±57,52	1874,33±21,43**
Т-лимфоциты (CD3), %	73,92±0,97	76,01±0,29*
Т-лимфоциты (CD3), кл/мкл	1486,90±45,12	1424,02±17,02
Т-хелперы (CD4), %	43,69±1,08	48,14±0,34****
Т-хелперы (CD4), кл/мкл	876,81±31,11	902,98±12,01
Т-цитотоксические (CD8), %	27,65±1,02	25,88±0,32
Т-цитотоксические (CD8), кл/мкл	563,85±28,44	483,39±8,15***
CD4/CD8	1,74±0,11	2,10±0,04***
Т-активир.(HLA DR), %	8,12±0,52	10,26±0,20****
Т-активир.(HLA DR), кл/мкл	164,65±11,40	191,11±4,33*
Примечания – 1. *-p<0,05; 2. **- p<0,02; 3. ***- p<0,01; 4. ****- p<0,0001(по сравнению с контрольной группой, Т-критерий Стьюдента)		

Выявлено изменение иммунного реагирования в клеточном звене специфического иммунного ответа (Таблица 9): снижено относительное и абсолютное количество лимфоцитов. Повышено относительное количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD19^-$, $CD16^-/CD56^-$). Повышен уровень Т-хелперов ($CD3^+CD4$) в относительных показателях, снижен абсолютный уровень Т-киллеров цитотоксических ($CD3^+CD8^+$), повышен индекс CD4/CD8, повышен уровень активированных Т-лимфоцитов с маркером HLA DR в относительных и абсолютных показателях.

Таблица 10 – Показатели гуморального звена иммунного реагирования у пациентов с ХО

Показатели	ЗЛ	ХО
Количество, n	50	648
В-л (CD19) %	11,29±0,57	10,71±0,17
В-л (CD19) кл/мкл	228,52±15,06	202,06±4,18

Продолжение Таблицы 10

Показатели	ЗЛ	ХО
Ig G мг/мл	15,22±1,29	17,66±0,25
Ig A мг/мл	3,51±0,41	2,31±0,05***
Ig M мг/мл	1,74±0,18	2,03±0,03
Ig E мг/мл	57,11±13,74	61,12±5,96
ЦИК у.е.	48,56±3,36	67,72±1,44****
Примечания – 1. **- p <0,01; 2. ****- p <0,0001 (по сравнению с контрольной группой, Т-критерий Стьюдента)		

В гуморальном звене специфического иммунного ответа (Таблица 10): снижена концентрация общего иммуноглобулина и повышена концентрация циркулирующих иммунных комплексов.

Выявлено изменение цитокинового баланса: снижена концентрация цитокинов ИФН-γ и ИЛ 4 (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели цитокинового баланса у пациентов с ХО

Показатели	ЗЛ	ХО
Количество, n	50	648
ИФНγ, пг/мл	1,35±0,25	0,23±0,06****
IL-4, пг/мл	3,01±0,67	0,15±0,04****
IL-8, пг/мл	24,65±5,72	36,66±3,63
IL-10, пг/мл	4,22±1,75	1,18±0,18
Примечание – **** - p<0,001(по сравнению с контрольной группой, Т-критерий Стьюдента)		

Анализ результатов проведенного исследования иммуногенеза показал стадийность реакций иммунного ответа. На начальных стадиях инвазии иммунный ответ характеризуется активацией Тх1-зависимого иммунитета, основным эффекторным механизмом которого является антителозависимая клеточная цитотоксичность нейтрофилов и макрофагов. В подострую стадию основным эффекторным механизмом является IgE-зависимая цитотоксичность эозинофилов. В хроническую стадию описторхозной инвазии при активация Тх1-зависимого иммунного ответа наблюдается усиление специфических супрессоров, а при активации Тх2-зависимого развитие фиброза. При рассмотрении иммунных

реакций хронической стадии описторхозной инвазии в наших исследованиях мы наблюдаем активацию врожденных факторов иммунного ответа (как и при ОО): повышение поглотительной активности нейтрофилов, повышение кислородзависимых систем бактерицидности нейтрофилов (по результатам спонтанного НСТ-теста; повышение активности лизосомального фермента нейтрофилов – миелопероксидазы (повышено по сравнению с ОО).

Нейтрофилы оказывают регулирующее влияние в отношении других клеток иммунной системы, так как при активации нейтрофилы способны синтезировать ряд биологически активных веществ. В процессе иммуногенеза активация клеточного звена специфического иммунного ответа, которая наблюдалась в острую фазу описторхозной инвазии, в хроническую стадию, претерпевает изменения. В наших наблюдениях выявлен дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов: повышение $CD3^+$ за счет повышения $CD4^+$ (хелперов), снижение $CD8^+$(Т-цитотоксических лимфоцитов), о чем убедительно свидетельствует увеличение индекса Тх/Тц. В гуморальном звене специфического иммунного реагирования у пациентов с хронической стадией описторхозной инвазии, также, как и при острой стадии, отмечена тенденция к повышению концентрации общих иммуноглобулинов G и M (различия статистически недостоверны), сохраняется увеличенной концентрация ЦИК. Выявляется низкий уровень ИГА [422, 72, 135, 214, 79, 317, 407].

С целью выявления глубинных изменений иммунопатологический реакций у пациентов с острым и хроническим описторхозом исследовали иммунную дисфункцию дополнительными методами. Развитию иммунных нарушений могут способствовать «редкие», минорные субпопуляции лимфоцитов. Мы исследовали следующие субпопуляции: двойные негативные (DN) Т-клетки и NKT-клетки.

В последнее время внимание исследователей привлекают двойные негативные регуляторные Т-клетки (Double negative T cells, DNT). Популяция $TCR\alpha\beta^+$ $CD4^-/CD8^-$ (дважды отрицательных, DN) Т-клеток является высокоэффективными клетками-супрессорами [155]. DN-Т лимфоциты являются регуляторами интенсивности иммунного ответа. Свое влияние DN-Т-клетки

осуществляют через мишень рапамицина (mTOR). Протеинкиназа mTOR – ядро основной эукариотической сигнальной сети, которая координирует рост клеток с условиями окружающей среды и играет фундаментальную роль в физиологии клеток и организма mTOR отвечает за пролиферацию клеток и координирует индивидуальную метаболическую программу для контроля роста клеток и многих биологических процессов, включая клеточное старение и продолжительность жизни [153]. DN-Т-клетки избирательно ингибируют передачу сигналов mTOR [554]. Они подавляют пролиферацию, изменяют метаболизм, характеристики и эффекторные функции CD4-Т-лимфоцитов путем селективного блокирования сигнального пути mTOR. Таким образом, DN-Т-клетки могут смещать фенотип CD4-Т-лимфоцитов в сторону покоящегося, тем самым индуцируя периферическую толерантность. Об этом свидетельствует подавление DN-Т-клетками повышенной экспрессии костимулирующей молекулы клеточной поверхности CD28 и Fas рецептора на CD4 лимфоцитах. В доступной литературе мы не нашли исследований этой клеточной популяции при описторхозе.

Анализируя содержание двойных негативных Т-лимфоцитов периферической крови пациентов у с острым описторхозом, мы обнаружили достоверное ($p<0,001$) снижение относительного (0,63±0,32 % против 3,43±0,59%) и абсолютного (15,56±8,36 кл/мкл против 62,57±9,39 кл/мкл) количества DN Т - лимфоцитов ($CD4^-CD8^-$) в сопоставлении с контролем. У пациентов с ХО наблюдается тенденция к нормализации этого показателя, в сопоставлении с группой здоровых людей выявлено снижение относительного (1,92±0,23 % против 3,46±0,59 % ($p‹0,01$)) и абсолютного (34,87±4,15 кл/мкл против 62,57±9,39 кл/мкл ($p‹0,001$) количества CD45+CD3+CD4-CD8- лимфоцитов.

Снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов с фенотипом $CD45^+CD3^+CD4^-CD8^-$ у пациентов с описторхозной инвазией, при сопоставлении с контролем, позволяет предполагать возможную роль этой минорной субпопуляции в иммуногенезе инвазионной болезни. Значительно сниженное количество двойных негативных лимфоцитов у пациентов с острым описторхозом восстанавливается у пациентов с хроническим описторхозом, но

сохраняется пониженным при сличении с контролем. DNT-клетки выполняют роль регуляторных, влияющих на эффекторные клетки адаптивной иммунной системы, и снижение их количества может повлечь развитие аутоиммунных процессов у пациентов с описторхозной инвазией.

Важная роль в иммунной защите принадлежит NKT-клеткам [465], вариант Т-лимфоцитов. Эти клетки участвуют в дифференцировке Т-клеток.

NKT-клеток могут оказывать неспецифическое цитотоксическое действие на клетки-мишени: опухолевые, инвазированные вирусами, некоторыми внутриклеточными бактериями и паразитами. Эти клетки привлекают внимание исследователей в связи с функцией очень быстро секретировать цитокины Th1 (IFN-γ), и/или Th2 (IL-4 и IL-13). Участие этих клеток в иммунной реакции организма на описторхозную инвазию еще предстоит изучить. Но в предварительных наблюдениях при хроническом описторхозе отмечено снижение уровня NKT-клеток в сравнении с показателями у здоровых более, чем в 50% наблюдений: в относительных показателях (1,97±0,13 % против 4,63±0,9 %, $p<0,001$), так и абсолютных (37,89±2,89 кл/мкл против 99,25± 20,75 кл/мкл, $p<0,01$). Учитывая участие NKT-клеток в противоопухолевой защите, можно предположить о риске развития опухолей у больных хроническим описторхозом.

Указанные изменения являются ответной реакцией иммунной системы на инвазию. Вследствие общего воздействия продуктов обмена паразитов происходит общее нарушение обмена веществ в организме хозяина, включая действие на нейроэндокринную систему [164]. Происходит также иммунная перестройка организма вследствие воздействия продуктов жизнедеятельности гельминтов Opisthorchis felineus [223]. Длительно выживать в организме «хозяина» Opisthorchiidae способны благодаря наличию особых механизмов, позволяющих противостоять направленным против них защитным силам хозяина. Паразиты используют различные механизмы иммуносупрессии: повышенную секрецию цитокина 2 типа - IL-4; регуляторных цитокинов: TGF-β и IL-10 [557]. Эти цитокины ингибируют пролиферацию Т-клеток, нарушая иммунный ответ, а это, в свою очередь, приводит к длительному выживанию трематод. Иммунный ответ

развивается, но это не приводит к санации организма, а, возможно, усугубляет течение хронических заболеваний или вызывает развитие аутоиммунных процессов у пациентов с описторхозной инвазией. У половины пациентов наблюдается повышенный уровень функционирования механизмов врожденного иммунитета. Различия иммунного реагирования в ответ на описторхозную инвазию могут быть причиной различных исходов этого заболевания. Необходимо продолжить исследования цитокинов TGF-β и интерлейкина-6 для выявления их роли в развитии иммунопатологических изменений при хронической описторхозной инвазии [432, 433, 126, 135, 213].

4.3. Динамика показателей иммунологической реактивности после антигельминтной терапии

У больных острым описторхозом через трое суток после антигельминтного лечения бильтрицидом в курсовой дозе 60 мг/кг веса абсолютное количество лимфоцитов снижается, оставаясь достоверно выше нормального. Выявлена тенденция к нормализации показателей, характеризующих Т-популяцию: Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Относительное и абсолютное содержание этих клеток увеличивается, но не достигает нормальных значений. Активность Т-киллеров возрастает, относительное значение их приближено к норме (21,8±2,35 и 23,7±1,15 соответственно), а абсолютное содержание превышает этот показатель на 25% по сравнению с контролем. В ранний период после лечения бильтрицидом количество Т-хелперов и Т-киллеров равномерно возрастает (на 34 и 37% соответственно) по сравнению с нелеченными больными. В результате увеличения клеток с цитотоксической направленностью действия соотношение Тх/ Тк снижается в 1,3 раза ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми и нелеченными больными.

Таким образом, у больных в острую фазу описторхоза до начала лечения выявлен дисбаланс исследуемых популяций лимфоцитов, выражающийся индукцией В-звена и иммунологического клеточного резерва, а также депрессией Т-популяции лимфоцитов с ослаблением хелперной и киллерной субпопуляций. В

ранний период после дегельминтизации у больных сохраняется дисбаланс иммунной системы, проявляющийся активацией Т-популяции со значительным усилением хелперного и киллерного потенциала, высоким уровнем активности В-лимфоцитов и циркулирующего клеточного резерва. Функциональная активность Т-клеток у больных ОО сохраняется, а после специфического лечения бильтрицидом имеет тенденцию к повышению.

Через трое суток после лечения бильтрицидом у больных ХО сохраняется выраженная недостаточность Т-популяции лимфоцитов: содержание Т-лимфоцитов и Т-хелперов остается достоверно ниже нормальных значений. В этот же период наблюдается тенденция к нормализации клеток Т-киллерной популяции, а также соотношения Тх/Тк. Высоким сохраняется и клеточный иммунологический резерв.

В ранний период после дегельминтизации (7дней) и в более поздний срок (30 дней) у этих больных преобладают слабоактивные Т-клетки. Количество среднеактивных клеток в период до 7 дней после лечения уменьшается на 35% по сравнению с нелеченными и имеет тенденцию к восстановлению в срок один месяц. Таким образом, в организме хозяина под воздействием описторхозной инвазии происходит перераспределение клеток внутри лимфоидного пула.

4.4. Показатели иммунологической реактивности у больных хроническим приобретенным токсоплазмозом

При оценке неспецифической резистентности у пациентов ХПТ до начала лечения имеет место достоверное повышение значений миелопероксидазы нейтрофилов по сравнению с контролем (417±39,5 и 218±14,2у.е. соответственно), поглотительная активность нейтрофилов снижена до 47±4,8%, при нормативных показателях 75±10%. Метаболическая активность фагоцитов в спонтанном НСТ-тесте повышена в три раза, при этом резервные возможности их исчерпаны, т.к. индекс стимуляции ниже в два раза, чем в группе контроля.

У обследованных больных нарушено функционирование моноцитарно/макрофагального звена, что выражается в достоверном снижении количества моноцитов (205,3±56,5 кл/мкл против 254,0 ± 8,9 кл/мкл у здоровых). В то же время концентрация миелопероксидазы нейтрофилов увеличена и составляет 417 ± 39 у.е., 218 ± 14 у.е. у здоровых, что свидетельствует о высокой микробоцидной активности этих клеток. Низкое содержание моноцитов при хроническом приобретенном токсоплазмозе можно связать с нарушением первой фазы иммунного ответа, что влечет за собой искажение антигенпрезентирующей функции макрофагов, пораженных Toxoplasma gondii. Повышение микробоцидной активности нейтрофилов может компенсировать ослабленное функционирование моноцитарно / макрофагального звена.

Изменения Т-клеточных субпопуляций разнонаправленны (Таблица 12). Достоверно ($p<0,05$) уменьшено относительное количество Т-лимфоцитов. Количество Т-а клеток с интенсивно выраженными метаболическими процессами у больных высокое, что позволяет говорить о сохранении их функциональной активности. Абсолютное содержание Т-хелперов соответствует норме. Относительное количество Т-киллерных клеток снижается на 30%, в результате вдвое повышается соотношение $Т_х/Т_к$. Недостаточное количество Т-лимфоцитов при хроническом приобретенном токсоплазмозе может быть обусловлено уменьшением числа клеток Т-киллерной популяции. Согласно литературным данным [42] Т-киллеры оказывают прямой цитотоксический эффект на клетки, инфицированные токсоплазмами. В последних исследованиях М.В. Пащенкова с соавторами (2010) показано, что СД8+ лимфоциты также подразделяются на 4 субпопуляции после встречи со специфическим антигеном. В дальнейшем СД8+ Т-клетки претерпевают процесс дифференцировки, который заключается в приобретении ими свойств клеток памяти и / или эффекторных свойств (цитотоксичность, способность вырабатывать цитокины и мигрировать в нелимфоидные ткани).

Сохранение функциональной активности Т-хелперов обеспечивает адекватную иммунную реакцию при токсоплазмозе и требуемую продукцию цитокинов ИЛ-2, γ-ИФН и другие.

Нами изучалась роль цитокинов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. В ходе обследования обнаружены разнонаправленные изменения концентрации провоспалительных (ИЛ-8 и γ-ИНФ) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) у больных хроническим приобретенным токсоплазмозом. В исследуемой группе до лечения уровень ИЛ-8 значительно повышен и достигает 129±17,6 пг/мл против 30 ± 2,2 пг/мл у здоровых лиц.

Таблица 12 – Иммунологические показатели у людей с ХПТ

Показатели / Группы		Единица измерения	Здоровые	Больные ХПТ до лечения.	p-значение
количество		n	80	29	
лимфоциты	относительные	%	34±1,9	46±2,0	<0,001
	абсолютные	кл/мкл	1792±40	2108±1,0	<0,001
Тл	относительные	%	51±1,6	47±1,0	<0,05
	абсолютные	кл/мкл	912±29,0	961±8,2	≥0,05
Та	относительные	%	28,4±2,1	26± 1,2	≥0,05
	абсолютные	кл/мкл	465±36	566±36,6	<0,01
Тх	относительные	%	37±1,1	32±1,4	≥0,05
	абсолютные	кл/мкл	666±34	673±39	≥0,05
Тц	относительные	%	20±0,7	14±1,3	<0,001
	абсолютные	кл/мкл	382±29	308±29	≥0,05
Тх/Тц	отношение		1,74±0,1	3,4±1,7	<0,001

Концентрация γ-ИФН у инфицированных больных соответствует нормальной. В то же время, содержание противоположного ему по действию ИЛ-4 повышено в 2,5 раза и достигает 53,7±2,4 пг/мл против 20 ± 0,8 пг/мл у здоровых людей.

Показатели В-звена иммунной системы в инфицированном организме также изменяются. Повышается абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов

и уровень IgM (на 38%), указанные изменения достоверны (p<0,01). Концентрация иммуноглобулинов классов G и A не изменяется.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов у обследованных изменен в разной степени: у 33% обследованных – снижен на 52%, у 26% – соответствует нормальному и у 41% больных - превышает норму на 52%. Низкое содержание ЦИК может отражать быструю элиминацию из организма инфекционного материала или быструю их фиксацию в соответствующих органах [12].

У пациентов с ХПТ до специфической терапии выявлены нарушения популяционной структуры периферических лимфоцитов: абсолютный и относительный лимфоцитоз, относительное снижение Т-л на 47% (p <0,05) при повышении их функциональной активности. Также значительно увеличивается число В-лимфоцитов и концентрация Ig M. Увеличение соотношения Тх /Тц до 3,4 (p <0,001) происходит за счет уменьшения популяции Т-цитотоксических клеток (p <0,001), которые являются основными эффекторными клетками в пораженном организме. Выявлена высокая концентрация ИЛ-4 у больных с ХПТ, уровень γ-ИНФ соответствует нормальному значению, что соответствует периоду обострения хронического токсоплазмоза. Наблюдается достоверное увеличение абсолютного и относительного пула клеток иммунологического резерва в процессе развития заболевания, т.к. организм мобилизует свои резервные возможности для подавления инфекционного процесса. На основании вышеуказанного можно говорить о нарушении функционирования иммунной системы в организме людей, инфицированных Toxoplasma gondii [414, 371, 407, 136, 138, 198].

4.5. Иммунный статус при с микст-патологии: описторхоз, хроническая стадия и хронический приобретенный токсоплазмоз (ХО + ХПТ)

Проанализированы данные иммунологического обследования 11 больных с диагнозом: ХО + ХПТ до начала лечения. Контрольную группу составили здоровые люди. При достоверном повышении значений миелопероксидазы нейтрофилов по сравнению с контрольными значениями (373±7,8 и 218±14,2 у.е. соответственно)

поглотительная активность фагоцитов у больных практически не отличается от средних значений у здоровых людей (73±11,9 % и 75±10,0 % соотв.). Метаболическая активность нейтрофильных лейкоцитов в спонтанном НСТ-тесте превышает контроль в три раза и достигает (33±6,8 против 10±0,5 в контроле), а резервные возможности нейтрофилов остаются достаточно высокими, т.к. индекс стимуляции (1,7) снижен в меньшей степени, чем у больных ХПТ (1,4±0,27), но ниже, чем в группе контроля (2,9±0,3).

У больных с микст-патологией выявлено моноцитопения (167±18,4 кл/мкл против 244±9,0 кл/мкл в контроле). Количество лейкоцитов, лимфоцитов, Т-клеток, Т-активной фракции лимфоцитов, Т-хелперных и нулевых клеток в этой группе больных достоверно выше, чем в контроле (Таблица). Снижен уровень Т-цитотоксических клеток ($p<0,001$), показатель Тх/Тц в 2 раза увеличен в сравнении с нормой. В-система иммунитета у больных функционирует активно, о чем свидетельствуют высокие значения В-лимфоцитов и иммуноглобулинов трех классов: А, G и М. Обращает на себя внимание достоверно высокий уровень интерлейкина-8 у больных с микстинфекцией. Его концентрация достигает 123±15,5 пг/мл, в четыре раза превышая нормальное значение (30±2,2 пг/мл). Уровни интерлейкина-4 и γ-ИФН приближены к максимально нормальным значениям (Таблица 13).

Результаты свидетельствуют, что у пациентов с микст-патологией до лечения наблюдается активация Т-системы, ее хелперного звена, дисбаланс Т-хелперных и Т-цитотоксических клеток, моноцитопения, активация нейтрофильно/фагоцитарного звена. Отсутствие вариабельности концентрации γ-ИНФ и ИЛ-4 у этих больных свидетельствует о снижении резервных возможностей Т-хелперного потенциала.

Выраженного иммунодефицитного состояния в организме больных в этот период не наблюдается. Высокий иммунологический резерв можно использовать для иммунореабилитации больных с этой микстпатологией [144, 230, 233, 238, 277].

Сравнительный анализ изменений иммунного статуса у больных моноинфекциями и микстинфекцией до лечения выявил нарушения в разных звеньях иммунитета. Общие изменения в трех исследуемых группах (хронический описторхоз, хронический токсоплазмоз и микст-патология. Активность нейтрофильно/фагоцитарного звена сопровождается увеличением IL-8 и бактерицидного фермента нейтрофилов. Дисбаланс Т-системы проявляется значительным снижением Т-цитотоксических клеток как результатом невысокой концентрации γ-ИНФ. Отмечен высокий иммунологический резерв. Изменения, характеризующие функционирование В-системы, различаются. Выявлена поликлональная активация В-лимфоцитов с интенсивной выработкой иммуноглобулинов классов А и М в группе микст-инфекции и только класса М в группе ХПТ. У больных с хронической описторхозной инвазией наблюдается недостаточность функционирования В-системы, проявляющаяся достоверно высоким уровнем иммуноглобулинов классов А, G и М при нормальном содержании В-лимфоцитов. Также получены различия в концентрации ИЛ-4 в разных группах. Высокий уровень этого противовоспалительного цитокина определялся в группе больных с ХПТ до лечения, свидетельствуя о наличии обострения этого заболевания.

В ходе обследования обнаружены разнонаправленные изменения концентрации цитокинов у больных хроническим описторхозом (ХО), хроническим приобретенным токсоплазмозом (ХПТ) и микстпатологией (ХО + ХПТ). У всех обследованных выявлен высокий уровень ИЛ-8, в 4–5 раз превышающий нормальный. IL-8 как хемокин, обладая мощным хемотаксическим и активирующим эффектом, привлекает в очаг воспаления нейтрофильные лейкоциты. Концентрация γ-ИНФ и ИЛ-4 у больных ХО и микстинфекцией соответствует нормальной.

Таблица 13 – Иммунологические показатели у людей с микст-инфекцией: ХО + ХПТ

Показатели / Группы	Л		Тл		Та		Тх		Тц		Тх/Тц
	относительные	абсолютные	относительные	абсолютные	относительные	абсолютные	относительные	абсолютные	относительные	абсолютные	
Единица измерения	%	кл/мкл	%	кл/мкл	%	кл/мкл	%	кл/мкл	%	кл/мкл	
Здоровые люди n=80	34±1,9	1792±40	51±1,6	912±29,0	28,4±2,1	465±36	37±1,1	666±34	20±0,7	382±29	1,74±0,1
Хронический описторхоз до лечения n=60 P1-2	36±1,1	1904+66,4	37,1±2,5 <0,001	714±42,6 <0,01	27±1,9	636±93,9 <0,01	26,3±1,3 <0,001	501±34 <0,05	27±1,4 <0,001	501±30 <0,01	1,07±0,1 <0,01
Хронический приобретенный токсоплазмоз до лечения n=28 P1-3 P2-3	46±2 <0,001 <0,001	2108+1,0 <0,001 <0,001	47±1,0 <0,05 <0,001	961±8,0 <0,05	26±1,2	566±36,6 <0,01	32±1,4 <0,01	673±39	14±1,3 <0,001 <0,001	308±29,0 <0,001	3,4±1,7 <0,02
Микстпатология: описторхоз +токсоплазмоз плаз до лечения n=11 P1-4 P2-4 P3-4	42±2 <0,001 <0,01	2263±18 <0,001 <0,001 <0,05	44±1,0 <0,001 <0,001 <0,05	1030±15 <0,001 <0,001 <0,001	26±13 <0,001	620±14 <0,001	34±1,5	766±12 <0,01 <0,001 <0,05	11±1,5 <0,001 <0,001	265±9 <0,001 <0,001	3,6±0,7 <0,001 <0,001

Отсутствие вариабельности концентрации γ-ИНФ свидетельствует о слабом специфическом иммунном ответе у этих больных. Уровень ИЛ-4 в группе больных с ХПТ повышен в 2,5 раза. Высокое содержание этого противовоспалительного цитокина у больных с инвазией до лечения свидетельствует о развитии иммунной реакции хелперного типа.

Анализ полученных результатов выявил необходимость назначения иммуномодулирующих средств. Показатель ИЛ-8 может быть использован в качестве маркера для слежения за эффективностью терапии и иммунокоррекции. Ожидается, что внедрение использованных в настоящем исследовании подходов позволит усовершенствовать коррекцию нарушений иммунного статуса.

4.6. Иммунный статус у больных с токсокарозом

Проведено иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии у 10 пациентов, серопозитивных по токсокарозу (ТК). Изучен популяционный состав CD3+ клеток и CD19+ лимфоцитов: CD3+ - Т-лимфоциты, CD4+- Т-хелперы, CD8+ - Т - цитотоксические клетки и CD19+ - В-лимфоциты. Для исследований использованы конъюгаты моноклональных антител производства «Beckman coulter» (США). В контрольной группе представлены данные иммунологического обследования здоровых людей г. Тюмени.

Показатели фагоцитарного звена свидетельствуют о существенном повышении значения миелопероксидазы нейтрофилов (737±70,5 у.е. против 218±14,2 у.е. у здоровых). Поглотительная способность нейтрофилов не отличается от нормы (73%±5,9 и 75%±10 у здоровых). Количество активированных нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте увеличено на 44% и составляет 14,4%± 2,1. Клетки в НСТ-тесте стимулируются слабо. Коэффициент стимуляции снижен в 2,4 раза. Метаболическая функция нейтрофилов ТК снижена.

Уровень клеток на 7,0% ниже, чем в группе контроля (70,6±6,2 и 75,0± 1,1 соответственно). Уровень Т-хелперов не отличается от группы сравнения. У серопозитивных по токсокарозу показатель цитотоксических Т-клеток

существенно ниже, чем в контроле (20,03±1,5 и 24,0±1,2 соответственно). Процент снижения составил 20. Относительное количество активных Т-лимфоцитов увеличено в 2,6 раза. Относительное число В-лимфоцитов у людей с ТК также значительно повышено (на 18%), но разница статистически недостоверна.

Таким образом, у пациентов в этой исследуемой группе снижен уровень Т-цитотоксических клеток и Т-клеток. Популяция Т-хелперов не изменяется. Наблюдается высокое содержание Т-активных клеток. Увеличение содержания В-клеток свидетельствует об активности гуморального иммунитета.

Увеличенный уровень миелопероксидазы нейтрофилов говорит о высокой ферментативной активности клеток. Снижение метаболической функции нейтрофилов у больных свидетельствует об ослаблении фагоцитарной функции клеток.

У пациентов с положительными результатами ИФА на токсокароз, а также на токсоплазмоз при сочетании токсокароза и токсоплазмоза, уровень МП нейтрофилов ниже (564±46,8 у.е.), чем у серопозитивных только по токсокарозу (737±70,5у.е.), однако цифровое значение также превышает показатель контрольной группы (в 2,5 раза).

Поглотительная активность нейтрофилов в данной группе незначительно увеличена (на 5,0%) и составляет 78,8±3,2. Внутри группы наблюдается корреляция между показателями поглотительной активности нейтрофилов и уровнем миелопероксидазы (коэффициент корреляции = 0,53). Это свидетельствует о том, что поглотительная функция нейтрофилов напрямую связана с уровнем микробицидного фермента.

Количество активированных нейтрофилов увеличено на 57% и составляет 15,7±2,5. Клетки в НСТ-тесте стимулируются вяло: нейтрофилы in vitro на стимуляцию пирогеналом реагируют слабо.

Коэффициент стимуляции снижен в 2,6 раза. Метаболическая функция нейтрофилов низкая. В данном случае можно говорить об ослаблении фагоцитарной функции клеток.

Таблица 14 – Иммунологические показатели у обследованных с положительными результатами ИФА на токсокароз, на токсокароз в сочетании с токсоплазмозом

Показатели	Наличие антител к токсокарозу	Наличие антител к возбудителю токсокароза и хронического приобретенного токсоплазмоза	Контрольная группа
Миелопероксидаза, у.е.	737±70,5	564±46,8	218±14,2
ФАН, %	73±5,9	78,8±3,21	75%±10
НСТ спон, %.	14,4±2,19	15,7±2,5	10%±0,5
НСТ стим. пирогеналом, %	17,6±4,7	17,3±5,8	30±1,5
Индекс стимуляции	1,2±0,44	1,10±0,2	3,0±0,15
CD3+ Т-лимфоциты, кл/мкл	70,6±6,2	63,6 ±11,29	75±1,1
CD3+CD4+ Т-хелперы, кл/мкл	42,37±4,5	36,2±2,6	42±1,1
CD3+CD8+ Т-цитотоксические, кл/мкл	20,25±1,2	23±2,7	24±1,2
CD3-CD19+ В-лимфоциты, кл/мкл	15,3±2,8	16,8±3,7	13±2,6
CD4 / CD8	2,09±0,3	1,57± 0,23	1,75±0,24
CD3+HLA-DR-активные Т-л, кл/мкл	7,6±0,56*	8,67±0,6*	2,9±0,3
Примечание – * - статистически достоверные отличия (p<0,001) по сравнению с контрольной группой			

Анализ иммунофенотипирования лимфоцитов показал изменения, касающиеся Т- и В-лимфоцитов. Содержание Т-лимфоцитов и Т-хелперов ниже значений в контрольной группе на 16% и 15% (соответственно). Количество цитотоксических Т-клеток не отличается от нормального. Обращает на себя внимание значительное увеличение активных Т-лимфоцитов в 3 раза, что можно расценивать как компенсаторный механизм, который включается на фоне низкого содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов и обеспечивает некоторое перераспределение Т-клеток в популяции) и повышение количества В-лимфоцитов (на 31% выше, чем в контроле). Активация В-лимфоцитов – яркое проявление

реакции В-системы иммунитета на присутствие в организме нескольких патогенов [354, 355].

Таким образом, показано, что иммунная система людей с паразитарными заболеваниями претерпевает значительные изменения на протяжении наличия в организме антигенов различной природы.

В наших исследованиях концентрация ИНФ–γ у людей с ХО снижена на 33%. Уровень ИЛ-4, напротив, повышается на 40%. В группе лиц с изолированным ХПТ концентрация ИНФ–γ снижена на 20 %, а уровень противовоспалительного ИЛ-4 увеличен в 1,6 раза. Это свидетельствует о преобладании гуморального иммунного ответа у обследованных пациентов. У людей с ИКБ уровень ИНФ–γ увеличивается умеренно (на 12%), а концентрация ИЛ-4 повышается в 2 раза. В этом случае наблюдается стимуляция Т-хелперов различных типов. При обследовании лиц с микст-инфекцией (ХО+ ХПТ) выявлено отсутствие вариабельности ИНФ–γ и ИЛ-4: цифровые значения концентрации указанных цитокинов приближены к максимальным нормам. В результате происходящих изменений функционирование пораженного организма «выходит» на иной уровень. Высокий уровень ИЛ-8 (увеличение от 3-х до 10 раз в сравнении с нормальными значениями) выявлен у людей с ХО, ХПТ и микст-инфекциями: ХО+ ХПТ. Таким образом, этот хемокин оказывает важное влияние на развитие начального этапа иммунного ответа в инфицированном организме. Комплекс защитных механизмов в большинстве случаев обеспечивает выздоровление, но не всегда освобождает организм от инфицированных антигенным материалом клеток. Иммунная система хозяина, в основном, справляется с паразитарными моно - или полиантигенами. Если этого не происходит, людям с иммунодефицитами после специфического лечения заболеваний необходимо проводить дополнительные лечебные мероприятия, в частности, иммунокоррекцию.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ, ТОКСОПЛАЗМОЗЕ, ЛЯМБЛИОЗЕ

5.1. Показатель функциональных проб печени при хроническом описторхозе до и после антигельминтной терапии

В группе обследованных пациентов с диагнозом ХО биохимические анализы крови были проведены у 310 человек, средний возраст составил 48,3±0,88 лет.

Функциональные пробы печени проанализированы при ХО в сравнительном аспекте с непаразитарными заболеваниями желчевыводящих путей и гепатобилиарной системы (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты биохимических исследований у больных ХО до и после антигельминтной терапии (M±m) и НПЗ ЖВП

Показатели	Группа сравнения	НПЗЖВП	Хронический описторхоз	
			до лечения	после лечения
Количество человек, n	90	57	156	129
ОБ, мкмоль/л	8,78±0,45	14,9±0,89*	14,48±1,51 *	12,84±0,96 *
Билирубин прямой, мкмоль/л	-	-	2,95±0,13 х	2,47±0,17 х
АСТ, ЕД/л	19,05±0,5	24,4±1,87*	22,33±0,78 *	22,65±1,14 *
АЛТ, ЕД/л	15,0±0,72	24,6±3,01*	22,54±1,18 *	29,08±3,56 *
ЩФ, ЕД/л	107±3,8	138,5±7,1*	200,52±4,89 *н	203,15±6,15 *н
ГГТ, ЕД/л	18,45±0,82	22,1±3,3	34,33±2,49 *н	33,59±2 *н
Амилаза, ЕД/л	-	-	62,1±1,86	60,3±2,07
Глюкоза, ммоль/л	4,62±0,08	4,77±0,11	5,10±0,08 *н	5,71±0,39 *н
ХОЛ, ммоль/л	4,34±0,1	4,72±0,14*	5,18±0,09 *н	5,19±0,09 *н
Белок, г/л	-	-	71,5±0,37	70,5±0,58
Альбумин, г/л	-	-	40,6±0,18	39,3±0,52
АСТ/АЛТ	1,43±0,06	1,21±0,07*	1,15±0,04 *	1,07±0,04 *
ГГТ/АСТ	1±0,04	0,93±0,07	1,55±0,08 *н	1,54±0,07 *н
Примечания – 1. * - достоверные отличия от ГС; 2. н – достоверные отличия от НЗЖВП; 3. х - достоверные различия между группами больных в динамике терапии				

У пациентов с хроническим описторхозом и НПЗЖВП выявлены гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, повышение ферментов (АЛТ, АСТ,

ЩФ (Таблица 16). К особенностям реагирования ферментов при ХО являются маркеры нарушения желчеотделения (ЩФ, ГГТ, уровень холестерина).

В ранние сроки после лечения бильтрицидом снижается только уровень прямого билирубина, другие показатели в общей группе больных остаются без изменений. С целью выявления особенностей реагирования функции печени на описторхозную инвазию оценили биохимические показатели у пациентов с различным иммунным ответом (Таблица 16).

У пациентов с отрицательным результатом ИФА на Ig G к O. felineus несколько менее выражено повышение активности ГГТ (как при НПЗЖВП), возможно, из-за недостаточной реакции иммунной системы на инвазию. У пациентов с положительным результатом отмечается снижение активности АМ после терапии, а также нормализация уровня холестерина.

Таблица 16 – Результаты биохимических исследований у больных ХО в зависимости от наличия в сыворотке антител к возбудителю описторхоза в динамике терапии (M±m)

Показатели	Группа сравнения	НПЗЖВП	Хронический описторхоз			
			Серопозитивные		Серонегативные	
			до антигельминтного лечения	после антигельминтного лечения	до антигельминтного лечения	после антигельминтного лечения
количество человек, n	90	57	79	13	45	6
ОБ, мкмоль/л	8,78±0,45	14,9±0,89 *	17,16±2,91 *	15,8±3,16 *	11,68±0,67 *н	11,72±1,41 *
БПР, мкмоль/л	-	-	3,06±0,19	5,04±1,28	2,75±0,19	2,42±0,40
АСТ, ЕД/л	19,05±0,5	24,4±1,87 *	23,0±1,0 *	22,7±2,38	22±1,87	21,2±0,73 *
АЛТ, ЕД/л	15,0±0,72	24,6±3,01 *	24,8±1,86 *	29,3±7,3	20,47±1,90 *	19,2±2,54
ЩФ, ЕД/л	107±3,8	138,5±7,1 *	203,7±7,6 *н	217,7±19,6 *н	201±8,81 *н	208,8±32,73 *н
ГГТ, ЕД/л	18,45±0,82	22,1±3,3	39,3±4,32 *н	43,5±8,83 *н	28,71±2,46 *	35±4,82 *н

Продолжение Таблицы 16

Показатели	Группа сравнения	НПЗЖВП	Хронический описторхоз			
			Серопозитивные		Серонегативные	
			до антигельминтного лечения	после антигельминтного лечения	до антигельминтного лечения	после антигельминтного лечения
АМ, ЕД/л	-	-	62,0±2,57 х	49,4±3,93 х	63,89±3,68	58±11,33
ГЛ, ммоль/л	4,62±0,08	4,77±0,11	5,39±0,14 *н	5,05±0,15 *	5,4±0,12 *н	5,06±0,28
ХОЛ, ммоль/л	4,34±0,1	4,72±0,14 *	5,19±0,14 *н	4,73±0,24	5,31±0,17 *н	6,95±0,76 * н +
БЕЛ, г/л	-	-	72±0,54	68,6±1,15	70,7±0,6	73,8±2,37
АЛЬБ, г/л	-	-	40,7±0,28	39,3±0,99	40,5±0,28	41,4±1,5
СРБ, мг/л	-	-	3,31±0,81	-	3,56±0,78	-
АСТ/ АЛТ	1,43±0,06	1,21±0,07 *	1,11±0,05 *	1,14±0,08 *	1,16±0,06 *	1,14±0,15
ГГТ/АСТ	1±0,04	0,93±0,07	1,53±0,07 *н	1,44±0,10 *н	1,47±0,13 *н	1,36±0,29

Примечания – 1. * - статистически значимые отличия ГС; 2. н – от НПЗЖВП; 3. + - статистически значимые различия от группы серопозитивных больных; 4. х - между группами больных до и после антигельминтного лечения.

Полученные результаты показывают необходимость пристального внимания к значениям и динамике специфических для описторхозной инвазии показателей (ЩФ, ГГТ. ГГТ/АСТ и ХОЛ) при оценке состояния пациента до лечения и контроле за процессом реабилитации.

Анализ результатов исследований указывает на связь иммунологических реакций и функции печени при описторхозной инвазии [45, 229, 288]. Заслуживает внимание факт реагирования только характерных для описторхоза показателей функции печени при отсутствии антител к антигенам описторхов в сыворотке крови [31].

Таким образом, в процессе разработки нового подхода к оценке особенностей регуляции метаболических процессов в организме человека в ходе формирования отношений «хозяин-паразит» с целью определения направлений оптимальных терапевтических подходов больных паразитарными моно- и микст-инвазиями

исследованы биохимические показатели функционирования гепатобилиарной системы и иммунологические параметры.

Исследования характера реагирования функциональных проб печени при различном иммунном ответе необходимо продолжить.

Показано, что даже если при индивидуальных обследованиях на основании, установленных для биохимических анализов крови нормативов, не всегда удается выявить отклонения показателей. Сопоставление полученных при их обследовании данных с результатами обследования больных НПЗЖВП выявляет специфические отклонения ряда биохимических показателей.

Проведенное исследование функций печени показало, что длительные взаимоотношения хозяина и паразита при хроническом описторхозе модифицируют метаболизм больного и возможность компенсировать сочетанные заболевания, способствуют формированию патологической системы взаимосвязей метаболических процессов с нарушенной реактивностью. Очевидно, сочетанные инфекционные и паразитарные заболевания не только имеют определенные особенности клинической симптоматики и формирования патологического процесса, но и требуют адекватных лечебных мероприятий и индивидуального подхода в лечении.

В процессе развития инвазионной болезни от острой к хронической стадии в гепатобилиарной системе происходят поэтапные структурные и функциональные нарушения.

В острой и хронической фазах описторхоза степень изменений указанных показателей различна. В острой фазе активность некоторых ферментов в 6–8 раз превышает значения, характерные для группы сравнения. В хронической фазе средние значения «печеночных проб» изменяются не так резко (при индивидуальных обследованиях больных биохимические анализы часто представляются нормальными), однако они достоверно выше средних значений в группе сравнения [30]. Возможно, при хроническом описторхозе активность ферментов подвергается противоположно направленным воздействиям воспалительных, дистрофических, склеротических процессов в печени [206].

Поскольку при хроническом описторхозе средние значения всех исследованных показателей достоверно выше, чем в группе сравнения, можно предполагать, что хроническая инвазия приводит к нарушениям желчеотделения (судя по активности щелочной фосфатазы, ГГТ, уровню билирубина и холестерина), повреждению гепатоцитов (по активности АЛТ и АСТ), поражению поджелудочной железы (по активности амилазы). Повышение уровня глюкозы может быть обусловлено как снижением функции поджелудочной железы, так и дистрофическими процессами в гепатоцитах (Рисунок 23).

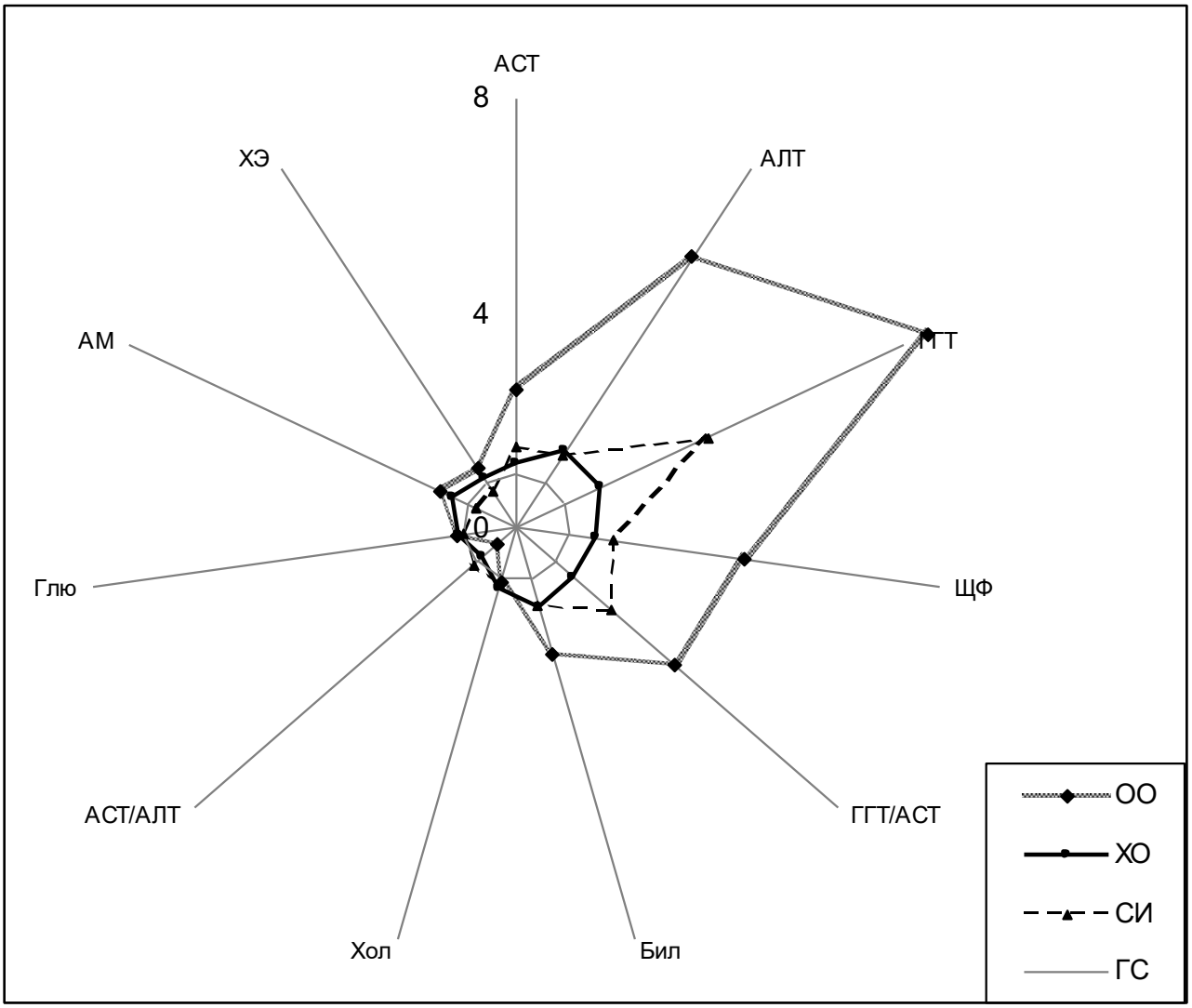


Рисунок 23 – Характеристика биохимических исследуемых показателей в группах больных острым и хроническим описторхозом (ОО и ХО), суперинвазионным описторхозом (СИ) относительно показателей группы сравнения – ее параметры приняты за 1

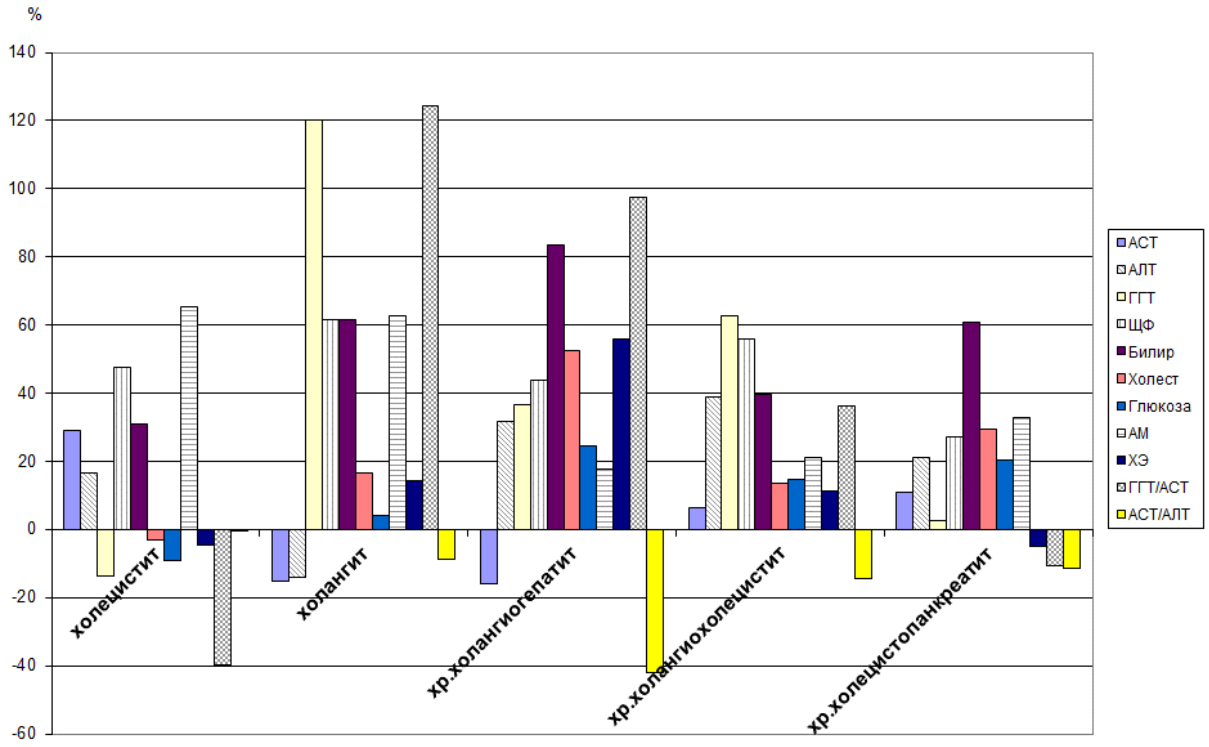


Рисунок 24 – Изменения биохимических показателей при различных клинических формах хронического описторхоза (в процентах от значений, характеризующих группу сравнения)

Для каждой клинической формы характерен свой профиль изменений. Между подгруппами больных с разными клиническими формами хронического описторхоза средние значения «печеночных проб» также достоверно различаются [30] (Рисунок 24).

Резидуальный период характеризуется различной скоростью компенсации отклонений в зависимости от того, в какой стадии заболевания проводилась антигельминтная терапия.

Мы исследовали биохимические показатели на пяти этапах лечения (Рисунок 25):

первый этап (I) – при первом обращении больного до лечения (результат учитывался после подтверждения диагноза);

второй (II) – после курса патогенетической терапии;

третий (III) – через 1-3 суток после приема антигельминтного препарата (Празиквантел в три приема с интервалами в 4 часа, доза 60 мг/кг, в условиях

стационара), затем в раннем (через 1-3 месяца) (IV) и позднем (более чем через 6 месяцев) (V) резидуальном периоде.

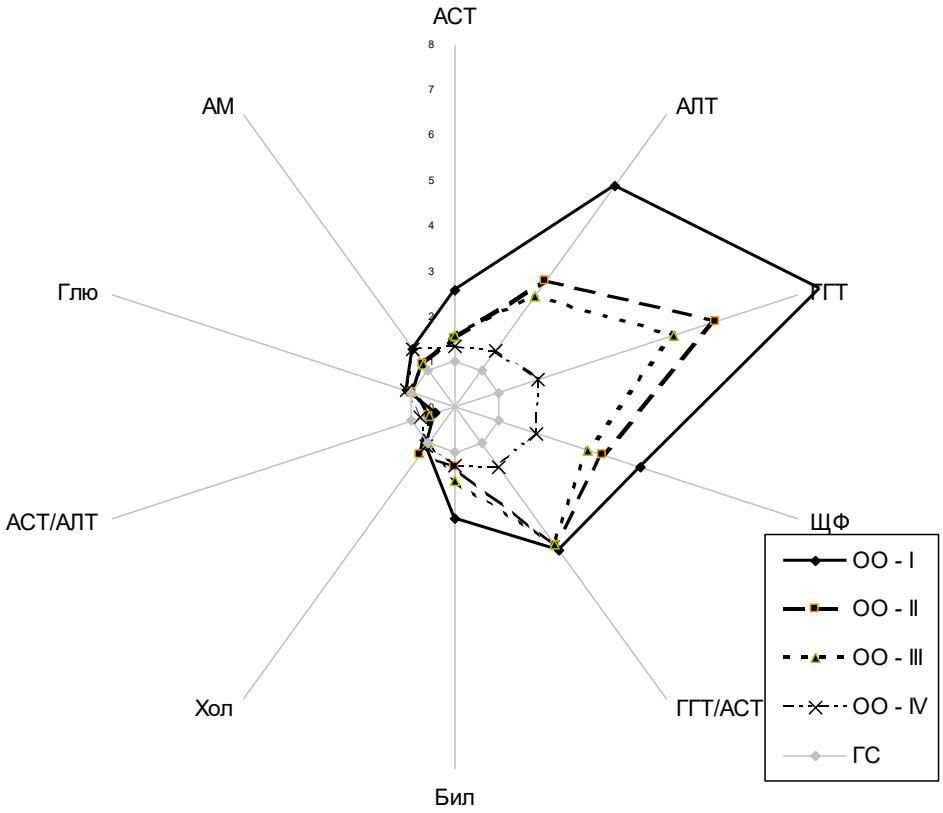


Рисунок 25 – Динамика биохимических показателей в процессе лечения острого описторхоза (средние значения биохимических показателей в группах обследованных больных указаны относительно средних значений группы сравнения, параметры, которой приняты за 1)

Полученные результаты свидетельствуют, что при проведении лечения в острой стадии (Рисунок 25) желчевыделительная функция печени может восстанавливаться несколько медленнее, чем целостность мембран гепатоцитов, нарушенная воспалительным процессом. В раннем резидуальном периоде активность печеночных ферментов у обследованных больных еще достоверно отличалась от показателей группы сравнения.

При проведении лечения в хронической стадии описторхоза (Рисунок 26) патогенетическая терапия уменьшает острый воспалительный процесс в печени, но не приводит к полной компенсации холестаза. После этиотропного лечения проявления синдрома цитолиза снижаются, однако отклонения, характеризующие

желчевыделительную функцию печени, сохраняются и в позднем резидуальном периоде.

Таким образом, проведение антигельминтной терапии оказывает положительный эффект на значения «печеночных проб» в разные сроки после лечения острого и хронического описторхоза, в зависимости от скорости компенсации структурных повреждений. В целом показатели, характеризующие цитолиз гепатоцитов, нормализуются быстрее, чем те, которые отражают состояние желчевыделительной системы, однако в течение года полного восстановления нарушенных функций печени и поджелудочной железы, по-видимому, не происходит.

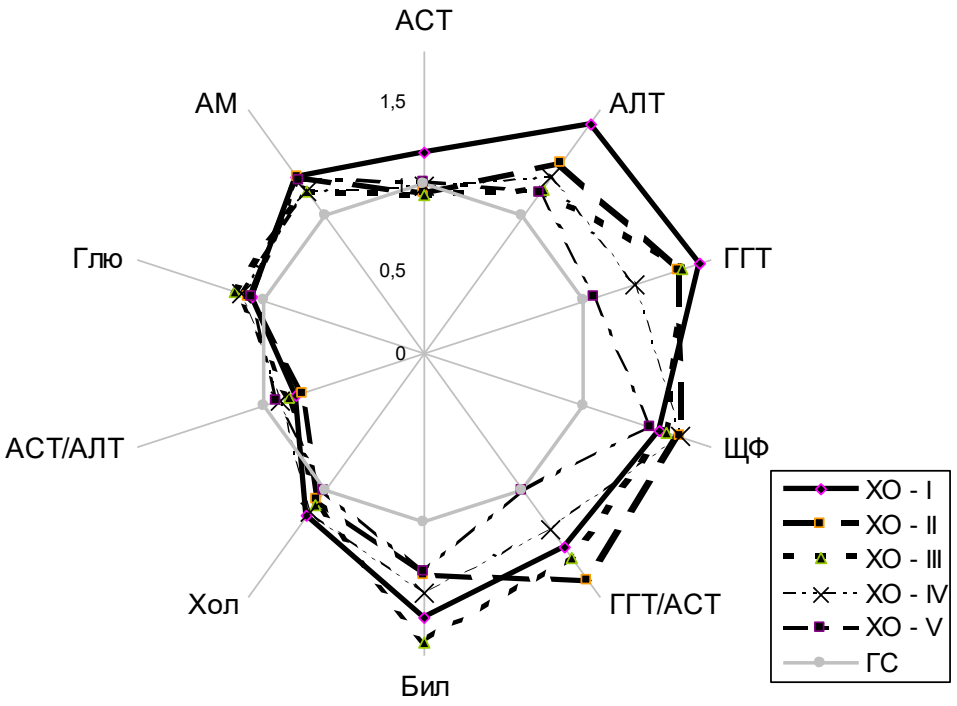


Рисунок 26 – Динамика биохимических показателей в процессе лечения хронического описторхоза (средние значения биохимических показателей в группах обследованных больных указаны относительно средних значений группы сравнения, параметры, которой приняты за 1)

В острую фазу описторхоза (Таблица 17) выявлены самые высокие показатели активности АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, гипербилирубинемия, повышенный уровень глюкозы, амилазы. Для хронической фазы характерен высокий уровень ЩФ в сравнении с контролем, билирубина, холестерина, глюкозы, холинэстераза.

Анализ результатов свидетельствует о полиморфных изменениях функции печени в острую и хроническую фазы инвазии.

Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о наличии взаимосвязи показателей функциональных проб печени и некоторых особенностях этих связей при хроническом описторхозе и хроническими заболеваниями желчевыводящих путей непаразитарной этиологии.

Так, в хроническую фазу инвазии отмечается положительная корреляционная связь активности ферментов ГГТ и ЩФ ($r=0,98$ $p<0,05$). Тогда как при непаразитарных поражениям желчевыводящих путей- связь активности АСТ, показателя холестерина ($r=0,63$ $p<0,05$).

Как свидетельствуют данные литературы [39] выявленная корреляция активности ГГТ и ЩФ – свидетельство холестаза и регургитации желчи, связи цитолиза и холестаза при хроническом описторхозе.

При хроническом описторхозе выявленные корреляционные связи уровня глюкозы с активностью амилазы ($r=0,19$, $p<0,05$), активности холинэстеразы с концентрацией холестерина ($r=0,36$, $p<0,01$), билирубина ($r=0,52$, $p<0,001$), активности амилазы ($r=0,64$, $p<0,05$) свидетельствует об участии иммунопатологических повреждений, влияющих на рост активности холинэстеразы и амилазы. При этом повреждения внешнесекреторной функции поджелудочной железы восстанавливается длительное время после усиленной антигельминтной терапии.

Существенную роль иммунопатологических повреждений гепатоцитов при описторхозе демонстрирует тот факт, что при эффективном антигельминтном лечении проявления цитолиза купируются ранее, нежели холестаза.

Таблица 17 – Биохимический анализ крови у больных описторхозом и непаразитарными заболеваниями желчевыводящих путей (M±m, n – число обследованных в группе)

Показатель	Группа сравнения	Непаразитарные заболевания желчевыводящих путей	Острый описторхоз	Хронический описторхоз	Суперинвазия
Количество, n	91	20	29	13	28
АСТ, Ед/л	19,05±0,5	20,0±1,9	49,0±6,8 * х	18,9±1,7о	25,5±1,8 * о
АЛТ, Ед/л	15,0±0,7	16,6±1,8	90,6±12,7 * х	20,2±3,4о	28,0±3,3 * о
АСТ/АЛТ	1,43±0,06	1,44±0,15	0,66±0,06 * х	1,12±0,22 о	1,21±0,16
ГГТ, Ед/л	18,5±0,8	19,1±5,4	156±27,8* х	14,4±3,7о	58,2±12,3 * о
ГГТ/АСТ	1±0,04	1,15±0,4	3,92±0,59 * х	0,82±0,35о	2,32±0,44 * о
ЩФ, Ед/л	107±3,8	179,6±20,5 *	458,5±47,1* х	156,2±14,3 * о	219,4±26,2 * о
ОБ мкмоль/л	8,78±0,45	14,5±2,2*	21,5±5,3*	11,9±1,4*	14,0±1,5 *
ХОЛ, ммоль/л	4,34±0,1	4,97±0,49	4,67±0,18	5,89±0,38* о	4,7±0,25
ГЛ, ммоль/л	4,62±0,08	5,6±0,26*	5,18±0,19*	5,84±0,22* о	5,2±0,25 *
АМ, Ед/л	95,3±8,1	123,8±12,4	148,6±20,9*	109,5±14,8	107,2±11,0
ХЭ, мккат/л	47,2±1,7	60,1±3,7*	61±19,8	76,4±8,8*	48±5,5

Примечания – 1. * – статистически значимые различия по Т-критерию Стьюдента от группы сравнения; 2. х – от пациентов с непаразитарной этиологией; 3. о – от группы больных с острой фазой описторхоза

5.2. Биохимический состав желчи у больных описторхозом

Сложные патоморфологические изменения в органе локализации паразита – продуктивное воспаление [188], дистрофия и некроз, регенерация эпителия, формирование аденоматозных образований, склероз [27], стриктур [188], хронический пролиферативный холангит, фиброз [39, 552] – результат механического, токсического, антигенного воздействия гельминтов и продуктов их жизнедеятельности. Как результат этих полиморфных изменений развивается симптоматика холестатического синдрома [424], желчной гипертензии [188], дискинезий, дестабилизации желчи [260].

Данные литературы [39, 188, 445, 379] свидетельствуют, что при патологии печени [489] в острой фазе, так и хронической фазе проявляются «литогенные» нарушения биохимических свойств желчи (увеличение концентрации билирубина, холестерина и снижение уровня желчных кислот).

В нашем исследовании оценка биохимического состава желчи проведена в сопоставлении с «печеночными пробами» сыворотке крови. Специфичность изменений для поражения гепатобилиарной системы оценивали путем сравнения с данными обследования больных непаразитарными заболеваниями желчевыводящих путей.

Исследовали биохимический состав второй и третьей («пузырной» и «печеночной») порций желчи, полученной при дуоденальном зондировании больных с непаразитарными заболеваниями желчевыводящих путей (1 группа), больных с острой фазой (2 группа) и с хронической фазой (3 группа) (Таблица 18).

При анализе биохимии III порции, отмечено, что при НПЗЖВП увеличена концентрация холестерина в сравнении с контролем (64±26,7 мг/100 мл против 20,1±4,8) (Таблица 18). При хроническом описторхозе в третьей порции желчи зафиксировано снижение концентрации билирубина.

Во второй порции желчи при НПЗЖВП отмечено повышение концентрации билирубина и холестерина при незначительном снижении концентрации желчных

кислот (1241±78,8 мг/100 мл по сравнению с 1400,4±95,5 в контроле, p>0,05). При описторхозной инвазии как в острой, так и в хронической фазе заболевания обнаруживалось достоверное повышение уровня холестерина и снижение концентрации желчных кислот по сравнению с контрольными значениями.

При сравнении с показателями у больных с НПЗЖВП показано, что при ОО концентрация холестерина и желчных кислот достоверно ниже. При ХО существенно меньше концентрация билирубина (по сравнению с 1 и 2 группами). Концентрация желчных кислот при описторхозе (остром и хроническом) существенно снижается как по сравнению с контролем, так и с 1 группой больных: 906,2±83,6 мг/100 мл при остром, 991,2±117,9 при хроническом описторхозе по сравнению с 1241,2±78,8 в 1 группе и 1400,4±95,5 в контроле.

Таблица 18 – Состав желчи при описторхозной инвазии и непаразитарными заболеваниями желчевыводящих путей (M±m, n – число обследованных в группе)

Показатель	Контрольная группа	Непаразитарные заболевания желчевыводящих путей	Острый описторхоз	Хронический описторхоз
Количество, n	50	50	30	20
Вторая, «пузырная» порция желчи				
ОБ, мкмоль/л	646,1±42,3	856,6±85,7 *	771,9±107,6	503,3±63,7 х о
ХОЛ мг/100 мл	42,5±12,5	303,4±39,3 *	181,8±43,0 * х	197,1±42,9 *
Желчные кислоты мг/100 мл	1400,4±95,5	1241,2±78,8	906,2±83,6 * х	991,2±117,9*
Третья, «печеночная» порция желчи				
ОБ, мкмоль/л	340,5±26,8	282,1±61,6	254,5±48,7	155,3±24,4 *
ХОЛ мг/100 мл	20,1±4,8	64,0±26,7	33,3±8,6	34,2±10,7
Желчные кислоты мг/100 мл	382,5±42,5	498,6±57,5	358,0±45,4	422,7±62,8
Примечания –1. * – статистические различия по Т-критерию Стьюдента от группы сравнения; 2. х – от группы больных с непаразитарными заболеваниями желчевыводящих путей; 3. о – от группы больных острым описторхозом;				

Наши исследования подтвердили, что при описторхозе снижение концентрации желчных кислот в желчном пузыре, повышение концентрации холестерина создает благоприятные условия для камнеобразования, так как страдает функция желчных кислот препятствовать осаждению холестерина [329]. Самая низкая концентрация желчных кислот в пузырной желчи наблюдается в острую фазу описторхоза – вследствие иммунопатогенетического и токсического воздействия паразита на печень в сочетании с внутрипеченочным холестазом. В хронической фазе заболевания наряду с этими факторами формируется склероз желчных протоков [386]. Характерной особенностью инвазионной болезни по сравнению с непаразитарными заболеваниями является меньший уровень холестерина в пузырной желчи, обусловленный нарушением концентрационной функции желчного пузыря [455].

Таким образом, в острую фазу инвазии иммунологические, токсические воздействия, дискинетические и воспалительные процессы в желчных протоках и пузыре [531] вызывали повреждение гепатоцитов, повышение активности «печеночных» ферментов и уровня билирубина в крови. Острые поражения паренхимы печени обуславливают снижение синтеза желчных кислот [329]. В желчи при остром описторхозе выявляется резкое снижение концентрации желчных кислот в «пузырной» порции, имеется значительное снижение в «печеночной», что свидетельствует о нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот. На этом этапе инвазии отмечено повышение уровня холестерина и билирубина в желчи.

При описторхозе в хронической стадии отмечено снижение билирубина, повышение холестерина, снижения уровня желчных кислот.

Особенностями состава желчи при непаразитарных заболеваниях желчевыводящих путей являются самый высокий уровень билирубина, холестерина наряду с более высоким уровнем желчных кислот в отличии от показателей при описторхозе-в пузырной желчи, более высокий, чем при описторхозе уровень билирубина, холестерина, желчных кислот -в «печеночной»

порции, что может служить в качестве дифференциальных диагностических маркеров.

Проведенный корреляционный анализ состава желчи при хроническом описторхозе и непаразитарными заболеваниями желчевыводящих путей выявил сходные связи: уровень холестерина и желчных кислот (r=0,94 и r=0,9 во второй порции и r=0,92 и r=0,89 в третьей порции). Эти связи положительные, обусловлены взаимосвязанностью процессов синтеза и выделения в желчь холестерина и желчных кислот. Отмечено, что при заболеваниях желчевыводящей системы непаразитарной этиологии в отличии от хронического описторхоза уровень билирубина II порции коррелирует с уровнем холестерина (r=0,86 p<0,05) и желчных кислот (r=0,68 p<0,05).

Корреляционный анализ показателей биохимического состава желчи и крови выявлен у больных хроническим описторхозом: выявлены положительные связи концентрации билирубина (r=0,68) и холестерина (r=0,65) во внутрипеченочной желчи с индексом ГГТ/АСТ, отражающим интенсивность холестатических процессов.

Оценка связи показателей биохимического состава желчи и сыворотки крови позволяет определить особенности проявления инвазионной болезни, обусловленные, по-видимому, влиянием иммунных реакций на нарушения синтетической функции печени и особенности концентрационной функции желчного пузыря при описторхозе.

5.3. Биохимические показатели крови при сочетании хронического приобретенного токсоплазмоза и лямблиоза

Следующий этап наших исследований включал оценку системы взаимосвязанных биохимических показателей функции печени при лямблиозе, ХПТ, микст-инвазии в сопоставлении с непаразитарными заболеваниями желчевыводящих путей, выявление влияния возраста на динамику исследуемых показателей при данных протозоозах [32].

Диагноз токсоплазмоза выставлен на основании выявления антител классов IgG, IgM, IgA методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Диагноз лямблиоза подтверждался обнаружением цист лямблий в кале либо выявлением антигена лямблий при иммунохроматографическом анализе кала.

Результаты проведенных исследований приведены в таблицах 19 и 20.

При сопоставлении биохимических показателей больных лямблиозом до и после специфического лечения с показателями в ГС и у больных НПЗЖВП, выявлены отличия (Таблица 18).

Активность аминотрансфераз при лямблиозе статистически выше, чем в ГС и при НПЗЖВП, не изменяется и после лечения. При этом активность АЛТ у больных лямблиозом взрослых выше, чем у детей, после специфического лечения активность АЛТ у взрослых остается повышенной. У детей в ранний резидуальный период отмечено достоверное превышение уровня в ГС (Таблица 19).

При НПЗЖВП коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ) ниже, чем в ГС. При лямблиозной инвазии этот показатель в выше, чем в ГС, после лечение снижается до контрольного уровня. У взрослых пациентов указанный показатель достоверно ниже, чем в контроле (как и у больных НПЗЖВП), он нормализуется после этиотропной терапии. У детей до и после лечения отношение АСТ/АЛТ достоверно превышает значения взрослых (как больных лямблиозом, так и практически здоровых – ГС). Это, возможно, связано с нормальной возрастной динамикой указанного показателя.

Изменение аминотрансфераз свидетельствует о проявлениях синдрома цитолиза у больных лямблиозом.

Активность ГГТ в среднем у больных лямблиозом достоверно не отличается от контрольной и повышается после терапии, однако рассмотрение возрастных особенностей позволяет выявить специфическую динамику (Таблица 19). У взрослых больных лямблиозом показатель ГГТ достоверно превышает в ГС, нормализуется после лечения. У больных лямблиозом до 18 лет активность ГГТ ниже, чем у взрослых и не нормализуется после лечения. Активность ГГТ в группе детей имеет тенденцию к повышению с возрастом. Возможно, активность ГГТ

указывает на большую выраженность нарушений этих процессов при лямблиозе у взрослых пациентов, нежели у детей. С этим совпадают изменения коэффициента ГГТ/АСТ. У детей этот показатель не изменяется в процессе лечения. У взрослых с лямблиозом он достоверно не отличался от контроля.

Показатель холестаза (ЩФ) превышает уровень у здоровых взрослых и детей до и после лечения лямблиоза. Уровень билирубина при лямблиозе повышен, не изменяется после лечения. У взрослых значение этого показателя достоверно выше, чем у детей.

Уровень холестерина в среднем у больных лямблиозом не отличается от здоровых. Однако у детей концентрация холестерина существенно ниже, чем у взрослых, стабильна в процессе лечения. У взрослых больных лямблиозом уровень холестерина достоверно повышен, не снижается после терапии.

Отмечено изменения уровня глюкозы после специфического лечения, у взрослых этот показатель превышает уровень у здоровых. У детей изменения этого показателя не регистрировалось. Повышение уровня глюкозы у взрослых, возможно, обусловлено дополнительным влиянием продуктов распада лямблий на печень. Увеличение активности амилазы не отмечалось.

Наши исследования показали, что наиболее выраженные изменения функций печени выявляются при исследовании активности ГГТ и показателя глюкозы сыворотки крови.

Таблица 19 – Биохимические показатели у больных лямблиозом в динамике терапии (M±m)

Группа / Показатель	ГС	НПЗЖВП	Лямблиоз до лечения	После лечения лямблиоза
Количество, n	90	57	106	24
АСТ, ЕД/л	19,05±0,5	24,4±1,87*	28,1±1,07*	30,99±4,24 *
АЛТ, ЕД/л	15,0±0,72	24,6±3,01*	19,2±1,41*	27,8±5,89 *
АСТ/АЛТ	1,43±0,06	1,21±0,07*	1,8±0,07*	1,39±0,12 л
ГГТ, ЕД/л	18,45±0,82	22,1±3,3	16,6±1,7	19,3±1,71 л
ГГТ/АСТ	1±0,04	0,93±0,07	0,61±0,04* н	0,74±0,08 * л
ЩФ, ЕД/л	107±3,8	138,5±7,1*	334,8±18,5 * н	161,6±18,6 *

Продолжение Таблицы 19

Группа / Показатель	ГС	НПЗЖВП	Лямблиоз до лечения	После лечения лямблиоза
ОБ, мкмоль/л	8,78±0,45	14,9±0,89*	13,7±0,57*	15,6±1,91 *
ХОЛ, ммоль/л	4,34±0,1	4,72±0,14*	4,51±0,11	5,06±0,1 *
ГЛ, ммоль/л	4,62±0,08	4,77±0,11	4,66±0,08	4,91±0,12*
АМ, ЕД/л	95,3±8,1	104,1±6	100,8±3,5	85,4±7,5
Примечания – 1. * - статистически значимые различия с показателями здоровых до лечения; н – НПЗЖКТ; 2. л – значимые различия от показателей больных лямблиозом до лечения				

Результаты лабораторного обследования функциональных проб печени у больных с хроническим приобретенным токсоплазмозом представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Биохимические показатели у больных лямблиозом разного возраста в динамике после лечения (M±m)

Группа / Показатель	Лямблиоз до лечения Взрослые	Лямблиоз до лечения Дети (0–17 лет)	После лечения лямблиоза Взрослые	После лечения лямблиоза Дети (0–17 лет)
Количество, n	52	66	24	17
АСТ, ЕД/л	28,99±2,57*	30,9±1,25*	30,99±4,24*	33,1±1,80*
АЛТ, ЕД/л	31,99±4,25*	15,8±0,78 в	27,8±5,89*	18,6±1,54*
АСТ/АЛТ	1,2±0,07 *	2,1±0,08* в	1,39±0,12	1,91±0,13*
ГГТ, ЕД/л	44,6±9,77*	12,5±0,52* в	19,3±1,71 л	13,9±1,26*
ГГТ/АСТ	1,17±0,13	0,45±0,03* в	0,74±0,08* л	0,46±0,07*
ЩФ, ЕД/л	145,6±7,7*	463,3±16,0 * в	161,6±18,6 *	504,9±33,0*
ОБ, мкмоль/л	16,3±0,96*	12,4±0,68* в	15,6±1,91*	13,8±1,22*
ХОЛ, ммоль/л	4,89±0,17*	4,36±0,12 в	5,06±0,1*	4,46±0,23в
ГЛ, ммоль/л	4,69±0,10	4,62±0,11	4,91±0,12*	4,45±0,11в
АМ, ЕД/л	100,3±4,5	95,5±4,9	85,4±7,53	88,6±9,01
Примечания – 1. * - статистически значимые различия с показателями здоровых после лечения; 2. в –от группы взрослых больных лямблиозом после лечения; 3. л – группы больных лямблиозом взрослых до лечения достоверны				

Анализ сведений литературы свидетельствуют об отсутствии клинико-лабораторных проявлений хронического гепатита и цитолиза. Однако в

экспериментах на лабораторных животных при сочетании токсоплазмоза и шистосомоза отмечено изменение функций печени, которое по мнению авторов, обусловлено синергическим эффектом дисфункции гепатоцитов.

В наших исследованиях средние показатели активности ферментов АСТ, АЛТ, ГГТ и содержание билирубина, холестерина и глюкозы у больных достоверно выше, чем у здоровых.

Повышение активности аминотрансфераз при ХПТ сохраняется и после специфической терапии. Сравнение средних показателей активности АСТ выявило более низкие значения при ХПТ (Таблица 21), чем при лямблиозе (Таблица 20).

Оценка активности аминотрансфераз в динамике в наших исследованиях показало возможность развития цитолиза у больных ХПТ, хотя и менее выраженного, чем при непаразитарных поражениях ЖКТ и лямблиозе.

Активность ГГТ в целом группе больных ХПТ существенно выше, чем у здоровых, снижается до нормы (Таблица 21). У больных ХПТ детей активность ГГТ ниже, чем у взрослых с ХПТ и контроле (Таблица 22). Таким образом, изменения активности ГГТ как индикаторного показателя нарушений желчеотделения подтверждает характерность нарушений этих процессов при ХПТ у взрослых пациентов по сравнению с детьми. Наибольшую активность демонстрирует ЩФ (показатель холестаза), превышая уровень в контроле у взрослых и детей до и после лечения ХПТ. Уровни билирубина и холестерина при ХПТ повышены, как и при НПЗЖКТ, существенно повышаются после лечения только у взрослых пациентов. Увеличение уровня глюкозы отмечено только у взрослых, у детей он сохраняется в норме. У взрослых до и после лечения ХПТ регистрируется выше ГС. Возможно, это обусловлено с воздействием продуктов распада паразитов на печень.

Изменения показателя амилазы у обследованных не отмечено.

Проведенные исследования доказывают возможность развития нарушений функций гепатобилиарной системы при хроническом приобретенном токсоплазмозе. Так, на явления холестаза указывают повышение активности ЩФ наряду с гипербилирубинемией [48]. На возможные морфологические и

функциональные нарушения гепатоцитов указывают повышение активности АЛТ и уровня билирубина [188, 124, 421].

Выявленные нарушения функций гепатобилиарной системы диктуют необходимость включать в комплекс лабораторного обследования больных токсоплазмозом исследования функциональных проб печени в комплекс патогенетического лечения – препараты, нормализующие функцию печени и улучшающие функцию желчевыделения.

Таблица 21 – Показатели функциональных проб печени при ХПТ до и после терапии (M±m)

Группа / Показатель	ГС	НПЗЖВП n=57	Токсоплазмоз до лечения	После лечения токсоплазмоза
Количество, n	90	57	49	30
АСТ, ЕД/л	19,05±0,5	24,4±1,87*	23,5±1,44*	25,0±1,42*
АЛТ, ЕД/л	15,0±0,72	24,6±3,01*	23,5±2,29*	22,6±1,93*
АСТ/АЛТ	1,43±0,06	1,21±0,07*	1,3±0,13	1,30±0,12
ГГТ, ЕД/л	18,45±0,82	22,1±3,3	31,6±5,75*	21,6±2,20
ГГТ/АСТ	1±0,04	0,93±0,07	1,25±0,16	0,89±0,08тп
ЩФ, ЕД/л	107±3,8	138,5±7,1*	151,4±11,4*	147,8±9,38 *
ОБ, мкмоль/л	8,78±0,45	14,9±0,89*	13,9±0,82*	17,7±1,68* тп
ХОЛ, ммоль/л	4,34±0,1	4,72±0,14*	4,68±0,13*	5,27±0,26* тп
ГЛ, ммоль/л	4,62±0,08	4,77±0,11	4,89±0,11*	5,21±,013*
АМ, ЕД/л	95,3±8,1	104,1±6	98,8±5,5	89,7±6,01
Примечания – 1. * - статистические значимые различия группы здоровых; 2. тп – статистические значимые различия группы больных ХПТ до лечения				

Проведенный математический анализ показал наличие связи между биохимическими показателями у больных ХПТ. Наличие достоверных корреляций между активностью «печеночных» ферментов (АЛТ и АСТ (r=0,86), АЛТ и ЩФ (r=0,67), АСТ и ЩФ (r=0,74), ЩФ и ГГТ (r=0,91), АСТ и АМ (r=0,66), активностью АЛТ, АСТ и уровнем билирубина (в обоих случаях r=0,7)) подтверждает негативное воздействие инфекции на функции гепатобилиарной системы. У больных ХПТ сохраняется характерная для ГС [461] положительная корреляция между активностью АЛТ и АСТ, обусловленная однонаправленным изменением их активности при цитолизе гепатоцитов [504].

Таблица 22 – Показатели функциональных проб печени при ХПТ у взрослых и детей до лечения (M±m)

Группа / Показатель	Токсоплазмоз Взрослые	Токсоплазмоз Дети (0-17 лет)
Количество, n	49	5
АСТ, ЕД/л	23,5±1,44*	27,5±4,6
АЛТ, ЕД/л	23,5±2,29*	17,3±2,3
АСТ/АЛТ	1,3±0,13	1,76±0,41
ГГТ, ЕД/л	31,6±5,75*	11,3±1,4* в
ГГТ/АСТ	1,25±0,16	0,45±0,07* в
ЩФ, ЕД/л	151,4±11,4*	532,6±85,0 * в
ОБ, мкмоль/л	13,9±0,82*	13,7±2,3*
ХОЛ, ммоль/л	4,68±0,13*	3,78±0,3
ГЛ, ммоль/л	4,89±0,11*	4,24±0,3в
АМ, ЕД/л	98,8±5,5	89,2±11,9
Примечания: 1. * - различия группы сравнения статистические значимы; 2. в – различия с группы взрослых больных ХПТ статистически значимы		

Остальные выявленные связи обусловлены, по-видимому, патогенетическими механизмами инфекции. Наличие достоверных корреляций между активностью «печеночных» ферментов подтверждает негативное воздействие инфекции на функции гепатобилиарной системы. Положительные корреляции между активностью АЛТ, АСТ и ЩФ обусловлены холестатическими нарушениями, которые отражаются в увеличении активности ЩФ [124, 421]. Сочетание механизмов эндотоксемии и желчной гипертензии вызывает повреждения гепатоцитов, повышение проницаемости их мембран и увеличение активности АЛТ и АСТ [232]. Положительная корреляция между активностью ЩФ и ГГТ обусловлена высокой чувствительностью обоих ферментов к повышению давления в желчных протоках [124, 421, 506]. Видимо, дискинетические нарушения обусловливают также и положительную связь показателей функций печени (АСТ) и поджелудочной железы (АМ).

С целью выявления особенностей биохимических показателей при микст-патологии исследованы функциональные пробы печени при сочетании ХПТ и лямблиоза – инвазий, часто встречающихся в Тюменской области.

Обследование группы пациентов с микст-патологией «ХПТ + лямблиоз» позволило обнаружить достоверные отличия от ГС по всем исследованным показателям кроме активности АМ и индекса ГГТ/АСТ (Таблица 23). Для микст-инфекции характерно минимальное среди исследованных групп значение коэффициента де Ритиса и максимальный уровень глюкозы. Эти изменения, по-видимому, обусловлены сочетанным воздействием токсоплазмозной и лямблиозной инвазий. В величину индекса ГГТ/АСТ в группе с микст-инфекцией основной вклад вносит, по-видимому, токсоплазмоз, а в активность ЩФ – лямблиоз.

Сопоставление биохимических показателей во всех исследованных группах выявляет ряд изменений, сходных при повреждениях функций печени любой этиологии: повышение активности аминотрансфераз, снижение коэффициента де Ритиса, повышение активности ЩФ, уровней билирубина и холестерина.

Таблица 23 – Биохимические показатели у больных ХПТ, лямблиозом и микст-патологией (ХПТ, лямблиоз) (M±m)

Группа / Показатель	ГС	НЗЖВП	ХТП	Лямблиоз	ХПТ+ Лямблиоз
Количество, n	90	57	49	52	10
АСТ, ЕД/л	19,05±0,5	24,4±1,87 *	23,5±1,44 *	28,1±1,07*тп	27,6±3,47*
АЛТ, ЕД/л	15,0±0,72	24,6±3,01 *	23,5±2,29 *	19,2±1,41*	34,2±7,63*
АСТ/АЛТ	1,43±0,06	1,21±0,07 *	1,3±0,13	1,8±0,07*тп	0,93±0,08* тп л
ГГТ, ЕД/л	18,45±0,82	22,1±3,3	31,6±5,75 *	16,6±1,7тп	39,9±9,14*
ГГТ/АСТ	1±0,04	0,93±0,07	1,25±0,16	0,61±0,04* н тп	1,47±0,24нл
ЩФ, ЕД/л	107±3,8	138,5±7,1 *	151,4±11,4*	334,8±18,5 * н тп	195,8±18,8 * тп н
ОБ, мкмоль/л	8,37±0,45	14,9±0,89 *	13,9±0,82 *	13,7±0,57*	12,4±1,48*
ХОЛ, ммоль/л	4,34±0,1	4,72±0,14 *	4,68±0,13 *	4,91±0,12*	5,09±0,29*

Продолжение Таблицы 23

Группа / Показатель	ГС	НЗЖВП	ХТП	Лямблиоз	ХПТ+ Лямблиоз
ГЛ, ммоль/л	4,62±0,08	4,77±0,11	4,89±0,11 *	4,66±0,08	5,46±0,19* тп н л
АМ, ЕД/л	95,3±8,1	104,1±6	98,8±5,5	100,8±3,5	102,0±15,99
Примечания – 1. * - различия с группой сравнения статистически значимы; н – различия с группой НПЗЖВП статистически значимы; 2. л – – различия с группой больных лямблиозом статистически значимы; 3. тп – – различия с группой больных ХТП статистически значимы					

Тем не менее, даже общие для всех больных проявления нарушений желчеотделения имеют существенно большую выраженность при лямблиозной инвазии. Специфическими для протозоозов являются повышение активности ГГТ и изменение индекса ГГТ/АСТ. При микст-инфекции он достоверно превышает значения, характерные для лямблиоза и НПЗЖВП, вероятно, это связано с эффектом токсоплазмоза на соотношение активности ГГТ и АСТ. Повышение уровня глюкозы при токсоплазмозе и микст-инфекции позволяет предполагать существенное влияние именно этой инвазии на данный интегральный показатель углеводного обмена.

При монопротозоозах биохимические показатели (активность АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, уровня билирубина, холестерина и глюкозы) регистрируются в пределах нормальных показателей, но превышают уровень здоровых. То есть, хотя при индивидуальных обследованиях на основании биохимических анализов крови не всегда удается выявить нарушения функций печени, изменения деятельности гепатобилиарной системы у таких больных имеют место. Полученные данные свидетельствуют, что длительное «сосуществование» с паразитом может представлять собой существенную нагрузку на метаболические процессы в организме, снижая его резервные возможности для адекватной реакции на неблагоприятные внешние воздействия.

Сопоставление полученных при обследовании больных протозоозами данных с результатами обследования больных НПЗЖВП выявили специфические отклонения ряда биохимических показателей (в частности, активности ГГТ,

концентрации глюкозы), а также различия в спектре изменений, выявляемых при лямблиозе, токсоплазмозе и микст-инфекции. Сочетанные паразитарные заболевания имеют определенные особенности клинической симптоматики и формирования патологического процесса. Это определяет необходимость комплексного подхода к проведению диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

5.4. Корреляционные связи показателей иммунореактивности и функциональных проб печени

У больных хроническим описторхозом отмечена взаимосвязь между иммунологическими параметрами и комплексом биохимических показателей – общий и прямой билирубин, ЩФ, ГГТ, АЛТ, АСТ (коэффициент корреляции Спирмена, корреляция считалась достоверной при числовых значениях t-критерия Стьюдента $\geq 2{,}8$).

Активность АЛТ положительно коррелирует с концентрацией ИЛ-4 ($r=0{,}35$). Интерлейкин-4 (ИЛ-4) продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами, относящимися к субпопуляции Т-хелперов второго типа (Th2). Кроме того, ограниченная способность к выработке ИЛ-4 была обнаружена у тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга. Основная функция ИЛ-4 – это контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т. е. антительного ответа. ИЛ-4 может активировать и Т-лимфоциты. В то же время ИЛ-4 проявляет и ингибирующее влияние в отношении естественных киллеров и моноцитов/макрофагов, снижает экспрессию рецептора FcR всех трех типов (G, A, M), угнетая тем самым антителозависимую цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз. ИЛ-4 также блокирует продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ТНФα моноцитами и макрофагами, повышая одновременно продукцию G-CSF (гранулоцитстимулирующий фактор) и M-CSF (моноцитстимулирующий фактор) этими клетками. ИЛ-4 блокирует продукцию супероксидных радикалов

простагландина Е2 (PGE2), но стимулирует продукцию тромбоцит-активирующего фактора. Повышение ИЛ-4 в сыворотке крови сопровождает системный Th2 ответ особенно при системной аллергической реакции. Активность АЛТ в крови является чувствительным индикатором повреждения клеток печени – нарушения проницаемости мембран гепатоцитов и их цитолиза. Это обусловлено прямым контактом гепатоцитов с интерстициальным и внутрисосудистым пространством, а также высокой проницаемостью печеночных капилляров, в связи с чем при патологии гепатоцитов освобождающиеся внутриклеточные ферменты быстро попадают в кровь. Активность АЛТ считают наиболее важным тестом для распознавания острых и хронических заболеваний печени. Описторхозная инвазия характеризуется экспансией Th2 клона клеток [130] и поэтому повышение концентрации основного цитокина Th2 – ИЛ-4 – представляется закономерным. Возможно, при более интенсивной инвазии происходит усиленное повреждение гепатоцитов, которое проявляется повышением активности АЛТ в крови.

Выявлена положительная корреляция между активностью ГГТ и активностью микробицидных ферментов нейтрофилов в спонтанном тесте с нитросиним тетразолием (r=0,29), а также между активностью ГГТ и концентрацией иммуноглобулина А (r=0,38) и абсолютным количеством CD3+ лимфоцитов (r=0,29).

ГГТ – это микросомальный фермент, который является наиболее чувствительным маркером холестаза. С другой стороны, воспаление желчных протоков в иммунологических тестах проявляется повышением спонтанного НСТ-теста. При хроническом описторхозе наличие дискинезии способствует инфицированию желчи желчных протоков. Это приводит к активизации неспецифической резистентности, о чем говорит повышение спонтанного НСТ-теста. Усиливаются и проявления специфический защиты – активируется гуморальный иммунитет.

У обследованных больных повышение активности ГГТ положительно коррелирует с увеличением концентрации иммуноглобулина А в сыворотке крови. Основной функцией сывороточного IgA является обеспечение местного иммуните-

та, защита дыхательных, мочеполовых путей и желудочно-кишечного тракта от инфекций. Увеличение концентрации иммуноглобулина А, повышение активности микробицидных ферментов в спонтанном НСТ-тесте может свидетельствует о развитии инфекционного процесса в гепатобилиарной системе.

Лимфоциты с маркером CD3+ — это Т-лимфоциты. Изменение количества этих клеток коррелирует с активностью фермента ГГТ. Это говорит о том, что клеточное звено иммунной системы также реагирует на инокуляцию микроорганизмов в желчевыводящие пути и желчные протоки печени, а также в протоки поджелудочной железы. Таким образом, все три звена иммунной системы, неспецифическая резистентность, гуморальное и клеточное звенья специфического иммунного ответа изменяются однонаправленно с наиболее чувствительным маркером холестаза – ГГТ.

Гипербилирубинемия является проявлением синдромов цитолиза и холестаза. Со стороны иммунологических показателей гипербилирубинемия при хронической стадии описторхозной инвазии коррелирует с уровнем иммуноглобулина Е (r=0,4) и уровнем стимулированного теста с нитросиним тетразолием (r=0,29). Стимулированный НСТ-тест позволяет оценить функциональный резерв кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов. Иммуноглобулин Е принимает участие в защитном противогельминтном иммунитете, что обусловлено существованием перекрестного связывания между иммуноглобулином Е и антигеном гельминтов. Иммуноглобулин Е проникает через мембрану слизистой на тучные клетки, вызывая их дегрануляцию. Медиаторы воспаления повышают проницаемость капилляров и слизистой, в результате чего иммуноглобулины G и лейкоциты выходят из кровотока. К гельминтам, покрытым иммуноглобулинами G, присоединяются эозинофилы, которые выбрасывают содержимое своих гранул, и, таким образом, воздействуют на возбудителя.

Выявлена связь между концентрацией IgE и билирубина (r=0,46), которую можно интерпретировать как связь сенсибилизации и аллергизации организма и тяжести патологического процесса описторхоза. В основе этой взаимосвязи лежат

сложные патоморфологические поражения желчевыводящих путей (холестаз) и цитолиз гепатоцитов, уменьшение фиксированных макрофагов (клеток Купфера) и их фагоцитарной активности.

ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОГО ОТДЕЛА КИШЕЧНИКА ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАРАЗИТОЗАХ

6.1. Характеристика биоценоза при описторхозе

Формирование патологического процесса при описторхозе обусловлено рядом факторов. К числу ведущих относят и развитие дисбактериозов. Многолетние исследования дисбиоза кишечника в клинике ТНИИКИП свидетельствуют о том, что при паразитарной инвазии у пациентов практически в 100% случаев возникает нарушение микробиоценоза кишечника [386].

Проведены микробиологические исследования содержимого кишечника 453 больных с диагнозом: Описторхоз, хроническая фаза. Средний возраст обследованных был 33 года.

В соответствии с отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ91500.11.004-20036) были выявлены нарушения микробиоценоза у больных трех степеней тяжести.

Так, нарушения I степени диагностированы в 23,1% наблюдений, II степени – 10% и III степени в 26,9% случаев. Анализ клинических данных показал, что дисбиоз III степени в 65% случаев диагностировали у больных с длительностью инвазии более 10 лет и частыми повторными заражениями.

Выявлено снижение содержаний лактобактерий до10^5 и ниже КОЕ/г у 84,69% больных, снижение содержания бифидобактерий до 10^8 и ниже у 61,5% обследованных. В 19,2% случаев отмечено снижение содержания нормальных эшерихий и энтерококков. Выделялись лактозонегативные (10^5 - 10^8КОЕ/г) и гемолитические (10^5 - 10^6КОЕ/г) кишечные палочки в 15,4% и 11,5% наблюдений соответственно. Выявлялась флора: бактерии семейства Enterobacteriaceae в количестве 10^7 КОЕ/г (у 34,6% больных). Из них бактерии рода Klebsiella идентифицированы в 23,1% случаев, Enterobacter и Citrobacter -11,5%. Золотистый стафилококк выявлен у 15,4% больных описторхозом, в 2,8 % наблюдений – грибы рода Candida до 10^7КОЕ/г.

Нарушение микробиоценоза кишечника у больных хроническим описторхозом имеют сложную природу [39, 37, 38, 66, 426, 40, 223, 46, 51. 193]. Большую роль играет наличие нормальной микрофлоры: бифидо- и лактобактерий, которые обладают высокой антагонистической активностью в отношении патогенных бактерий и участвуют в формировании иммунитета [13, 14, 227, 1947, 450, 192, 46, 51, 193].

Кишечная палочка секретирует витамины группы В, К, РР, В, участвует в метаболизме холестерина, билирубина, холина, желчных жирных кислот, влияет на всасывание Fe и Ca [448].

6.2. Характеристика микробиоценоза при токсоплазмозе

Токсоплазмоз по данным FAO/WHO входит в ТОР-10 глобального рейтинга «пищевых» паразитозов. В Тюменской области среди паразитозов токсоплазмоз занимает 6 место. Заболеваемость в Тюменской области за 2017–2022 годы в среднем составила1,83 на 100 тыс. населения и превышает в 6,5 раз показатель в Российской Федерации.

Исследованиями эпидемиологии токсоплазмоза [101, 148, 149] установлена пораженность токсоплазмами от 3,2 до 44% (по результатам РСК) различных видов сельскохозяйственных и домашних животных (крупный рогатый скот, северные олени, овцы, лошади, собаки, кошки) [386].

По данным литературы [387], серологические обследования больных с подозрением на токсоплазмоз в клинике института в 80–90 гг. (заболевания глаз, некоторые формы психоневрологической и акушерской патологии) выявили серопревалентность в 30,3±1,3% случаев среди практически здорового населения в 16,8±0,66%. Эти исследования свидетельствуют об актуальности проблемы токсоплазмоза для Тюменской области. В данном исследовании мы остановились на изучении микробиоты кишечника при этом протозоозе. «Входными воротами» этой инвазии является тонкий отдел кишечника, откуда токсоплазмы через лимфу и кровь попадают в различные органы и ткани. Первый симптомокомплекс в

развитии патологического процесса - дискинезия толстого отдела кишечника как следствие воздействия метаболитов паразитов [34, 2, 559, 138, 139].

Дисфункция кишечника под влиянием механического повреждения кишки и продуктов жизнедеятельности возбудителя вызывает застой кишечного содержимого, что приводит к синдрому избыточного бактериального роста, воспалительным процессам слизистой.

Анализ кишечной микрофлоры проведен у 425 больных токсоплазмозом, средний возраст которых составил 29 лет. Отмечалось существенное снижение лактобактерий до 10^5 КОЕ /г и ниже у 82,6% случаев и бифидобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже в 60,97%.

Значительное снижение содержания нормальных эшерихий до 10^6–10^4 КОЕ/г выявлено в 43,5% наблюдений. Лактозонегативные кишечные палочки идентифицированы у больных в 17,4% случаев в количестве 10^7 КОЕ /г. Гемолитическая кишечная палочка не обнаружена.

В структуре выделенной условно-патогенной микрофлоры преобладали бактерии семейства Enterobacteriaceae в количестве 10^7 КОЕ/г у 34,6% больных. Бактерии рода Klebsiella идентифицированы у 26,1% случаев, Enterobacter и Citrobacter -8,7%. Золотистый стафилококк обнаружен в количестве 10^3 КОЕ/г у21,7% больных токсоплазмозом, грибы рода Candida в 4,4% случаев в количестве до 10^3КОЕ/г.

6.3. Характеристика микробиоценоза при лямблиозе

Лямблиоз в Тюменской области занимает 3 ранговое место после энтеробиоза и описторхоза (данные 2022 года). Среднемноголетняя заболеваемость населения ниже, чем по Российской Федерации (33,2 против 18,9 на 100 тыс.). Среднемноголетний показатель среди детей составил 58,9 на 100 тыс. населения, в Российской федерации – 121,6 на 100 тыс. населения.

Лямблии паразитируют в верхних отделах тонкой кишки. Системное воздействие простейших на организм человека сводится к токсическому влиянию

продуктами жизнедеятельности, механическим микроповреждениям слизистой, отнятию жизненно важных веществ из организма человека, влиянию на микрофлору кишечника. В результате формируется функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, проявления аллергии [556, 353, 225, 228, 429].

При обследовании 290 больных с лямблиозом (возраст от 3 до 60 лет, средний – 14,8 лет) выявлен дефицит нормофлоры – бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков и кишечной палочки. Снижение нормальной флоры приводит к появлению условно-патогенной микрофлоры – энтеробактер, клебсиеллы, золотистого стафилококка, а также грибов рода Candida.

Уменьшение количества лактобактерий снижает роль этих бактерий в антимикробном и вирулицидном механизме [62]. Уменьшение количества бифидобактерий как первичного механизма иммунных реакций желудочно-кишечного тракта приводит к росту условно-патогенной микрофлоры.

Поражение желудочно-кишечного тракта у больных лямблиозом по данным литературы составляет от 70–88,5% [2, 99]. При лямблиозе страдает микрофлора толстого отдела кишечника [74].

Участие нормальной микрофлоры кишечника в жизнедеятельности организма и влияние дисбаланса на тяжесть инфекционных и соматических заболеваний доказана многими исследованиями [415, 281, 194, 605, 503, 491].

6.4. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae – сочленов микропаразитоценоза при описторхозной инвазии

С целью выявления наличия факторов вирулентности и патогенности, наиболее часто выявляемых при снижении нормальной микрофлоры кишечника при описторхозной инвазии Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae, проведено полногеномное исследование штаммов микроорганизмов, выделенных из фекалий больных хроническим описторхозом.

Эти исследования, несомненно, значимы для изучения глубинных механизмов патогенеза и совершенствования лечебной тактики.

По данным авторов K. pneumonia относят к одним из опасных оппортунистических патогенов [415, 605, 509, 491].

Полногеномное секвенирование - один из методов дифференциации подтипов E. coli и K. pneumoniae для наблюдения происхождения и развития, выявления антибиотикорезистентности [487, 514, 524]. Определение подтипов и свойств условно-патогенных микроорганизмов актуально для оценки риска прогрессирование инвазионной болезни после устранения инвазии.

Полученные из фекалий микроорганизмы изучены с использованием масс-спектрометрии. Использование показателя подобия бактериальных культур для характеристики K. pneumoniae (от 2.143 до 2,309) и E. coli (от 2,257 до 2,351) показал высокий уровень видовой идентификации штаммов и отсутствие посторонних бактериальных культур.

Данные полногеномного секвенирования штаммов E. Coli при описторхозной инвазии представлены в таблице 24.

Как видно из таблицы, у изученных штаммов E. Coli кластеров генов O- и H-серогрупп выявлены относящиеся к диареегенным – энтеротоксигенным (ETEC), энтеропатогенным (EPEC) и энтероинвазивным (EIEC), кластеры генов O-серогрупп внекишечных патогенных E. Coli (ExPEC), которые могут вызывать воспаление мочевыводящих путей, бактериемий.

Важно отметить, что 9 из 13 штаммов E. Coli отнесены к группам ETEC-O6, O8, O25; EPEC – O18, EIEC – O144; ExPEC-O1, O2 (Таблица 25). При этом в 38,5% штаммов от больных описторхозом по O-антигену представляют собой патотип ETEC.

Кроме того, при полногеномном секвенировании при хроническом описторхозе установлено 25 комплексов генов вирулентности: адгезинов- pic, sfaS, iha, lpfA; инвазинов – mchF, iroN, ireA; токсинов – astA, cnf1, vat, sat, senB, eilA, sigA; бактериоцинов -mchB, mchC, mcmA, cba, cma, selB. В 80% случаев обнаружен ген крови increased serum survival (iss) – ген повышенной выживаемости в

сыворотке крови, который причастен к птичьему колибактериозу и ген Glutamate decarboxulase (gad) – фермент, катализирующий процесс декарбоксилирования в микробной клетке. Ген enteroaggregative immunoglobulin repeat protein (air) считается причиной диарейных заболеваний. Выявленный ген Salmonella HilA homolog (eilA), являющийся главным регулятором «острова патогенности», установлен в 3-х штаммах E. Coli. Среди штаммов E. Coli от пациентов с описторхозом в 39,3% случаях зарегистрированы комплексы генов вирулентности. Полученные результаты выявили, что описторхозная инвазия влияет на колонизацию организма человека штаммами E. Coli, носителями факторов патогенности и вирулентности, что обусловлено воздействием продуктов жизнедеятельности описторхов и расстройством иммунореактивности.

Таблица 24 – Сиквенс серотипы штаммов E. coli, выделенных из кишечного содержимого пациентов с хроническим описторхозом и воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Типы E. coli	Описторхоз	Воспалительные заболевания ЖКТ
ETEC	O6:H1, O6:H5, O6:H31, O8:H30, O25:H4	O6:H16, O15:H1, O25:H1
EPEC	O18:H5	--
EIEC	O144:H45	--
ExPEC	O1:H7, O2:H6	O1: H7, O2:H7, O2:H6
Прочие	O12:H20; O73:H31, O75:H5, O30:H5	O?: H7, O?:H10

Результаты полногеномного секвенирования Klebsiella pneumoniae представлены в таблице 25.

Полногеномное секвенирование Klebsiella pneumoniae показало, что из числа 13 культур, от пациентов с описторхозом 8- относятся к одному серотипу O1 (v1, v2), что составило 53,8%. На серотип O5 пришлось 23,1% штаммов. Выявлены единичные серотипы O2 и O3. По данным литературы серотипы O1, O2 и O3 выявляются в 80% случаев инфекции, вызванных Klebsiella pneumoniae [572, 281].

Таблица 25 – Сиквенс серотипы штаммов K. pneumoniae по О-антигену и капсульному (К) антигену.

№	Обозначение штамма	Баркод	К-антиген	О-антиген
1	K.pneumoniae 1464	41	KL35	O5
2	K.pneumoniae 1484	42	KL14	O3b
3	K.pneumoniae 307	43	KL16	O5
4	K.pneumoniae 1654	44	KL27	O2v2
5	K.pneumoniae 3582	45	KL1	O1v2
6	K.pneumoniae 947	47	KL13	O1v1
7	K.pneumoniae 3662	48	KL122	O1v2
8	K.pneumoniae 3318	58	KL3	O2v2
9	K.pneumoniae 123	59	KL2	O1v2
10	K.pneumoniae 66	60	KL47	O1v1
11	K.pneumoniae 81	61	KL139	O1v1
12	K.pneumoniae 115	62	KL125	O5
13	K.pneumoniae 82	63	KL1	O1v2

По капсульному антигену отмечается разнообразие штаммов. При этом четверть из них относятся к серотипам К1 и К2 (Таблица 25). В клинической практике выделяют гипервирулентные серотипы К1 и К2, обладающие гипермукоидным фенотипом, способные продуцировать избыточное количество слизи и вызывающие особо тяжелые формы клебсиеллезной инфекции [632, 613]

Таблица 26 – Маркеры антибиотикорезистентности штаммов Klebsiella pneumoniae

Гены	Антибиотики	%
oqsA	Chloramphenicol, benzylconium chloride, cetylpyridinium chloride, nalidixic acid, ciprofloxacin,trimethoprim	100%
oqsB	Chloramphenicol, benzylconium chloride, cetylpyridinium chloride, nalidixic acid, ciprofloxacin,trimethoprim	100%
fosA	Fosfomycin	100%
blaSHV-70	Amoxicillin, ampicillin, aztreonam, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin	15,4%

Продолжение Таблицы 26

Гены	Антибиотики	%
blaSHV-110; 142; 145; 179; 190;194; 199	Unknown beta-lactam	100%
blaSHV-11	Amoxicillin, ampicillin, cephalotin, piperacillin, ticarcillin	15,4%
blaSHV-13	Amoxicillin, ampicillin, aztreonam, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin, ticarcillin	15,4%
blaSHV-78;81	Amoxicillin, ampicillin, cephalotin, piperacillin, ticarcillin	15,4%
blaSHV - 26	Amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid, ampicillin, ampicillin + clavulanic acid, piperacillin, piperacillin + tazobactam ticarcillin, ticarcillin + clavulanic acid	15,4%
blaSHV-98	Amoxicillin, ampicillin, aztreonam, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin, ticarcillin	15,4%

В литературе описаны случаи инфекционной болезней, обусловленных распространением штаммов K. pneumoniae, принадлежащие к сиквенс-типам ST17, ST3181, ST1564. При этом, K. pneumoniae ST17 обладает комплексом бета-лактамаз, обеспечивающих резистентность к защищенным пенициллинам, цефалоспоринам III–IV поколений и монобактамам (blaSHV-11 и blaCTX-M-15) (Таблица 26). Штамм K. pneumoniae ST1564 обладает blaCTX-M, связанным с фенотипом ESBL [203].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о множественной лекарственной устойчивости изолятов K. pneumoniae, выделенных от амбулаторных пациентов. Появление полирезистентных патогенов в амбулаторных условиях представляет собой серьезную проблему формирования резервуара для БЛРС генов и других детерминант резистентности [269].

На фоне описторхозной инвазии в микробиоценозе толстой кишки выявлен дефицит нормофлоры и условно-патогенные бактерии, что свидетельствует о связи этих процессов.

Выявление «тяжелых» условно-патогенных микроорганизмов таких как К. pneumoniae, обладающих широким спектром антибактериальной резистентности является важным фактором тяжелого течения инвазии и возможного риска прогрессирования. Несомненно, что включение в комплекс обследования исследование на микрофлору кишечника, имеет практическое значение для полноценного комплексного патогенетического лечения с применением пробиотиков.

ГЛАВА 7. ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ

7.1. Показатели функциональных проб печени при хроническом описторхозе с генетической предрасположенности к сахарному диабету II типа

Генетические особенности метаболических процессов могут воздействовать как на развитие паразита, так и на тяжесть клинических проявлений болезни человека.

По данным литературы [33, 205, 243, 19, 604] важная роль возможного формирования принадлежит полиморфным локусам генов KCNJ11, PPARG2, TCF7L2, CDKAL1, CDKN2A/2B, HHEX, IGF2BP2, SLC30A8, которые принимают участие на всех этапах и механизмах углеводного обмена.

Участие гена KCNJ11 и его мутаций в восприимчивости к гипергликемии авторы [604, 311] рассматривают в нарушении функций АТФ-зависимого калиевого канала, снижении продуцирования инсулина, опасности сосудистых осложнений. Ген PPARG2 и его продукты участвуют в транскрипции генов, влияющих на чувствительность к инсулину, дифференцировке адипоцитов [43, 597], связаны с жировой тканью [19]. Мутации в этом гене способствуют резистентности к инсулину, дислипидемии, гипертензии, увеличению массы тела и расстройству метаболизма глюкозы [311]. Этот рецептор повышает экспрессию генов белка, транспортирующего жирные кислоты, ацетил-КоА синтетаза, фосфатидилинозитол-3-киназы, адипонектина, транспортера глюкозы, подавляет экспрессию гена лептина, ФНО-альфа, что сопровождается снижением инсулинорезистентности и улучшением секреции инсулина бета-клетками [43].

Ген TCF7L2 ответственен за развитие поджелудочной железы, миогенез и адипогенез [43], участвует в секреции проглюкагона, созревании бета-клеток поджелудочной железы из стволовых клеток.

Этот ген участвует в сложном цикле метаболизма глюкозы через влияние на секрецию инсулина, перехода проинсулина в инсулин, искажает гиперсекреторный ответ на стимуляцию глюкозы, связан с ожирением и маркерами воспаления [43, 33, 54, 122, 311].

Ген CDKAL1 как ингибитор активности циклинзависимой киназы CDK5 участвует в секретировании инсулина в кровоток, подавляет дифференциацию адипоцитов [233, 243, 493].

Ген CDKN2A/2B влияет на регуляцию, пролиферацию и дифференцирование β-клеток островков Лангерганса [33, 243].

Ген HHEX участвует в развитии поджелудочной железы и печени в эмбрионе, синтеза фермента, разлагающего инсулин, снижает секретную способность β-клеток [33, 243, 540, 271, 479, 604].

Ген IGF2BP2 влияет на функционирование и выживание β-клеток [33, 502].

Ген SLC30A8 и его полиморфизм rs13266634 связан с индексом массы тела и уровнем глюкозы в крови, влияет на образование и секрецию инсулин [33, 43, 604, 540, 18].

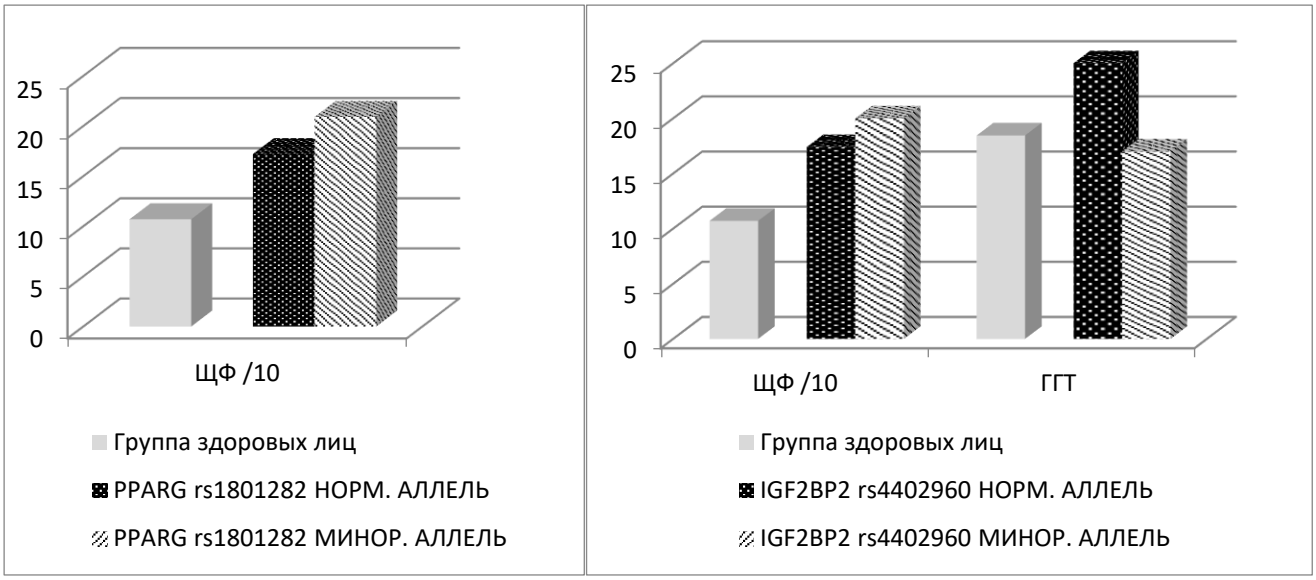
При сравнении функциональных проб печени у 94 больных хроническим описторхозом с отсутствием и наличием минорного аллеля каждого из исследуемых полиморфизмов установлены значимые различия.

Активность щелочной фосфатазы была достоверна выше в группе с наличием мутации, чем в группе без мутаций: PPARG2 rs1801282: 209 (IQR 164-230, n=9) против с 172 (IQR 135-206,5, n=31) Ед/л, U-тест p = 0,0341, TCF7L2 rs12255372: 214 (IQR 185-229, n=13) против с 164 (IQR 137-206, n=29) Ед/л, U-тест p =0,0115, IGF2BP2 rs4402960: 200 (IQR 160,75-230, n=28) против с 174 (IQR 159,5-211, n=31) Ед/л, U-тест p = 0,0366.

Показатель ЩФ у всех больных ХО превышает значения в контроле, а наличие полиморфизмов усугубляет данный эффект (Рисунок 27А, Рисунок 27Б).

У больных с наличием минорного аллеля rs4402960 гена IGF2BP2 в сравнении с отсутствием мутации зарегистрирована более низкая активность ГГТ,

не отличающаяся от показателей у здоровых: 17 (IQR 13–21, n=27) по сравнению с 25 (IQR 12-31, n=29) Ед/л, U-тест p = 0,01 (Рисунок 27).



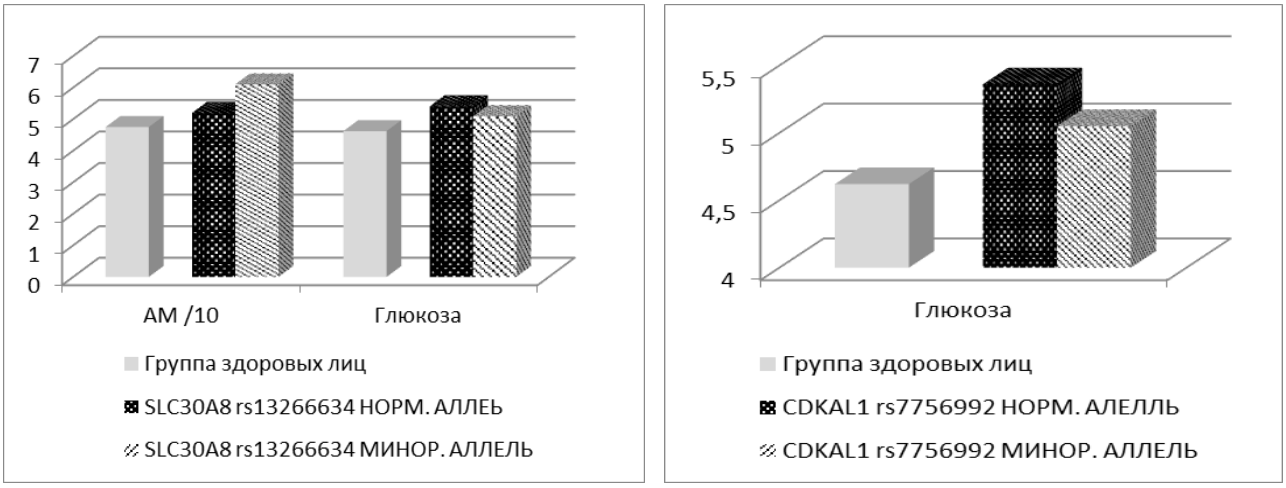
А Б

Рисунок 27 – Активность ЩФ (x*0,1) и ГГТ (Ед/л) в группах с наличием и отсутствием минорных аллелей полиморфизмов PPARG2 и IGF2BP2

У больных с минорным аллелем rs7903146 гена TCF7L2 зарегистрирована высокая активность нежели в группе без мутаций: 73 (IQR 65–87,5, n=11) против 51,5 (IQR 44,5–69,5, n=32) Ед/л, U-тест p = 0,0084. Аналогичное влияние на показатель установлено при наличии минорного аллеля rs13266634 гена SLC30A8: 61 (IQR 48–74, n=39) против 51,5 (IQR 41,25–61,25, n=24) Ед/л, U-тест p = 0,0205 (Рисунок 28). Противоположное влияние этого полиморфизма установлена на уровне глюкозы, показатель которой был ниже у пациентов с мутацией, чем без нее: 5,085 (IQR 4,66–5,57, n=38). Аналогичное влияние на уровне глюкозы выявлено при наличии минорного аллеля rs7756992 гена CDKAL1: 5,05 (IQR 4,725–5,765, n=35) против с 5,355 (IQR 4,99–5,88, n=28) ммоль/л, U-тест p = 0,0464 (Рисунок 28А, Рисунок 28Б).

У больных с минорным аллелем rs1111875 гена HHEXпри сопоставлению с больными без этой мутации регистрировался более высокий уровень общего билирубина: 10,57±0,48 (n=44) против 8,71±0,76 (n=10) мкмоль/л, T-Student Test p

= 0,00484 (T-Student Test Homoscedastic: критерий Шапиро-Уилка W(44) = 0,973, p =0,388, W(10) =0,863, p = 0,086; F-Test – Variance p=0,16).



А Б

Рисунок 28 – Активность АМ (Ед/л) и концентрация глюкозы (моль/л) в группах с наличием и отсутствием минорных аллелей полиморфизмов SLC30A8 и CDKAL1

Наличие или отсутствие минорных аллелей rs5219 гена KCNJ11 и rs10811661 гена CDKN2A/2B не влияет на активность функциональных проб печени.

Влияние генов и их мутаций PPARG2, TCF7L2,IGF2BP2 на активность ЩФ, ГГТ, уровень билирубина как показателей желчеотделения, вероятно, связано с участием этих генов в липидном обмене[43, 33, 311, 243, 597], в развитии ожирения, адипогенезе [243, 18, 493].

Наиболее высокая концентрация общего билирубина при наличии минорного аллеля rs1111875 гена HHEX обусловлено влиянием этого полиморфизма в функциональное состояние печени и поджелудочной железы [105]. Кроме этого, увеличение уровня альфа-амилазы в присутствии гена TCF7L2 обусловлено влиянием мутаций этих генов на созревание и функцию бета-клеток поджелудочной железы.

Проведенное исследование показало, что наличие мутаций в генах PPARG и TCF7L2, HHEX, IGF2BP2и SLC30A8, усиливает негативное влияние хронической описторхозной инвазии на состояние поджелудочной железы (АМ) и нарушение желчеотделения (ЩФ, уровень билирубина). При этом наличие редкого аллеля гена IGF2BP2 предотвращает повышение активности ГГТ – одного из специфических

биохимических проявлений хронического описторхоза, а наличие редкого аллеля генов CDKAL1 и SLC30A8 снижает степень повышения концентрации глюкозы.

Установлены полиморфные изменения функциональных проб печени при хроническом описторхозе у больных с наличием мутантных аллелей полиморфизмов, ассоциированных с развитием СД2. При этом имело место неблагоприятное влияние либо сохранение показателей как у здоровых. Это, возможно, обуславливает «протективный» эффект полиморфизма на течение патологического процесса при описторхозе. Анализ результатов позволяет вскрыть влияние полиморфизма на течение описторхоза, прогноз и лечебную тактику.

Через 7 дней после антигельминтного лечения у больных с отсутствием минорных аллелей полиморфизмов rs5219 гена KCNJ11, rs12255372 гена TCF7L2, rs4402960 гена IGF2BP2 выявлено повышение активности ЩФ:

- rs5219 гена KCNJ11 (АТФ-зависимый калиевый канал): группа без мутации до лечения (n=8)– 181,9±17,08 против с 189,4±17,49 Ед/л после лечения, парный критерий Стьюдента для связанных выборок p = 0,0449(Paired T-Student Test: критерий Шапиро-Уилка W(8) = 0,889, p =0,247, W(8) =0,820, p = 0,055; F-Test – Variance p=0,48);
- rs1801282 гена PPARG2 (фактор транскрипции гамма-рецептора): группа без мутации до лечения (n=15) – 172 (IQR 135–206,5) против с 183,5 (IQR 144,5–222,25) Ед/л после лечения, парный критерий Вилкоксона (Wilcoxon Signed Rank Test) p = 0,0357;
- rs7903146 гена TCF7L2 (фактор транскрипции 7): группа без мутации до лечения (n=18) – 181 (IQR 143,75–209,25) против 194 (IQR 157–226) Ед/л после лечения, парный критерий Вилкоксона (Wilcoxon Signed Rank Test) p = 0,0398;
- rs12255372 гена TCF7L2 (фактор транскрипции 7): группа без мутации до лечения (n=15) – 172 (IQR 137–206) против 190 (IQR 134–214,5) Ед/л после лечения, парный критерий Вилкоксона (Wilcoxon Signed Rank Test) p = 0,0335;
- rs4402960 гена IGF2BP2 (регулятор ростового фактора): группа без мутации до лечения (n=31) – 174 (IQR 159,5-211) против 193,5 (IQR 152-226) Ед/л после лечения, парный критерий Вилкоксона (Wilcoxon Signed Rank Test) p = 0,0178.

При наличии мутаций в генах PPARG2, TCF7L2, IGF2BP2 увеличивается показатель ЩФ до лечения, сохраняется повышенным после лечения. Не отмечено изменений показателя ЩФ и в первые 7 дней после антигельминтного лечения при мутации в гене KCNJ11.

Динамика аминотрансфераз у больных с наличием минорных аллелей полиморфизмов rs7756992 гена CDKAL1, rs10811661 гена CDKN2A/2B, rs1111875 гена HHEX, rs4402960 гена IGF2BP2, rs13266634 гена SLC30A8 в первые дни антигельминтного лечения представлены в таблице 27

Выявлены особенности реагирования трансаминаз на специфическое лечение при наличии минорных аллелей полиморфизмов. Так, при наличии rs12255372 гена TCF7L2 в группе с минорным аллелем (n=7) после лечения наблюдается повышение активности АЛТ: 19,5 (IQR 16,25–25,5) до терапии против 23 (IQR 10–31,5) Ед/л после лечения, парный критерий Вилкоксона (Wilcoxon Signed Rank Test) p = 0,0469.

Продукт гена TCF7L2 – транскрипционный фактор 7 – как компонент Wnt-зависимого сигнального пути влияет на состояние поджелудочной железы, адипогенез [321], развитие ожирения, воспаления, сосудистые осложнения при СД2 [266]. Это способствует цитолизу в печени после антигельминтного лечения при наличии аллеля rs1111875 гена HHEXсвязи с воздействием продуктов распада описторхов под влиянием антигельминтного препарата. Снижается концентрация общего билирубина 10,1 (IQR 83,35–13,2) до лечения против 8,9 (IQR 7,5–13,15) мкмоль/л после терапии, парный критерий Вилкоксона (Wilcoxon Signed Rank Test) p = 0,0126.

Таблица 27 – Динамика АСТ и АЛТ у пациентов в первые дни антигельминтного лечения и группах с различными полиморфизмами

Группа	Показатель	n	Медиана	IQR	p-знач.
rs7756992 гена CDKAL1 (циклин-зависимая киназа)					
Нормальный аллель					
До лечения	АЛТ, ЕД/л	26	19	14-26,25	0,0312*
После лечения	АЛТ, ЕД/л	28	17	10,5-27,25	

Продолжение Таблицы 27

Группа		Показатель	n	Медиана	IQR
Минорный аллель					
До лечения	АЛТ, ЕД/л	33	17	11-22	0,0086*
После лечения	АЛТ, ЕД/л	34	14,5	10-19,75	
rs10811661 гена CDKN2A/2B (ингибиторы циклин-зависимой киназы)					
Нормальный аллель					
До лечения	АСТ, ЕД/л	46	19,5	17-23,75	0,0003*
После лечения	АСТ, ЕД/л	47	18	15-21,5	
До лечения	АЛТ, ЕД/л	43	17	11,5-22	0,02*
После лечения	АЛТ, ЕД/л	45	16	10-23	
Минорный аллель					
До лечения	АСТ, ЕД/л	15	19	16,5-25	0,02*
После лечения	АСТ, ЕД/л	15	15	12-20	
До лечения	АЛТ, ЕД/л	15	20	14,5-26	0,01*
После лечения	АЛТ, ЕД/л	16	15	10,5-21,25	
rs1111875 гена HHEX (фактор транскрипции)					
Нормальный аллель					
До лечения	АСТ, ЕД/л	10	19,5	18-21	0,0099*
После лечения	АСТ, ЕД/л	10	16,5	14,25-18,75	
Минорный аллель					
До лечения	АСТ, ЕД/л	50	19	17-25	0,00008*
После лечения	АСТ, ЕД/л	50	18	14-21,5	
До лечения	АЛТ, ЕД/л	48	17	11,75-23,5	0,002*
После лечения	АЛТ, ЕД/л	48	15	9,5-22,5	
rs4402960 гена IGF2BP2 (регулятор ростового фактора)					
Нормальный аллель					
До лечения	АСТ, ЕД/л	32	21	17-25	0,0008*
После лечения	АСТ, ЕД/л	32	17,5	14,75-23	
До лечения	АЛТ, ЕД/л	30	19,5	11,25-25	0,023*
После лечения	АЛТ, ЕД/л	30	18	10-23	
Минорный аллель					
До лечения	АСТ, ЕД/л	23	19,13±0,59***		0,0040**
После лечения	АСТ, ЕД/л	23	16,83±0,85****		
До лечения	АЛТ, ЕД/л	26	17	14-20,75	0,02*
После лечения	АЛТ, ЕД/л	26	14,5	9,75-20	
rs13266634 гена SLC30A8 (транспортер ионов цинка)					
Нормальный аллель					
До лечения	АСТ, ЕД/л	24	21	17-25,25	0,0026*
После лечения	АСТ, ЕД/л	24	18	14,75-21,5	

Продолжение Таблицы 27

Группа	Показатель	n	Медиана	IQR	p-знач.
До лечения	АЛТ, ЕД/л	22	18	10,25-26,75	0,007
После лечения	АЛТ, ЕД/л	22	12	9-21,75	
Минорный аллель					
До лечения	АСТ, ЕД/л	37	19	17-24	0,007*
После лечения	АСТ, ЕД/л	37	16,5	14-20	
До лечения	АЛТ, ЕД/л	36	18	14-22	0,014*
После лечения	АЛТ, ЕД/л	36	16	11,5-22,5	
Примечания – 1. *парный критерий Вилкоксона (W); 2. ** парный критерий Стьюдента; 3. ***W (23) =0,929, p=0,105; 4. **** W (23) =0,962, p=0,512					

Можно предположить, что наличие мутации в локусе rs1111875 гена HHEX фактора транскрипции вызывает выраженное повышение уровня билирубина при хронической инвазии и раннее снижение показателя в первые дни после антигельминтной терапии за счет участия этого полиморфизма в функционировании печени и поджелудочной железы [540], связью его с индексом массы тела [271].

Проведенные исследования демонстрируют как мутантные аллели полиморфизмов, ассоциированные с развитием СД2, могут влиять на показатели печеночных проб при хроническом описторхозе до и после антигельминтной терапии.

7.2. Функциональные пробы печени при описторхозной инвазии и генетические полиморфизмы к нарушению липидного обмена

Склонность к наследственным формам нарушений липидного обмена обеспечивают гены аполипопротеинов E, B, C (APOE, APOB, APOC3), АТФ-связывающего кассетного транспортера A1 (ABCA1), липопротеиновой липазы (LPL), сериновой протеазы (PCSK9), параоксаназы 1 (PON1).

Результаты проб при отсутствии и наличии минорных аллелей полиморфизмов представлены в таблице 28.

При анализе полиморфизмов гена APOE (аполипопротеин Е) в группе присутствия минорного аллеля rs7412 мутации обнаружена достоверно более высокая активность АСТ нежели в группе без него, что может свидетельствовать об усилении выраженности цитолиза гепатоцитов, характерного для описторхозной инвазии. Отличается также реакция исследуемых показателей на антигельминтную терапию. Только в группе без мутации в локусе rs7412 обнаруживаются снижение активности АСТ, АЛТ и концентрации билирубина, повышение активности ГГТ, а при наличии мутации значимые изменения биохимических показателей в ответ на лечение не выявлены. В группах как с наличием, так и с отсутствием мутации в локусе rs429358 активность АСТ после лечения снижается одинаково.

Таблица 28 – Биохимические показатели при хроническом описторхозе в различных группах с полиморфизмами, связанные склонностью к нарушению липидного обмена, в периоды до (д/л) и после (п/л) антигельминтной терапии (среднее ± стандартная ошибка среднего либо медиана (IQR), n – кол-во в группе)

Группа, полиморфизм, показатель		Без мутации генотип	С мутацией генотип	p-значимость
APOE rs7412 C>T		CC	TC и TT	
Количество, n		51	5	
АСТ, ЕД/л	до лечения	19 (16–22)	23,00±1,92	>0,05**
АСТ, ЕД/л	после лечения	16,71±0,74 17 (13,8–20)	22,00±2,37	0,019*
p-значимость		0,0001****	>0,05***	
АЛТ, ЕД/л	до лечения	17 (11,0–23,0)	23,00±3,33	>0,05 **
АЛТ, ЕД/л	после лечения	14 (9,0–21,0)	22,00±4,69	>0,05**
p-значимость		0,005****	>0,05***	
ГГТ, ЕД/л	до лечения	17 (12,75–27,0)	27,25±9,37	>0,05**
ГГТ, ЕД/л	после лечения	18 (10,75–26,0)	34,40±10,54	>0,05**
p-значимость		0,035****	>0,05***	
Билирубин, мкмоль/л	до лечения	10,05 (7,8–11,85)	9,94±0,51	>0,05**
Билирубин, мкмоль/л	после лечения	8,9 (7,5–11,55)	8,54±1,26	>0,05**
p-значимость		0,047****	>0,05***	

Продолжение Таблицы 28

Группа, полиморфизм, показатель		Без мутации генотип	С мутацией генотип	р-значимость
APOE rs429358 T>C		TT	TC и CC	
Количество, n		39	14	
АСТ, ЕД/л	до лечения	19,10±0,69	22,43±2,12	>0,05*
АСТ, ЕД/л	после лечения	16,87±0,87	18,29±1,29	>0,05*
р-значимость		0,0015***	0,002***	
APOC3rs2854116 C>T		CC	TC и TT	
Количество, n		5	33	
АСТ, ЕД/л	до лечения	22,00±1,22	20,12±0,95	>0,05*
АСТ, ЕД/л	после лечения	21,20±2,97	16,97±1,27	>0,05*
р-значимость		>0,05***	0,003***	
АЛТ, ЕД/л	до лечения	22,80±2,87	19 (14–24)	>0,05**
АЛТ, ЕД/л	после лечения	25,60±6,72	16 (10–20)	>0,05**
р-значимость		>0,05***	0,0004****	
APOC3rs2854117C>T		CC	TC и TT	
Количество, n		11	26	
АСТ, ЕД/л	до лечения	18,37±1,64	20 (19–25)	>0,05**
АСТ, ЕД/л	после лечения	15,45±0,92	18,56±1,14 18,5 (13,5–22)	0,04*
р-значимость		0,013***	0,002****	
АЛТ, ЕД/л	до лечения	16,27±2,15 15 (10–19,5)	21,04±1,28 21,5(16,3–25)	0,046**
АЛТ, ЕД/л	после лечения	13,09±1,39	19 (13,25–22)	>0,05
р-значимость		0,036***	0,045****	
ГГТ, ЕД/л	до лечения	13,5 (10,5–18)	23 (18–36)	0,003**
ГГТ, ЕД/л	после лечения	16 (11,5–25)	22 (16–31)	>0,05**
р-значимость		>0,05****	0,036****	
APOC3 rs5128 G>C		GG	GC и CC	
Количество, n		9	43	
АЛТ, ЕД/л	до лечения	18 (14–31)	17 (13–22,5)	>0,05**
АЛТ, ЕД/л	после лечения	21 (19,25–33,75)	13 (9–19,5)	0,04**
р-значимость		>0,05****	0,0002****	
ABCA1rs2230806G>A		GG	AG и AA	
Количество, n		34	18	
ЩФ, ЕД/л	до лечения	187,6±9,5	162,3±14,4	>0,05*
ЩФ, ЕД/л	после лечения	195,4±10,8	170,7±14,9	>0,05*
р-значимость		0,016***	>0,05***	
LPL rs328 C>G		CC	CG и GG	
Количество, n		27	26	
АЛТ, ЕД/л	до лечения	16 (10,5–20,5)	20 (14-25)	>0,05**

Продолжение Таблицы 28

Группа, полиморфизм, показатель		Без мутации генотип	С мутацией генотип	p-значимость
АЛТ, ЕД/л	после лечения	13,5 (9–17,5)	20 (12,3-23,8)	>0,05**
p-значимость		0,008****	>0,05****	
ЩФ, ЕД/л	до лечения	183,3±11,1	184,7±8,8	>0,05*
ЩФ, ЕД/л	после лечения	185,8±11,5	194,1±10,9	>0,05*
p-значимость		>0,05***	0,031***	
PCSK9rs11206510T>C		TT	TC и CC	
Количество, n		13	3	
ЩФ, ЕД/л	до лечения	199,0±6,1	135,7±13,3	0,001*
ЩФ, ЕД/л	после лечения	203,3±12,4	137,3±19,7	0,043*
p-значимость		>0,05***	>0,05***	
PON1 rs854560 A>T		AA	AT и TT	
Количество, n		19	32	
АСТ, ЕД/л	до лечения	21,00±1,20	18,40±0,65	0,04*
АСТ, ЕД/л	после лечения	18,50±1,00	15,78±0,83	0,04*
p-значимость		>0,05***	0,004***	
АЛТ, ЕД/л	до лечения	17 (14–22,5)	17,5 (10,3-23,5)	>0,05**
АЛТ, ЕД/л	после лечения	17,5 (10,8–23,8)	14 (9–20,8)	>0,05**
p-значимость		>0,05****	0,018****	
ЩФ, ЕД/л	до лечения	177,4±11,8	189,1±8,9	>0,05*
ЩФ, ЕД/л	после лечения	185,5±12,9	193,4±9,4	>0,05*
p-значимость		0,045***	>0,05***	
PON1 rs662 A>G		AA	AG и GG	
Количество, n		25	29	
АЛТ, ЕД/л	до лечения	18 (10-24)	17 (14-22)	>0,05**
АЛТ, ЕД/л	после лечения	13 (9–19)	16,5 (9,3-22,8)	>0,05**
p-значимость		0,01****	>0,05****	
ЩФ, ЕД/л	до лечения	188,3±10,0	181,4±10,1	>0,05*
ЩФ, ЕД/л	после лечения	192,7±11,5	188,3±10,8	>0,05*
p-значимость		>0,05***	0,04***	

Примечания – 1. * - Т-критерий Стьюдента (T-test); 2. ** - U-критерий Манна — Уитни; 3. *** - парный критерий Стьюдента (Paired T-test); 4. **** - парный критерий Уилкоксона (Wilcoxon Test)

В группах с полиморфизмами rs2854116, rs2854117 и rs5128 гена APOC3 (аполипопротеин С3) не выявлено разницы показателей ферментов метаболитов с наличием и отсутствием минорного аллеля в локусе rs2854116. При наличии мутации rs2854117 после лечения выявляется достоверное снижение активности

аминотрансфераз в отличие от группы с нормальным аллелем. При наличии мутантного аллеля rs2854117 выявлены достоверно большие значения активности АСТ, АЛТ и ГГТ, чем в группе без мутации, что может свидетельствовать о б***о***льшей выраженности нарушений целостности и желчеотделительной функции гепатоцитов. После антигельминтной терапии в обеих этих группах активность АЛТ и АСТ снижается, но только в группе с мутантным аллелем снижается также и активность ГГТ. Наличие мутантного аллеля в локусе rs5128 приводит к снижению активности АЛТ после лечения по сравнению с нормальным аллелем и отражается в реакции на антигельминтную терапию, в группе без мутации достоверного снижения АЛТ после лечения не выявлено.

Наличие мутантных аллелей в локусе rs2230806 гена ABCA1 (ABCA1 транспортер) или локусах rs268 и rs328 гена LPL (липопротеиновая липаза) не приводит к выявлению достоверных отличий по исследуемым биохимическим показателям от групп с нормальными аллелями, однако изменяет реакцию ЩФ и АЛТ на антигельминтную терапию. В группе с мутацией в локусе rs2230806 гена ABCA1 в сравнении с больными с нормальным аллелем не отмечено значимого увеличения уровня ЩФ. При наличии мутации в локусе rs328 гена LPL после терапии зарегистрировано увеличение показателя ЩФ, а при отсутствии мутации – уменьшение уровня АЛТ.

При полиморфизме rs11206510 гена PCSK9 (сериновая протеаза) у больных с наличием минорного аллеля по сравнению с отсутствием мутаций отмечена активность ЩФ, на уровне контрольной группы здоровых.

При полиморфизме rs854560 и rs662 гена PON1 (параоксоназа-1) у больных с наличием минорного аллеля rs854560 по сравнению с отсутствием мутации обнаружена достоверно более низкая активность АСТ. Отличается также реакция на терапию: при наличии мутации в локусе rs854560 в первые дни достоверно снижается активность АСТ и АЛТ, не обнаруживается достоверного повышения активности ЩФ в отличие от группы без мутации, то есть нормализация исследуемых показателей происходит быстрее. При наличии мутации в локусе rs662 отличается только реакция на лечение. В отличие от группы с нормальным

аллелем выявляется достоверное повышение активности ЩФ, но не выявляется снижение активности АЛТ.

При рассмотрении гена APOB (аполипопротеин B) по полиморфизму rs5742904 среди обследованных пациентов мутантные аллели не обнаружены, по полиморфизму rs754523, напротив, выявлены у всех пациентов, кроме одного. Это не дает сопоставить значения биохимических показателей в группах с наличием и отсутствием мутаций, но позволяет предположить, что эти мутации могут влиять на восприимчивость организма к заражению возбудителем описторхоза.

Полученные результаты показывают, что наличие мутаций в локусе rs7412 гена APOE замедляет процесс восстановления после лечения показателей цитолиза (аминотрансфераз), желчеотделения (ЩФ) и интегрального показателя – уровня билирубина.

При исследовании шистосомоза [547] было показано, что S. mansoni нарушает ожидаемую регуляцию липидов плазмы различными изоформами аполипопротеина E.

Мутация в локусе rs2854117 гена APOC3 приводит к более выраженному нарушению функций печени у больных ХО (более высокой активности АСТ, АЛТ и ГГТ). Мутация во втором локусе (rs2854117) ускоряет нормализацию активности АСТ и АЛТ после лечения. Для третьего локуса (rs5128) того же гена наличие минорного аллеля оказывает протективный эффект на активность АЛТ. Важно отметить, что все три исследованных полиморфизма ассоциированы с повышенным уровнем APOC3 и триглицеридов [482, 608].

Наличие мутантного аллеля в локусе rs2230806 гена ABCA1 препятствует повышению активности ЩФ, что свидетельствует о задержке желчеотделения после лечения. Возможно, это связано с носительством этого аллеля с низким уровнем триглицеридов и высоким уровнем холестерина ЛПВП [258, 483].

Сходный «протективный» эффект после терапии ХО оказывает мутация в гене сериновой протеазы, возможно, из-за ее связи со снижением уровней липопротеинов низкой плотности и общего холестерина в европейской популяции

[519]. В то же время при наличии мутации в локусе rs328 гена LPL процесс восстановления после лечения, по-видимому, замедляется.

Активность АСТ остается повышенной, а активность ЩФ достоверно растет, демонстрируя сохранение нарушений целостности гепатоцитов и их желчеотделительной функции, несмотря на ассоциацию этой мутации с благоприятными изменениями липидного состава: пониженным уровнем триглицеридов и повышенным уровнем ЛПВП [468].

Мутации гена параоксоназы-1 вызывают противонаправленные изменения исследуемых показателей, хотя обе ассоциированы с высоким уровнем атерогенных липопротеинов и низким уровнем холестерина ЛПВП [212, 249]. Наличие минорного аллеля rs854560 при ХО снижает активность АСТ и, вероятно, повреждение гепатоцитов и ускоряет нормализацию аминотрансфераз и ЩФ после лечения. При наличии мутации в локусе rs662 нормализации показателей в первые дни после лечения не происходит.

Таким образом, мутации некоторых локусов генов, ассоциированных с контролем жирового обмена, влияют на эффект проб печени на гельминтоз и антигельминтную терапию, усугубляя влияние гельминтоза или частично нивелируя его. При этом прямой связи с атерогенным либо антиатерогенным эффектом минорных аллелей не выявлено.

Анализ результатов выявил, что наличие мутаций в некоторых локусах APOC3 rs2854117, APOE rs7412 отягощают воздействие хронического описторхоза на функциональное состояние гепатоцитов, повышая активность АСТ, АЛТ, ГГТ.

Редкий аллель APOC3 rs5128 препятствует увеличению уровня АЛТ, PON1 rs854560 – АЛТ**,** а наличие редкого аллеля PCSK9rs11206510 предотвращает повышение активности ЩФ.

В подгруппах с мутациями по отдельным полиморфизмам выявлены отличия в изменении показателей после специфического лечения. Эти полиморфизмы, вероятно, регулируют метаболиты аполипопротеинов Е и С-III, ABCA1, липопротеиновой липазы и параоксаназы-1.

7.3. Иммунореактивность у пациентов с хронической описторхозной инвазией и генетическая предрасположенность к нарушениям углеводного и липидного обмена

В литературе высказано предположение о возможном влиянии генетических полиморфизмов на реакцию иммунной системы.

Проведено исследование влияния полиморфизмов, ассоциированных с нарушением углеводного и жирового обмена, на иммунореактивность.

Проявления гена SLC30A8 подавляется цитокинами IL-1β и IFN-γ [535]. Ген PPARG проявляет функцию антагониста ядерных транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию генов при ответе клетки на внешние воздействия, в том числе и иммунный ответ, что лежит в основе их противовоспалительной и потенциально противоатеросклеротической активности [579, 591, 65, 486]. Лиганды PPARG снижают экспрессию провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, уменьшают продукцию IL-2 и снижают воспаление в кишечнике путем перехода от Thl- к Th2-ответу. PPARG избирательно контролирует активность Th17-клеток, стимулирует трансформацию эффекторных Т-клеток в регуляторные, экспрессируется в В-лимфоцитах [597]. Аполипопротеин Е (APOE) влияет на воспалительную функцию фагоцитарных клеток. Экспрессия APOE снижает поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа М1, характеризуемого продукцией цитокинов IL-1β, IL-6, TNF-α, и повышает их поляризацию в сторону противовоспалительного фенотипа М2, характеризуемого продукцией цитокинов IL-4, IL-10. Аполипопротеины (в том числе APOB) относятся к белкам острой фазы [272]. Параоксоназа-1 (PON1) гидролизует окисленные фосфолипиды плазматической мембраны макрофагов с образованием липолактонов (модуляторов местного воспалительного процесса и стимуляторов обратного транспорта холестерина) [212], ослабляет фагоцитоз и некротическую гибель макрофагов, подавляет их провоспалительные реакции [469].

Проведены исследования с целью выявить различия в иммунопатогенезе ХО при наличии и отсутствии у больных генетических полиморфизмов, связанных с

предрасположенностью к СД2 и нарушениям обмена липидов у больных хроническим описторхозом.

Результаты исследования в сравнительном аспекте в группах с наличием и отсутствием минорных аллелей полиморфизмов приведены в таблице 29.

Таблица 29 – Показатели иммунологической реактивности у пациентов с хронической фазой описторхоза с предрасположенностью к нарушениям углеводного и липидного обмена (среднее ± стандартная ошибка среднего либо медиана (IQR), n – кол-во в группе)

Группа полиморфизм, показатель, ед. изм.	Без мутации генотип	С мутацией генотип	p-значимость
KCNJ11 rs5219 C> T	CC	TC и TT	
Количество, n	15	25	
$CD3^+CD8^+$ %	33 (24,5–38,5)	22 (19–29)	0,020**
PPARG rs1801282 C> G	CC	GC и GG	
Количество, n	34	7	
Ig A, мг/мл	2,4 (1,48–3,09)	1,5 (1,23–1,66)	0,019**
TCF7L2 rs12255372 G> T	GG	TG и TT	
Количество, n	30	25	
$CD3^-CD19^+$ %	11,17±0,80	8,33±1,01	0,040*
$CD3^+$ %	75±1,25	80,8±1,18	0,008*
CDKAL1 rs7756992 A> G	AA	AG и GG	
Количество, n	29	36	
Моноциты, кл/мкл	276 (192–354)	205,5 (137,2–277,5)	0,047**
$CD3^-CD19^+$ кл/мкл	185,6 (141,6–241,9)	140,1 (122,2–195,6)	0,045**
CDKN2A/2B rs10811661 T>C	TT	TC и CC	
Количество, n	48	16	
Ig G, мг/мл	17,55 (11,38–21,26)	11,25 (8,94–14,41)	0,015**
IGF2BP2 rs4402960 G>T	GG	TG и TT	
Количество, n	32	28	
ФАН %	83,4±1,12	79,7±1,49	0,046*
SLC30A8 rs13266634 C>T	CC	TC и TT	
Количество, n	24	40	
Ig M, мг/мл	1,69 (1,22–2,24)	2,06 (1,69–2,88)	0,042**
APOE rs429358 T>C	TT	TC и CC	
Количество, n	44	24	
$CD3^-CD19^+$ кл/мкл	158,4 (122,4-231,7)	226,5 (176,3-240,6)	0,033**

Продолжение Таблицы 29

Группа полиморфизм, показатель, ед. изм.	Без мутации генотип	С мутацией генотип	p-значимость
$CD3^-CD19^+$ %	9,56±0,60	12,14±1,08	0,038*
Ig E, мг/мл	10,5 (4-27)	40 (19,25-76,75)	0,012**
DN-T, кл/мкл	41 (0–62,3)	57,7 (42,2–103,1)	0,048**
PCSK9 rs11206510 T>C	TT	TC и CC	
Количество, n	18	3	
$CD3^+CD8^+$, кл/мкл	450,3 (324,5–535,1)	288 (253,4–309,4)	0,035**
Индекс CD4/CD8	1,90±0,21	2,78±0,08	0,001*
$CD3^-CD19^+$ %	9,5±1,09	16,3±1,76	0,025*
ABCA1 rs2230806 G>A	GG	AG и AA	
Количество, n	38	18	
$CD3^+CD8^+$ кл/мкл	477,7 (344,8-610,7)	375,9 (289,4-440,6)	0,048**
$CD3^+$H LA-DR^+ кл/мл	168,3 (113,7-291,7)	109,3 (75,7-180,4)	0,029**
$CD3^+$HLA-DR^+ %	10 (7-14,5)	8 (6–9)	0,032**
IL-8, пг/мл	1,15 (0,35–3,38)	3 (1–6)	0,044**
$CD3^-CD19^+$ %	9,2±0,66	12±1,13	0,027*
APOC3 rs2854116 C>T	CC (n= 5)	TC и TT	
Количество, n	5	35	
Миелопероксидаза, у.е.	923 (856-1708)	608 (366-894,5)	0,022**
НСТстим./НСТспонт.	3 (2,56-3,3)	2 (1,37-2,62)	0,019**
$CD3^+$HLA-DR^+ %	11 (11-13)	8 (6-11)	0,034**
Ig A, мг/мл	2,6±0,26	1,92±0,12	0,041*
APOC3 rs2854117 C>T	CC	TC и TT	
Количество, n	12	27	
НСТстим./НСТспонт.	1,8±0,14	2,39±0,19	0,017*
$CD3^+CD8^+$%	21,5 (20,25–22,75)	26 (21–33)	0,039**
Ig A, мг/мл	1,95±0,29	2,16±0,13	0,033*
APOC3 rs5128 G>C	GG	GC и CC	
Количество, n	10	47	
НСТ-тест спонт.%	13,7±1,45	20,5±1,10	0,009*
НСТстим./НСТспонт.	3,2 (2,5–3,4)	2,1 (1,4–2,75)	0,003**
$CD3^+CD16/56^+$ %	18 (12–20)	11 (8–15)	0,049**
DN-T, кл/мкл	17,4 (0–42,3)	51,9 (31,8–89,8)	0,040**
LPL rs268 A>G	AA	AG и GG	
Количество, n	47	9	
НСТ-тест стимул., %	39,2±1,32	48,8±1,52	0,0001*
$CD3^+$HLA-DR^+ кл/мл	125,6 (93,2–186,3)	190,8 (153,9–346,3)	0,025**
DN-T%	3 (2–5)	0 (0–2,5)	0,042**
DN-T, кл/мкл	52,5 (33,1–78,2)	0 (0–38,2)	0,004**
LPL rs328 C>G	CC	CG и GG	

Продолжение Таблицы 29

Группа полиморфизм, показатель, ед. изм.	Без мутации генотип	С мутацией генотип	p-значимость
Количество, n	31	26	
НСТ-тест спонт.%	19 (15,5–27,5)	16,5 (11,25–21)	0,045**
НСТстим./НСТспонт.	2 (1,37–2,56)	2,64 (2,16–3,08)	0,005**
PON1 rs854560 A>T	AA	AT и TT	
Количество, n	22	26	
ФАН %	78,7±1,77	83,0±1,19	0,041*
НСТ-тест спонт., %	19,4 (13,1–24,1)	12,7 (10,6–21)	0,048**
PON1 rs662 A>G	AA	AG и GG	
Количество, n	28	30	
$CD3^+CD4^+$ кл/мкл	764,6 (612,5–879,8)	856,7 (763,4–1053,9)	0,044**
Примечания – 1. * - Т-критерий Стьюдента (T-test); 2. ** - U-критерий Манна — Уитни			

По полиморфизму rs5742904 гена APOB (аполипопротеин B) среди обследованных пациентов мутантные аллели не обнаружены, по полиморфизму rs754523, напротив, выявлены у всех пациентов, кроме одного. Это не дает возможности сопоставить значения иммунологических показателей в группах с наличием и отсутствием мутаций, но позволяет предположить, что эти мутации могут влиять на восприимчивость организма к заражению возбудителем описторхоза.

У пациентов с редким аллелем T полиморфизма rs5219 гена KCNJ11 выявлен достоверно более низкий процент цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), чем у гомозигот по нормальному аллелю.

В группе с редким аллелем G по полиморфизму rs1801282 гена PPARG достоверно ниже уровень иммуноглобулина А.

В группе с редким аллелем T по полиморфизму rs12255372 гена TCF7L2 выявлено меньшее количество В-лимфоцитов в относительных показателях ($CD3^-CD19^+$) и более высокое количество Т-лимфоцитов в относительных показателях ($CD3^+$), чем у пациентов без мутации.

В группе с мутацией гена CDKAL1 (rs7756992) зарегистрированы более низкие показатели количества моноцитов в абсолютных показателях и В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$).

При наличии мутации гена CDKN2A/2B наблюдается меньшая продукция общего иммуноглобулина G.

Наличие мутации гена IGF2BP2 приводит у больных описторхозом к меньшей фагоцитарной активности нейтрофилов.

У пациентов с мутацией гена SLC30A8 выявлена более высокая концентрация общего иммуноглобулина M, чем в группе с нормальным аллелем.

При редком аллеле rs429358 T>C гена аполипопротеина E как в относительных, так и абсолютных показателях количества B-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$), концентрация общего иммуноглобулина E и абсолютное количество DN-T-лимфоцитов выше, чем в группе без этого аллеля.

У пациентов – носителей минорного аллеля гена сериновой протеазы (PCSK9 rs11206510) обнаружено более высокое относительное количество B-лимфоцитов и еще большее снижение абсолютного количества цитотоксических T-лимфоцитов, чем у больных ХО без этой мутации, при этом индекс CD4/CD8 закономерно выше.

При наличии у больных описторхозом минорного аллеля T в гене ABCA1-транспортера (ABCA1 rs2230806) выявлено более низкое количество цитотоксических лимфоцитов в абсолютных показателях, T-лимфоцитов с маркером поздней активации ($CD3^+HLA\text{-}DR^+$), высокое количество B-лимфоцитов в относительных показателях, показателя IL-8.

Наличие минорного аллеля в гене APOC3 (rs2854116) приводит к достоверно меньшим значениям активности фермента миелопероксидазы нейтрофилов, индекса стимуляции в НСТ-тесте, относительного количества активированных T-лимфоцитов, общего иммуноглобулина A при инвазии. У пациентов с другой мутацией APOC3 (rs2854117) достоверно выше индекс стимуляции нейтрофилов в НСТ-тесте, а также количество цитотоксических T-лимфоцитов и концентрация иммуноглобулина A.

У пациентов с мутацией APOC3 rs5128 показатель спонтанного НСТ-теста выше, а индекс стимуляции в НСТ-тесте ниже, ниже относительный уровень натуральных киллеров ($CD3^+CD16/56^+$), выше абсолютное количество DN-T-лимфоцитов.

У пациентов – носителей аллеля G в гене липопротеиновой липазы LPL (rs268) достоверно выше бактерицидная активность нейтрофилов в стимулированном варианте теста с нитросиним тетразолием, а также абсолютное количество Т-лимфоцитов с маркером поздней активации, ниже абсолютное и относительное количество DN-Т-лимфоцитов. При наличии мутации по другому полиморфизму того же гена (rs328) бактерицидная активность нейтрофилов в спонтанном варианте НСТ-теста ниже, чем у больных без данной мутации, но при этом выше индекс стимуляции.

При нарушении функции гена PON1 из-за наличия минорного аллеля rs854560 у больных описторхозом наблюдается повышение поглотительной активности нейтрофилов, но при этом снижается показатель стимулированного НСТ-теста.

Наличие минорного аллеля в другом локусе данного гена (rs662) приводит к достоверному повышению абсолютного количества $CD3^+CD4^+$.

При исследовании иммунологических показателей обнаружено, что достоверные отклонения их значений в группах больных описторхозом с наличием редких аллелей по различным генам, ассоциированным с риском сахарного диабета и нарушений липидного обмена, от значений в группах без мутаций могут как приближать показатели к нормальным значениям, так и усугублять вызванные инвазией изменения в сравнении с группой здоровых лиц.

Более низкий процент цитотоксических Т-лимфоцитов у пациентов с мутацией KCNJ11 rs5219, возможно, связан с тем, что при дефектах АТФ-зависимого калиевого канала описторхозная инвазия характеризуется более значительным снижением активности эффекторно-клеточного звена иммунитета.

При наличии мутации rs1801282 гена PPARG, которая влияет на активность альфа-амилазы и показатели желчеотделения [267, 268], выявлен более низкий уровень иммуноглобулина А, то есть гуморальное звено адаптивного иммунитета при ХО реагирует еще большим снижением своей активности. Это может быть связано с экспрессией PPARG в В-лимфоцитах и влиянием на пролиферацию лимфоцитов, а также их антиген-специфический ответ при воспалении [597].

Меньшее относительное количество В-лимфоцитов и более высокое относительное количество Т-лимфоцитов у больных с редким аллелем Т rs12255372 гена TCF7L2, мутации, влияющей на формирование СД2, ожирение, воспаление [258], свидетельствует о выраженной активации клеточного иммунитета и снижении гуморального.

Продукт гена TCF7L2 является компонентом Wnt-зависимого сигнального пути, аномальная активация которого связана с возникновением опухоли при колоректальной карциноме [614].

Более низкие показатели абсолютного количества моноцитов и В-лимфоцитов в группе с мутацией гена CDKAL1 (rs7756992), вероятно, связаны со способностью снижать иммунный статус на инвазию. Снижение количества моноцитов приводят к снижению функций моноцитарно-макрофагального звена иммунитета – подавление антигена. Меньшее количество В-лимфоцитов в условиях высокой антигенной нагрузки при описторхозе может быть вызвано усиленной трансформацией в плазматические клетки или снижением пролиферативного потенциала под влиянием мутации. Показано, что экспрессия CDKAL1 в иммунных клетках, особенно в $CD4^+$ и $CD19^+$ лимфоцитах, снижается, когда они активируются сигналами пролиферации [515].

При наличии мутации гена CDKN2A/2B реагирование гуморального звена иммунной системы на инвазию, вероятно, менее выражено, поскольку обнаруживается меньшая концентрация общего иммуноглобулина G.

Поскольку нейтрофилы составляют первую линию защиты от проникновения инфекционных агентов и отвечают за элиминацию поврежденных клеток [158], их меньшая поглотительная активность при наличии мутации гена IGF2BP2 у больных описторхозом неблагоприятна, однако абсолютная величина различий невелика (4,4%). Можно предполагать, что она не вносит существенного вклада в изменение неспецифической резистентности у пациентов с мутацией.

Более высокая концентрация общего иммуноглобулина М у пациентов с мутацией гена SLC30A8 может свидетельствовать о некотором нарушении дифференцировки В-лимфоцитов [425].

Итак, при наличии исследованных нами мутаций, изменяющих регуляцию углеводного обмена, у больных описторхозом выявлены различные изменения в иммунной системе: менее выраженное повышение фагоцитарной активности, меньшее количество моноцитов, большее общее количество Т-лимфоцитов, меньшее количество Т-цитотоксических лимфоцитов и В-лимфоцитов, меньшая концентрация IgA, IgG и большая – IgM. Эти показатели демонстрируют снижение неспецифической резистентности, дисбаланс эффекторного Т- и В- звеньев иммунитета, но в большинстве случаев (PPARG, TCF7L2 rs12255372, CDKAL1, CDKN2A/2B, SLC30A8) усугубляют реакцию гуморального иммунитета на инвазию, в частности, снижение числа В-лимфоцитов.

При наличии rs429358 гена APOE, по-видимому, происходит положительное изменение реакции адаптивного гуморального иммунного ответа на инвазию: выше количество В-лимфоцитов и концентрация общего иммуноглобулина Е. Большее количество DN-Т-лимфоцитов также можно считать протективным изменением, поскольку минорная субпопуляция высокоэффективных клеток-супрессоров и регуляторов интенсивности иммунного ответа, которые подавляют пролиферацию, изменяют метаболизм, эффекторные функции CD4-Т-лимфоцитов и смещают фенотип CD4-Т-лимфоцитов в сторону покоящегося, тем самым индуцируя периферическую толерантность [546]. Это важно для предотвращения аутоиммунных осложнений, вероятно, в том числе и при описторхозе. В литературе также есть данные [594], что APOE может снижать активность клеточного иммунитета, а также оказывать антипролиферативное воздействие на митогенстимулированные лимфоциты.

У больных с наличием минорного аллеля гена сериновой протеазы (PCSK9 rs11206510), которая участвует в регуляции иммунной системы, дисбаланс Т-лимфоцитов, характерный для ХО, углубляются, а показатели гуморального иммунитета, по-видимому, имеют тенденцию к восстановлению.

При наличии мутации в гене ABCA1-транспортера, вовлеченного, в частности, в механизм действия фактора некроза опухоли на клетки [567], изменения показателей клеточного иммунитета, свойственного больным ХО,

углубляются. У этих пациентов эффекторных клеток адаптивного иммунитета становится еще меньше, а активированные Т-лимфоциты снижаются до уровня более низкого, чем в целом по группе больных ХО, что в условиях достаточной антигенной нагрузки не является оправданным. Гуморальное звено адаптивного иммунного ответа (относительное количество В-лимфоцитов) и неспецифическая резистентность (уровень IL-8) активируются.

Мутации в разных локусах гена APOC3, уровень экспрессии которого зависит от цитотоксических Т-клеток и существенно меняется в опухолевых тканях [608], по-разному сказываются на показателях иммунограммы у больных ХО. Различия, отмеченные у больных с мутацией APOC3 rs2854116, возможно, свидетельствуют о снижении выраженности врожденного иммунного ответа. В этой группе наблюдается истощение потенциальных возможностей нейтрофилов, а также снижены реакции клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа. У пациентов с мутацией APOC3 rs2854117 бактерицидный потенциал нейтрофилов выше, чем у пациентов без мутации в сравнении в целом по группе пациентов с ХО. Изменения количества цитотоксических Т-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулина А характерны для активации клеточного и гуморального иммунитета. Это демонстрирует протективный эффект данной мутации на показатели иммунного ответа. У пациентов с мутацией APOC3 rs5128 показатели НСТ-теста свидетельствуют об активации бактерицидной способности нейтрофилов, а низкое количество натуральных киллеров, напротив, об уменьшении врожденной резистентности. Большее количество DN-Т-лимфоцитов, приводящих к развитию толерантности [546], также можно считать протективным изменением для предотвращения аутоиммунных осложнений описторхоза, как и при мутации APOE rs429358.

У пациентов с мутацией LPL rs268 показатели НСТ-теста свидетельствуют о стимуляции неспецифической резистентности, а большее количество Т-лимфоцитов с маркером поздней активации – о большем участии адаптивного клеточного иммунитета. Повышенная реакция данных звеньев иммунного ответа может быть связана, в том числе, с более низким абсолютным и относительным

количеством DN-Т-лимфоцитов, которое способно приводить к гиперстимуляции иммунного ответа и к аутоиммунным заболеваниям [546]. При наличии мутации по другому полиморфизму LPL rs328, по-видимому, при несколько меньшей бактерицидности нейтрофилов, их потенциальная бактерицидная активность имеет определенный резерв. Это позволяет предполагать «протективный» эффект для иммунной реакции на описторхозную инвазию этого «антиатерогенного» минорного аллеля LPL, ассоциированного с благоприятными изменениями липидного состава - пониженным уровнем триглицеридов и повышенным уровнем ЛПВП [565, 480], а также с липид-ассоциированными макрофагами [564] и воспалительными процессами [494].

У больных ХО с мутацией PON1 rs854560 бактерицидность нейтрофилов снижена, и повышение поглотительной активности этих клеток может рассматриваться как компенсаторный механизм. Возможно, такие эффекты связаны с отмеченным в литературе вовлечением параоксаназы-1 в функции врожденного иммунитета. Полагают, что он защищает от бактериальной инфекции, уничтожая сигнальные молекулы, которые вырабатывают грамотрицательные бактерии для инвазии в человеческие ткани и образования колоний [212]. Наличие минорного аллеля в другом локусе PON1 (rs662) приводит к более высокому количеству Т-хелперов, приближающемуся к показателям у здоровых людей. Для иммунного ответа при хроническом описторхозе в целом характерно повышение относительного количества Т-хелперов.

Таким образом, наличие полиморфизмов, влияющих на регуляцию липидного обмена, разнонаправлено влияет на показатели иммунного ответа, возможно, смещая развитие иммунного ответа в разных направлениях (Т-хелперов 1 или 2 типа и др.). При этом соответствие показателей разных звеньев иммунной системы к показателям у здоровых при хроническом описторхозе нельзя оценивать однозначно как положительное влияние того или иного полиморфизма. Видимо включаются компенсаторные реакции разных звеньев иммунной системы. Тем не менее, повышенное количество В-лимфоцитов и другие показатели активации гуморального звена иммунитета в ответ на инвазию, которые выявляются в группах

с наличием мутаций в генах APOE (rs429358), PCSK9, ABCA1, APOC3 rs2854117, могут способствовать более эффективной реакции на постоянную антигенную стимуляцию. Изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, характерные для описторхозной инвазии, усугубляются при наличии мутаций в генах PCSK9, ABCA1, APOC3 rs2854117. Мутации в генах APOC3 rs5128, LPL rs268 активируют неспецифическую резистентность больных ХО, хотя этот эффект может быть связан и с истощением бактерицидного резерва нейтрофилов. В целом, «протективными» для иммунопатогенеза ХО можно считать минорные аллели генов APOE rs429358, APOC3 rs2854117, LPL rs268, LPL rs328, PON1 rs662.

В результате проведенного исследования пациентов в хронической фазе описторхоза с разными генотипами, предрасполагающими к нарушениям углеводного и липидного обмена, выявлены значимые отличия в показателях иммунной реактивности, что может влиять и на течение болезни. Мутации в разных локусах генов PCSK9, ABCA1, APOE, APOC3 и PON1 оказывают противонаправленное воздействие на исследованные показатели разных компонентов иммунного ответа. При наличии мутаций PPARG, TCF7L2 rs12255372, CDKAL1, CDKN2A/2B, SLC30A8, LPL гельминтоз вызывает выраженные отклонения иммунной реакции. Мутации в гене липопротеиновой липазы, возможно, оказывают «протективный» эффект на иммунную систему больных описторхозом. Эффект всех исследованных генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к развитию СД2, оказался преимущественно негативным. Исследования, связанные с изучением предрасположенности к различным обменным процессом необходимо продолжить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ сведений официальной статистики демонстрирует значимость проблемы паразитарных заболеваний. Регистрируются более 40 нозологических форм. Выявляются субъекты, в которых уровень заболеваемости по 10-12 нозологиям превышают среднероссийский. Данные санитарно-паразитологических исследований объектов внешней среды указывают на высокий потенциальный риск заражения возбудителями различных паразитозов в различных территориях.

К главным особенностям эпидемиологического процесса (данные за 2010–2022 гг.) относится устойчивая тенденция снижения показателей заболеваемости.

Так, в 2010–2019 г. отмечалось снижение общей паразитарной заболеваемости с 289,7% $_{000}$ до 202,2% $_{000}$ (темп снижения - 1,87%). В период пандемии, когда все медицинские ресурсы были сконцентрированы на диагностике новой коронавирусной инфекции, наблюдалось резкое снижение показателя на 41,6%. В 2022 году этот показатель вырос до 123,3 % $_{000,}$ но был ниже на 36%, чем в «доковидный период».

Известно, что объекты окружающей среды являются факторами передачи возбудителей паразитозов [218]. В Российской Федерации в 2010–2022 годах отмечена тенденция увеличения показателей СПИ окружающей среды. Показатель был равен 11,8%$_0$. В 2020 году (начало пандемии) имело место снижение объемов выполняемых исследований с 12,5%$_0$в 2019 году до 8,2 %$_0$ в 2020 г. С 2021 года отмечено вновь увеличение объемов. Средний уровень обеспеченности населения в 2010–2022 гг. равен 11,3 %$_0$ (95% ДИ 10,6–11,9). Количество проб НСГН по паразитологическим показателям с ООС на территории России снижалась ежегодно на 8% с 5% в 2010 году до 0,185% в 2022 (R^2 =0,93).

В целом по РФ наибольший уровень загрязнения зафиксировался в пробах осадка сточных вод и ила (2,67%), почвы и песка (1,34%), водных экосистем (1,1%), продуктов (0,06%), бассейнов (0,36%), воды НЦВС и смывов (0,11%), воды ЦВС (0,1%).

Важно отметить, что на территории 31 региона (36,5%) частота проб НСГН по паразитологическим показателям превышала среднероссийские значения.

Более 81% всего паразитологического загрязнения объектов окружающей среды составили возбудители аскаридоза (28,9%), энтеробиоза (26,2%) и токсокароза (25,9%). На долю возбудителей биогельминтозов приходилось 9,3%, в том числе лентецов - 3,3%, трематодозов 3,0%, анизакидозов -2,1%, тениидозов - 0,6%, трихинеллеза -0,24%.

Зафиксирован выраженный рост уровня контаминации ООС возбудителями трематодозов ($\overline{Tnp}$ =+4,6%), трихинеллеза ($\overline{Tnp}$ =+16,6%) и криптоспоридиоза ($\overline{Tnp}$ =+17,1%). Это требует совершенствования эпиднадзора за безопасностью пищевых продуктов [286].

По ряду паразитозов имел место умеренный тренд снижения контаминации ООС 9 возбудителями: анизакидоза, трихоцефалеза, дифиллоботриоза, лямблиоза, стронгилоидоза, аскаридоза, энтеробиоза, токсокароза, тениидозов. Несмотря на разнонаправленные тенденции показателей контаминации ООС возбудителями паразитарных заболеваний, потенциальный риск заражения населения сохраняется высоким.

По мнению академика В.П. Сергиева (2008) [333] статистическое снижение заболеваемости паразитарными болезнями обусловлено не уменьшением риска заражения, а сокращением обращаемости населения в медицинские учреждения, из-за внедрения платных медицинских услуг, гиподиагностикой, сокращением диагностических исследований, недостаточным финансированием лабораторных исследований на паразитозы из средств обязательного медицинского страхования (ОМС).

С этим согласуется мнение Степановой Т.Ф., Корначева, 2012, 2013, Степановой Т.Ф., 2018 [390, 381], что на уровень заболеваемости влияет не только активность эпидемического процесса, а также уровень охвата населения обследованием и качество лабораторной диагностики инвазий.

К особенностям эпидпроцесса относится и выявленная выраженная дисперсия регионов по различным паразитозам. Установлено, что на дисперсию

оказывает существенное влияние такие показатели как обеспеченность населения паразитологическими исследованиями, частота обнаружения возбудителя в биоматериале или пораженность, отражающая уровень распространения патогенов в популяции людей, объемы серологических исследований и уровень серопревалентности.

Анализ данных лабораторий ЦГиЭ показал, что уровень обеспеченности населения исследованиями на паразитозы паразитологическими, серологическими, молекулярно-биологическими методами снизился 52,7‰ в 2010 году до 16,3‰в 2022году. Более 97% исследований биоматериала от людей приходилось на паразитологические методы, 2,75% - серологические, 0,08% - молекулярно-биологические.

Динамика объемов паразитологических исследований в Российской Федерации характеризовалась тенденцией снижению с 50,2‰ в 2010году до 15,8 ‰ – в 2022 г. На фоне снижения объемов ПИ (R^2 =0,98) и общей паразитарной заболеваемости (R^2 =0,88) частота обнаружения суммарных паразитарных агентов в 2022 году по сравнению с2010 годом увеличилась с 10,3‰ до 14,7 ‰ или на 42,4%, что может свидетельствовать о росте суммарной пораженности населения регионов. Анализ уровня пораженности различными возбудителями выявил разносторонность динамики.

Так, рост пораженности отмечен при энтеробиозе, лямблиозе, аскаридозе, бластоцистозе, криптоспоридиозе. Отмечен тренд снижения пораженности при гименолепидозе, описторхозе и других трематодозах, тениидозах, трихоцефалезах, стронгилоидозах, дифиллоботриозах.

Отличительной чертой эпидемиологического процесса является высокая заболеваемость детей, которая представляет распространение возбудителей среди населения и демонстрирует общую доступность диагностики и лечения.

Организм ребенка в отличии от взрослого тяжелее реагирует на влияние окружающей среды [350]. В детстве формируется база хронических заболеваний взрослого. По мнению Лобзина, Коноваловой, 2015 [169] показатель заболеваемости – это взаимодействие экологических, социальных, экономических

факторов. Так, случаи описторхоза и дифиллоботриоза у детей первого года жизни демонстрируют нам многовековой уклад быта народов Севера.

Важная особенность эпидпроцесса в современный период – отсутствие отличия заболеваемости городского и сельского населения как взрослых, так и детей. Это свидетельствует о влиянии ряда причин, в частности, доступности медицинской помощи медицинских организаций города и села, внедрением новых форм учета и организации лечения, широкого распространения паразитозов среди городского населения [257, 372, 373].

Отрицательная тенденция снижения охвата населения обследованием как по эпидпоказаниям, так и диагностики, уменьшение лечебных мероприятий позволяют предположить, что данные официальной статистики не в полной мере отражают истинную заболеваемость.

Широкое распространение различных паразитозов в территориях Российской Федерации обуславливает совпадение нозоареалов и может обуславливать формирование сочетанных патологий. Проблемы сочетанности инфекционной и паразитарной патологии является характерной особенностью эпидемического процесса [443].

По данным литературы конца 20 века и начале 21 века проводились сероэпидемиологические исследования в различных регионах в отношении отдельных паразитозов.

Внедрение многоцелевых диагностических тест-систем дало возможность обследовать в смешанных очагах токсокароза, токсоплазмоза [343, 344], эхинококкоза, токсокароза, фасциолеза, токсоплазмоза [184], эхинококкоза, альвеококкоза и трихинеллеза в Ханты-Мансийском автономном округе [340], эхинококкоза, альвеококкоза, трихинеллеза, иксодового клещевого боррелиоза, токсоплазмоза в сочетании с описторхозом в Тюменской области [386, 387].

Исследования в Ханты-Мансийском автономном округе выявили сочетания различных паразитозов как в городах, так и сельской местности, как среди детей, так и среди взрослых [70].

Однако эти исследования носили фрагментарный характер.

В Тюменской области 99,7% случаев приходится на 6 нозологических форм: энтеробиоз, описторхоз, лямблиоз, аскаридоз, токсокароз, токсоплазмоз.

На первом этапе был проведен анализ результатов серологических исследований пациентов клинического отделения, обратившихся с клиническими проявлениями аллергического, астеновегетативного синдромов, симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, опорно-двигательного аппарата для дифференциальной диагностики [298, 301, 306, 203, 303].

Так, положительные реакции на описторхоз выявлены в 13,59% случаев, эхинококкоз – 14,8%, токсокароз- в 20,55%, лямблиоз – 24,7%, токсоплазмоз – 29,35%, аскаридоз – 11,98%, трихинеллез – 2,27% случаев.

Сравнительный анализ серопревалентности выявил более высокий показатель у взрослых (15,7%) нежели у детей (8,57%). Важно отметить, что показатель серопревалентности детей 1–2 лет составил 11,7%.

Показатель серопревалентности на эхинококкоз у взрослых был 14,88%, у детей – 14,38%.

Самый высокий показатель отмечен в возрастной группе 15–17 лет – 27,27%. В этой группе в 70% наблюдений дети проживали в сельской местности, члены их семей часто посещали лес для сбора и заготовки дикоросов.

Серопревалентность на токсокароз у взрослых составила 23,86%, детей - 14,66%, из семей, которые содержали домашних животных – собак.

При лямблиозе серопревалентность была достоверно выше у детей, чем у взрослых (31,05% против 18,4%).

На токсоплазмоз этот показатель был выше у взрослых, чем детей (37,35% против 6,83%). При аскаридозе серопозитивность у взрослых составила 13,47%, детей – 10,73%. Самый высокий показатель зарегистрирован в группе 15–17 лет – 13,72%.

При исследовании на трихинеллез частота положительных реакций у взрослых была 2,06%, у детей в 2 раза выше – 3,97%. По данным эпидкарт родители детей с положительными реакциями на трихинеллез занимались охотой.

Многообразие выявленных нозологий обусловило формирование их сочетаний. В группе пациентов старше 18 лет в 38,9% выявлены различные варианты микст-патологии. У детей сочетанные формы диагностированы в 34,6% наблюдений. Выявлены миксты от двух до пяти нозологий. При этом более 50% сочетаний было с описторхозом. У взрослых наиболее частое сочетание описторхоза было с токсоплазмозом.

У детей чаще всего регистрировалось сочетание лямблиоза и токсокароза, что связано с нарушением личной гигиены.

Анализ результатов серологического исследования здоровых жителей Тюменской области (1666 человек) в 46,9% случаев выявил антитела к возбудителям паразитарных заболеваний. Серопревалентность по описторхозу зарегистрирована в 11,52%, токсокарозу - 8,16%, токсоплазмозу – 30,37%, аскаридозу – 13,5%, лямблиозу – 1,2%, эхинококкозу – 0,78%, трихинеллезу – 0,24%.

В 32,7 случаев выявлены антитела к возбудителю одного из паразитозов, в 14,17% -к нескольким.

Такая картина серопревалентности выявлена у лиц без каких-либо клинических проявлений. Однако в данных эпиданамнеза были указания на возможность заражения: употребление рыб семейства карповых, частое посещение леса для сбора и заготовки дикоросов, занятие охотой, содержание дворовых собак в частном секторе, употребление в пищу блюд из диких животных.

Наиболее частое сочетание антител было к четырем возбудителям паразитозов – описторхоз, токсоплазмоз, токсокароз и аскаридоз. Всего диагностировано 236 различных вариантов сочетаний. «Миксты» были двойными (71,19%), тройные (23,73%), четвертные (5,08%). Важно отметить, что математический анализ выявил относительные риски развития микст-инвазий у мужчин, нежели женщин, что связано с особенностями труда, занятости рыбной ловлей, охотой, разделкой шкур диких животных. «Миксты» чаще регистрировались в возрастной группе 60 лет и старше, среди жителей сельской

местности, нежели города, что определяется укладом жизни жителей села и подтверждается данными математического анализа.

Сероэпидемиологические обследования населения при экспедиционных выездах проведены в других регионах России. В Ямало-Ненецком автономном округе обследовали 214 человек в двух населенных пунктах – пос. Казым-Мыс Шурышкарского района и г. Новый Уренгой – населенных пунктах в бассейне р. Оби.

По результатам обследования микст-паразитозы установлены в 17,54% случаев, регистрировалось сочетание от 2 до 4 нозоформ в 37 различных сочетаниях.

Учитывая эндемичность паразитозов, наиболее частым было сочетание с описторхозом. Помимо паразитарных заболеваний сыворотки крови исследовались на антитела к возбудителям инфекций, передающихся иксодовыми клещами - клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, моноцитарный эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз, комарами - лихорадка Западного Нила. Выявлены в 55,9% микст-формы, сочетания 68 вариантов инфекций и паразитозов от двух до семи нозоформ.

При обследовании населения 11 поселков Кондинского района Ханты-Мансийского автономного округа (916 человек) выявлена высокая пораженность населения возбудителем описторхоза в поселках от 36,3% до 75,9%, высокая серопревалентность к возбудителю описторхоза от 22,2 до 55,0%. Кондинский район расположен в эпицентре Обь-Иртышского природного очага описторхоза. Высокая пораженность возбудителем этого гельминтоза населения обусловила и наиболее частые варианты сочетания паразитозов с описторхозом.

Различные микст-формы выявлены у 256 человек (29,22%) в 21 варианте сочетаний. В 64,45% всех микст-форм – сочетание с описторхозом. Территория Кондинского района ХМАО и ЯНАО является эндемичной по ряду паразитозов, инфекциям, передаваемым клещами, это и определило варианты сочетаний.

Выявлены сочетания от двух до четырех нозологий.

Аналогичные сероэпидемиологические исследования проведены в Курганской и Омской областях.

В Курганской области из биогельминтозов чаще регистрируется у людей описторхоз, трихинеллез и эхинококкоз. Для определения серопревалентности был выбран Белозерский район, расположенный вдоль реки Тобол (Обь-Иртышский бассейн). Серопревалентность к возбудителю описторхоза составила 7,29–9,8% в разных населенных пунктах этого района, эхинококкозу – 6,38–3,92%, трихинеллезу – 1,1%. Территория Курганской области входит в перечень территорий эндемичных по клещевому энцефалиту. Так, серопревалентность к вирусу клещевого энцефалита отмечена от 41,0 до 74,47%, иксодовому клещевому боррелиозу от 30,11% до 37,25%. Превалирование серопозитивных реакций к инфекциям, передаваемыми клещами, определило характер сочетанных нозологий.

Так, в г. Рычково Белозерского района сочетанные формы выявлены в 15,45% случаев. При этом из десяти различных сочетаний 5 вариантов были сочетание «клещевые инфекции» и пять – «клещевых инфекций» и паразитозов. Такая же картина выявлена и при обследовании населения села Белозерское. Сочетание положительных реакций выявлены в 35,29% случаев в шести различных вариантах двух, трех и четырех нозологий. При этом в трех вариантах – сочетание различных инфекций, передаваемых клещами: КЭ, ИКБ, ГАЧ, МЭЧ.

В трех случаях сочетаний – «миксты» «клещевых инфекций» и описторхоза.

Сероэпидемиологические исследования в Омской области проведены с учетом приоритетов для региона. Описторхоз – один из самых распространенных биогельминтозов. Исследованиями выявлено наличие всех звеньев паразитарной системы этого гельминтоза и условия для функционирования очага в природе на всем протяжении бассейна реки Иртыш. Сероэпидемиологические исследования проведены в двух районах с различным уровнем заболеваемости описторхозом, обусловленного различными природными и социальными причинами.

Вторым паразитозом, актуальным для Омской области, был токсокароз, который занимал в структуре паразитарной заболеваемости пятое место [299, 305, 408]. Серопревалентность к возбудителю описторхоза выявлены в 37,33% случаев,

токсокароза – 36,77%. Сочетание антител к описторхам и токсокарам выявлено в 18,38%, при этом в п. Черлак - в 21, 62%, в п. Тевриз – в 53, 567%. Такой высокий показатель сочетанности обусловлен наличием всех компонентов паразитарной системы – инвазированностью личинками описторхов рыб семейства карповых, обсемененностью яйцами токсокар почвы в 23,3% очагов токсокароза [299, 305, 408], особенностью бытового уклада.

Исследования, проведенные на территориях Тюменской, Курганской, Омской областей, Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого автономных округов выявили сочетания различных паразитозов, при этом отмечены региональные особенности.

Эндемичной особенностью этих территорий является тот факт, основной нозологией в микст-формах был описторхоз.

Для подтверждения феномена повсеместного распространения микст-форм паразитозов проведен анализ результатов сероэпидемиологических исследований в населенных пунктах Хабаровского края и Амурской области. На Дальнем Востоке эндемичными инвазиями являются клонорхоз, метагонимоз и нанофиетоз. «Клещевые инфекции» также относятся к эндемичным заболеваниями для регионов Дальнего Востока. Анализ сведений литературы показал, что на обследованных территориях в бассейне реки Амур есть все природные предпосылки для функционирования очагов трех эндемичных трематодозов, значительное число видов рыб, являющих промежуточными хозяевами паразитозов [295, 456, 457].

По результатам комплексных исследований специалистами Тюменского НИИКИП и Хабаровского НИИЭ [295, 456, 457] определено наличие нозоареала клонорхоза в Приамурье. Личиночные стадии трематод выявлялись в моллюсках рода Parafossarulus в 0,18–4% проб. Число восприимчивых видов рыб колебалось от 40 до 70. Наиболее высокие показатели пораженности населения возбудителем клонорхоза регистрировались в Хабаровском, Можайском, Комсомольском и Амурском районах, где показатель пораженности коренного населения диагностировались в 10–20% [295, 456, 457]. Исследования на территории

Амурской области показали, что на всей территории Зейско-Буреинской равнины существуют активно функционирующие очаги клонорхоза [295, 456, 457].

В притоках р. Амур есть промежуточные хозяева. Наибольшая инвазированность отмечена у мелких «сорных» видов рыб, которые имеют значения только для любительского лова. По данным карт эпидемиологического обследования инвазия чаще встречалась у женщин (75%), в возрастной группе до 18 лет.

Сероэпидемиологические исследования на территории Амурской области показали, что занятия рыбалкой отмечали 41,67% респондентов (95% ДИ 32,34–56,66). Используют в своем рационе рыбные блюда 97,92% опрошенных (95% ДИ 92,27–99,43). Однако рыбу семейства карповых (язь, лещ, плотва, гольян) используют в своем рационе только 7,29% респондентов (95% ДИ 3,58–14,29). При этом преобладают вареная и жареная рыба более чем в 80% случаев.

Сероэпидемиологические исследования выявили серопревалентность на токсоплазмоз в 16,83% (95% ДИ; 10,78–25,31).

Антитела к возбудителю клонорхоза выявлены только у одного обследованного.

Исследованы сыворотки крови здоровых доноров станции переливания крови г. Благовещенска. Отмечено сочетание паразитозов - токсокароза и токсоплазмоза (3 человека), токсоплазмоза и клонорхоза (1 человек).

Серологическое обследование у жителей Хабаровского края (618 человек) показало, что самая высокая серопревалентность установлена на токсокароз - 33,66% (95% ДИ 30,04–37,47). Сочетанные паразитарные болезни диагностированы в 19,12% наблюдений (95% ДИ 16,22–22,42). Диагностировано сочетание описторхоза и клонорхоза в 3,5% (95% ДИ 2,37–5,34), описторхоза и токсокароза 9,56% (95% ДИ 7,47–12,12), токсокароза и клонорхоза 1,78% (95% ДИ 1,00–3,16), описторхоза, токсокароза и клонорхоза в 4,21% наблюдений (95% ДИ 2,89-6,10).

Таким образом, сероэпидемиологические исследования, проведенные в различных территориях Тюменской, Омской, Курганской областях, Ханты-

Мансийского и Ямало-Ненецком автономных округах, Хабаровском крае и Амурской области выявили повсеместное распространения сочетанных паразитозов. При этом отмечены региональные особенности сочетаний. Так, в населенных пунктах Обь-Иртышского бассейна преобладали сочетания с описторхозной инвазией, Амура- с клонорхозом.

Оценивая в целом результаты исследований, можно заключить, что формирование различных вариантов микст-паразитозов различной этиологии - явление закономерное, которое формируют экологические и социальные факторы. Экологические факторы определяют оптимальные условия для жизнедеятельности переносчиков и возбудителей, формирование сочетанных очагов инфекций в природе. Социальные факторы – бытовые традиции, трудовая деятельность по освоению природных ресурсов, низкие санитарные знания – создают условия для реализации эпидемического процесса.

Предыдущими исследованиями [386] показана зависимость многообразия клинических проявлений описторхоза от характера иммунологической реактивности и активности эпидемического процесса. В математическом анализе выявлено, что особенности клиники этого гельминтоза и иммунного ответа формируются при сочетанном влиянии возраста, пола, групповой принадлежности крови, интенсивности и длительности инвазии, частоты «суперинвазии», длительности проживания в эндемичной территории [386].

Нами проведено исследование закономерностей формирования патологических изменений при описторхозе и микст-патологии во взаимосвязи и взаимовлиянии иммунологических, биохимических, генетических и микробиологических процессов.

В процессе развития патологического процесса при описторхозе в гепатобилиарной системе наблюдаются патоморфологические изменения. Системное изучение комплекса показателей функционального состояния печени и желчевыводящих путей выявило различные изменения показателей в разные фазы инвазионной болезни.

В острой фазе болезни на фоне иммунного воспаления активность трансаминаз (АСТ и АЛТ) и гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТ) в 6-8 раз превышает значения группы сравнения. Данные изменения свидетельствуют о повышении проницаемости мембран гепатитов, их цитолизе и нарушении процессов желчеобразования и желчеотделения. В хронической фазе описторхоза средние показатели «печеночных» проб достоверно превышают средние показатели группы сравнения. Самый высокий показатель из числа всех ферментов выявлен у ГГТ. В острой стадии активность ГГТ связана с развивающимся антигенным гепатитом.

При хроническом описторхозе наблюдаются нарушения желчеобразования, о чем свидетельствует повышение уровня ГГТ, щелочной фосфатазы, уровня общего билирубина и холестерина. Наряду с этим повышением активности АЛТ и АСТ свидетельствует о повреждении гепатоцитов, а повышение активности амилазы – нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Проведение антигельминтной терапии оказывает положительный эффект. Нормализация показателей функциональных проб печени происходит в различные сроки после лечения острого и хронического описторхоза в зависимости от скорости компенсации структурных повреждений. При этом показатели, характеризующие цитолиз гепатоцитов, нормализуются быстрее, чем показатели, отражающие состояние желчевыделительной системы. Однако даже при усиленной антигельминтной терапии полного восстановления нарушенных функций печени и поджелудочной железы не наблюдается в течение года наблюдений.

Выявлена самая высокая активность всех исследованных ферментов в острую фазу инвазии. В группах пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей непаразитарной природы (НПЗЖВП) и хроническом описторхозом достоверно чаще повышалась активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и холинэстеразы (ХЭ). Общий билирубин как показатель холестаза был повышен, максимальные значения отмечены в острую описторхоза. В хроническую фазу выявлены самые высокие показатели холестерина и глюкозы, нежели в острую

фазу инвазии, когда изменения этих показателей были выражены в меньшей степени.

Специфичность перестройки комплекса взаимодействия между исследуемыми показателями при описторхозе подтверждает корреляционный анализ. Выявлены достоверные корреляции между биохимическими показателями в группах больных острым, хроническим описторхозом в сравнительном аспекте.

Так, в хроническую фазу выявлена сильная связь активности ГГТ и ЩФ ($r=0,95$ $p<0,05$) как проявление холестаза. Обнаружены корреляционные связи при хроническом описторхозе – уровня глюкозы с активностью амилазы ($r=0,19$ $p<0,05$), активности холинэстеразы и концентрацией холестерина ($r=0,36$ $p<0,05$), общего билирубина ($r= - 0,52$ $p<0,05$), активностью амилазы ($r=0,64$ $p<0,05$).Уровень холестерина и общего билирубина в сыворотке крови имеет сложный патогенез. При хроническом описторхозе важную роль играют иммунопатологические механизмы, которые обуславливают также рост активности холинэстеразы и амилазы.

Анализ показателей в динамике после антигельминтной терапии показывает, что сначала нормализуются показатели цитолиза, что подтверждается данными литературы.

Нарушение функции гепатобилиарной системы при описторхозе предполагает и нарушение метаболической регуляции функции печени.

Изучение биохимического состава желчи выявили основные изменения при исследовании второй порции из желчного пузыря, при остром и хроническом описторхозе при лабораторном анализе выявлено повышение содержания холестерина и сниженное - желчных кислот в сравнении с показателями у здоровых.

Характерный для описторхозной инвазии низкий уровень желчных кислот и повышение холестерина способствует камнеобразованию. Это является проявлениями нарушения концентрационной функции желчного пузыря.

Минимальное содержание желчных кислот наблюдаются в острой фазе инвазии, вероятно, из-за снижения синтеза холатов и холестерина.

Вероятные причины этих изменений - иммунопатологическое и токсическое воздействие продуктов жизнедеятельности паразита на печень в сочетании с внутрипеченочным холестазом. В хронической фазе описторхоза продолжают действовать эти факторы в сочетании со склерозированием желчных протоков.

Ранее мы отмечали в обзоре литературы особенности клинического течения сочетанных с описторхозом нозологий. В наших исследованиях мы изучили в сравнительном аспекте характер изменений биохимических проб при хроническом описторхозе в сочетании с паразитарными заболеваниями.

Исследованиями функциональных проб печени при лямблиозе до и после этиотропной терапии в сравнении с показателями в группах ГС и НПЗЖВП выявлены особенности. Активность аминотрансфераз при лямблиозе статистически выше, чем у здоровых, сохраняется повышенной и после лечения. Активность АЛТ у детей больных лямблиозом ниже, чем у взрослых. Отмеченная динамика активности трансаминаз демонстрирует проявления синдрома цитолиза у пациентов лямблиозной инвазии.

Уровень ГГТ как маркера желчеотделения более выражен у взрослых нежели детей.

Специфичными проявлениями нарушений функции печени при лямблиозе является динамика концентрации глюкозы у взрослых, показатели которых статистически выше, чем у здоровых.

Возможно, это связано с влиянием продуктов жизнедеятельности на печень.

В литература имеются единичные публикации по исследованиям функции печени при сочетанных патологиях, например, в эксперименте при сочетании токсоплазмоза и шистосомоза у лабораторных животных авторы выявляют негативный эффект T. gondii на печень [629]. В нашем исследовании средние значения активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, уровня билирубина, холестерина, глюкозы в группе больных достоверно выше, чем в группе сравнения. Активность аминотрансфераз при хроническом приобретенном токсоплазмозе ниже, чем при лямблиозе. Отмеченные показатели активности аминотрансфераз свидетельствует

о развитии цитолиза у больных с хроническим приобретенным токсоплазмозом, но менее выраженном, чем лямблиозе.

Активность ГГТ свидетельствует о большей выраженности нарушений желчеотделения у взрослых нежели детей при хроническом приобретенном токсоплазмозе.

Выявленные нарушения в показателях функций печени у обследованных нами пациентов свидетельствует об изменении в деятельности гепатобилиарной системы. Это подтверждается в математическом анализе, наличием достоверных корреляций между активностью «печеночных» ферментов: АЛТ и АСТ (r=0,86), АЛТ и ЩФ (r=0,67), АСТ и ЩФ (r=0,74), ЩФ и ГГТ (r=0,91), АСТ и амилаза (r=0,66), активностью АЛТ, АСТ и уровня общего билирубина в обоих случаях (r=0,09).

Природа выявленных нарушений обусловлена патогенетическими механизмами инвазии: холестатическими нарушениями, желчной гипертензией, которые вызывают повреждения гепатоцитов, повышение проницаемости их мембран и увеличение активности АЛТ и АСТ. Дискинетические явления обуславливают и положительную связь показателей функции печени (АСТ) и поджелудочной железы (амилаза).

Комплексное изучение иммунологической реактивности в различные фазы описторхоза, при сочетании с другими паразитозами и динамики восстановления показателей иммунитета в различные сроки после антигельминтной терапии выявило следующие особенности.

Анализ факторов врожденного иммунитета у пациентов с острым описторхозом показал, что значительно возрастает количество лейкоцитов, увеличивается относительное и абсолютное количество эозинофилов, возрастает поглотительная способность нейтрофилов, абсолютное количество моноцитов, увеличена активность миелопероксидазы – показателя активности фермента нейтрофилов. Это свидетельствует об активности факторов врожденного иммунитета – активации микробицидной и поглотительной активности нейтрофилов, увеличении уровня эозинофилов. Эозинофилы играют ведущую роль

в поглощении и разрушении антигенов гельминтов. Они элиминируют продукты их распада, инактивируют гистамин-медиатор аллергических реакций. У всех пациентов с острым описторхозом повышена концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина 8, который играет важную роль в системе врожденного иммунитета. Он служит хемокином для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов и приводит к миграции этих клеток к участку тканевого повреждения. Второй этап иммунной защиты – специфический клеточный и гуморальный иммунитет. Изменения адаптивного клеточного звена иммунитета проявляются достоверным повышением количества Т-хелперов (CD3+, CD4+). У 25% от общего числа обследуемых отмечается уменьшение абсолютного количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+, CD8+). Функцией хелперов является участие в направлении иммунного ответа. В целом абсолютное количество Т-лимфоцитов увеличивается (CD45+, CD3+). Увеличивается и абсолютное количество Т-лимфоцитов с маркером поздней активации (CD3+HLA DR+), что также говорит об активации клеточного звена иммунного ответа. Наблюдается активация гуморального звена с интенсивной выработкой антител классов IgG и IgM. Количество В-лимфоцитов значимо не отличается от нормы. Регистрируется высокий уровень IgE (увеличение в 2-6 раз), повышение показателя циркулирующих иммунных комплексов в 1,5-4 раза. Цитокиновый баланс характеризуются значительным повышением IL -8, который, возможно, вовлечен в регуляцию локальных Т-клеточных реакция [315, 316]. Предполагается, что IL-8 наряду cIL-10 и TNF-β [482, 525] способен опосредовать иммуносупрессивный эффект регуляторных Т-клеток.

Анализ иммунологических показателей у пациентов с хронической описторхозной инвазией показывает, что в неспецифическом звене иммунитета возрастает активность фермента лизосом нейтрофилов миелопероксидазы. Миелопероксидаза образует гипохлорит-анион, сильный окислитель, обладающий бактерицидным действием. Повышается поглотительная активность нейтрофилов. Возрастает относительное и абсолютное количество эозинофилов. Снижается абсолютное количество натуральных киллеров (CD-CD16+/CD56+).

В клеточном звене отмечено снижение относительного и абсолютного количества лимфоцитов. Выявлено повышенное относительное количество Т-лимфоцитов (CD3+CD19-CD16-/CD56-). Повышено относительное количество Т-хелперов (CD3+CD4+), снижено абсолютное количество Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+ CD8+).

Повышены индекс CD4/CD8 и относительное и абсолютное количество активированных Т-лимфоцитов с маркером HLA DR.

В гуморальном звене снижена концентрация общего иммуноглобулина А, повышена концентрация циркулирующих иммунных комплексов, снижена концентрация цитокинов ИФН-γ и ИЛ4.

Эти изменения свидетельствуют об особенностях иммунного реагирования в хроническую фазу: активация неспецифической резистентности, снижение возможностей адаптивного иммунного реагирования, снижение эффекторных функций клеточного и гуморального иммунитета.

Наряду с классическими критериями иммунной дисфункции развитию иммунных нарушений способствуют минорные субпопуляции лимфоцитов: двойные негативные (DN) Т-клетки и NKT- клетки.

DN-Т-лимфоциты являются регуляторами интенсивности иммунного ответа. Свое влияние DN-Т -клетки осуществляют через мишень рапамицина (mTOR).

Анализ содержания двойных негативных Т-лимфоцитов периферической крови в группе больных с острым описторхозом выявил достоверное снижение относительного и абсолютного количества DN-Т-лимфоцитов (CD4- CD8+) в сравнении с группой контроля.

У пациентов с хроническим описторхозом наблюдается тенденция к нормализации этого показателя, но в сравнении со здоровыми выявлено снижение относительного и абсолютного количества CD45+CD3+CD4-CD8—лимфоцитов.

Снижение этого пула лимфоцитов у больных с хроническим описторхозом в сравнении со здоровыми позволяет предполагать возможное участие этой минорной субпопуляции в иммуногенезе паразитарной болезни.

DN-Т-клетки, выполняя регуляторные функции в отношении эффекторных клеток адаптивной иммунной системы, при снижении их количества могут способствовать развитию аутоиммунных механизмов у пациентов с описторхозом.

NKT-клетки являются минорной субпопуляцией лимфоцитов, экспрессирующих как маркеры NK-клеток, так и Т-клеточные дифференцировочные антигены [3, 556]. Эти клетки обеспечивают быструю помощь активации и неспецифичной цитотоксичности других клеток врожденного иммунитета (NK-клеток и макрофагов) и сами могут оказывать цитотоксическое действие на клетки- мишени, в том числе инфицированные вирусами и некоторыми внутриклеточными бактериями и паразитами.

Исследование популяций NKT-клеток у больных хроническим описторхозом выявило в 50% случаев достоверное снижение количества NKT-клеток по сравнению с контролем. В 29% случаев уровень NKT-клеток повышен. В корреляционном анализе у лиц с высоким содержанием этих клеток количество их коррелирует с абсолютным количеством CD8+ (r=0,6).

NKT-клетки, являясь малочисленной популяцией, играют важную роль в регуляции направленности иммунитета.

Снижение количества этих клеток может снизить адаптивный Т-клеточный иммунитет, что снизит устойчивость к различным инфекциям, повышает риск развития опухолей.

Проведенные исследования выявили полиморфные, разнонаправленные реакции различных звеньев иммунной системы [422]. Несмотря на активную реакцию иммунной системы хозяина, гельминты способны длительно выживать, благодаря наличию особых механизмов противостояния защитным силам организма хозяина. При этом паразиты используют различные механизмы иммуносупрессии: повышенную секрецию цитокина 2 типа – IL-4; регуляторных цитокинов -TGF-β и IL -10 [557].

После антигельминтной терапии у больных острым описторхозом отмечена разнонаправленная динамика иммунных показателей. Отмечена тенденция к нормализации, характеризующих Т-популяцию: Т-лимфоцитов и Т-хелперов.

Отмечается увеличение содержания этих клеток, возрастает активность Т-киллеров. Количество клеток В-популяции не изменяется. В этот период у больных остается высокий иммунологический резерв.

В ранний период после антигельминтной терапии сохраняется дисбаланс иммунной системы. В ранний период (7 дней) и в более поздний срок (30 дней) у больных преобладают слабоактивные Т-клетки. Количество среднеактивных клеток имеет тенденцию к восстановлению в срок один месяц.

При хроническом приобретенном токсоплазмозе выявлено нарушение функционирования моноцитарно-макрофагального звена, высокая микробоцидная активность этих клеток. Низкое содержание моноцитов при хроническом приобретенном токсоплазмозе можно связать с нарушением первой фазы иммунного ответа, что влечет за собой искажение антигенпрезентирующей функции макрофагов, пораженных Toxoplasma gondii. Недостаточное количество Т-лимфоцитов обусловлено уменьшением числа клеток Т-киллерной популяции. Согласно данным литературы [42] Т-киллеры оказывают прямой цитоксический эффект на клетки, инфицированные токсоплазмами. Обнаружены разнонаправленные изменения концентрации провоспалительных (ИЛ-8 и γ-ИТФ) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-4): значительное повышение ИЛ-8, нормальная концентрация γ-ИТФ, повышение ИЛ-4.

После противопаразитарного лечения уменьшился уровень миелопероксидазы нейтрофилов (МПН), отмечена тенденция поглотительной активности фагоцитов. Резервные возможности нейтрофилов увеличиваются, но не достигают уровня здоровых. Положительная динамика имела место в популяции Т-лимфоцитов, цитокинов, но показатели не достигали уровня контрольной группы.

Сравнительный анализ изменений иммунного статуса у больных моноинфекциями и микстинфекциями выявил нарушение в разных звеньях иммунитета. Общими изменениями являются активация нейтрофильно/макрофагального звена, характеризующегося высоким уровнем ИЛ-8 и бактерицидного ферменты нейтрофилов, дисбаланс Т-системы в результате

значительного снижения Т-цитотоксических клеток как результат невысокой концентрации γ-ИТФ, высокий иммунологический резерв. Изменения, характеризующие функционирование В-системы различаются. Выявлена поликлональная активация В-лимфоцитов с интенсивной выработкой иммуноглобулинов класса А и М в группе микстинфекции.

Изучены особенности регуляции иммунитета за счет системы цитокинов (ИЛ-8, γ-ИТФ, ИЛ-4). Обнаружены разнонаправленные изменения концентрации цитокинов у больных с ХО, ХПТ и микстинфекцией (ХО и ХПТ). У всех обследованных выявлен повышенный уровень ИЛ-8, который является мощным хемотоксическим и активирующим фактором для нейтрофилов, привлекая их в очаг воспаления. Отсутствие вариабельности концентрации γ-ИТФ и ИЛ-8 у больных с ХО и микстинфекцией свидетельствуют о слабом специфическом иммунном ответе. Высокое содержание ИЛ-4 и больших ХПТ свидетельствует о развитии иммунного ответа по типу Т-хелперов 2.

В формировании описторхоза как болезни участвует микробиологические процессы [193, 195]. Исследованиями в клинике института изучено состояние микрофлоры органов локализации паразита. По сведениям литературы установлены фазы развития дисбиоза, обусловленное ответной реакцией организма хозяина. При этом высокая обсемененность желчевыделительной системы в ранние сроки инвазии, по мнению авторов, может быть обусловлена формированием иммунного воспаления и иммунодепрессии [386].

В наших исследованиях мы провели анализ бактериологического исследования содержимого кишечника у 453 больных в хронической фазе инвазии. Выявлены нарушения микробиоценоза у больных в 62% наблюдений. Диагностированы нарушения I степени (23,14% наблюдений), II (10%) и III степени (26,9%). При этом самые выраженные нарушения микробиоценоза кишечника выявлены у больных с длительностью инвазии более 10 лет и частыми повторными заражениями.

Достоверно снижено количество нормальной микрофлоры: лактобактерий, бифидобактерий, нормальных эшерихий и энтерококков. Выделялись

лактозонегативные и гемолитические кишечные палочки и разнообразная микрофлора: бактерии семейства Enterobacteriaceae более, чем у 30% обследованных. При этом чаще всего выделили бактерии рода Klebsiella, Enterobacter и Citrobacter. Нередко регистрировали стафилококк золотистый, грибы рода Candida. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных имеют сложную природу. В развитии этих нарушений участвует токсическое влияние продуктов жизнедеятельности гельминтов и нарушение функций желудочно-кишечного тракта.

Нарушение функций нормальной микрофлоры, несомненно, ведет к нарушению функции желудочно-кишечного тракта, нарушению метаболизма, что отражается на клинической симптоматике.

Описторхоз – «полостной» гельминтоз, описторхи локализуются в протоках печени и поджелудочной железы. В отличии от него токсоплазмоз относится к тканевым паразитозам. При хронической приобретенном токсоплазмозе исследования кишечной микрофлоры проведено у 425 больных. Отмечено существенное снижение лактобактерий, бифидобактерий, нормальный эшерихий. Лактозонегативные палочки идентифицированы в 17,4% наблюдений. В структуре выделенной условно-патогенной микрофлоры преобладали бактерии семейства Enterobacteriacae (роды Klebsiella, Enterobacter и Citrobacter), стафилококк золотистый, грибы рода Candida.

Учитывая цикл развития, «шоковым органом» при токсоплазмозе является кишечник. Начало патологического процесса происходит с внедрения возбудителя в нижних отделах тонкой кишки, откуда токсоплазмы через лимфу и кровь разносятся в органы и ткани. Это «пусковой механизм» развития дисбактериоза при хронической приобретенном токсоплазмозе.

Одним из первых симптомокомплексов в развитии патологического процесса является дисфункция толстого отдела кишечника как следствие воздействия паразитов.

Третьим паразитозом, при котором мы исследовали микрофлору кишечника, был лямблиоз, возбудитель которого паразитирует в тонкой кишке. Воздействие

лямблий на макроорганизм многогранно. Они блокируют всасывание в тонком отделе кишечника, забирают питательные вещества, оказывают механическое и токсическое воздействие на слизистую кишечника, что вызывает повышение проницаемости кишечной стенки. Создается благоприятная почва для формирования аллергических состояний. Эти процессы обуславливают и нарушения микробиоценоза кишечника [360].

При обследовании 310 пациентов с лямблиозной инвазией – детей и взрослых – выявлены полиморфные изменения состава микрофлоры: дефицит бактерий рода Lactobacillus во всех возрастных группах, снижение бактерий рода Bifidobacterium, недостаток бактерий рода Enterococcus, кишечной палочки.

При нарушении нормальной микрофлоры выявляются условно-патогенные микроорганизмы: E. coli (Lac-), E. coli (Gem+), грибы рода Candida, S. Aureus, представители бактерий семейства Enterobacteriaceae (роды Klebsiella, Enterobacter и Citrobacter) у детей и взрослых.

Таким образом, можно заключить, что паразитарные инфекции вне зависимости от локализации возбудителя ведут к закономерной единообразной поломке в звене микробиоценоза кишечника.

При этом дефицит нормофлоры - бифидобактерий и лактобактерий способствует появлению условно-патогенных бактерий клебсиелл и штаммов Escherichia coli, обладающих гемолитическими и сниженными функциональными свойствами.

Выявление патогенных факторов микрофлоры имеет большое значение в расшифровке патогенеза и тактики лечения и реабилитации [201].

Генетическая пластичность бактерий определяет огромное многообразие штаммов от авирулентных до высокопатогенных. Использование полногеномного секвенирования позволило определить подтипы E. coli и K. pneumoniae.

Отмечено заселение толстой кишки энтеропатогенными штаммами E. Coli (ETEC-06, 08, 025; EPEC -018; EIEC-O144), носителями кластеров О-антигенов (80,0%) и генов, связанных с патогенностью (38,6%) у больных хроническим описторхозом.

В 9 из 13 исследованных штаммовE. Coli от больных описторхозом, были из групп ETEC -O6,O8, O25; EPEC -018; EIEC-O144, ExPEC-O1; O2. Выявлены кластеры генов O- и H-серогрупп, которые являются к диареегенными – энтеротоксичными (ETEC), энтеропатогенными (EPEC) и энтероинвазивными (EIEC). Также выявлены кластеры геном O-серогрупп внекишечных патогенных E. Coli (ExPEC), являющихся возбудителями инфекций мочевыводящих путей, бактериемией, менингитов. Это свидетельствует о том, что описторхозная инвазия способствует заселению организма человека патогенными штаммами кишечной палочки, что может быть связано с нарушением иммунореактивности и влиянием метаболитов O. felineus.

Рассматривая гельминтозный процесс как результат антагонистических взаимоотношений между гельминтом и их хозяевами, классики паразитологии [447] выделяя 3 основных компонента, особое внимание уделяли защитным реакциям хозяина, которые не только ограничивают жизнедеятельность гельминтов, но и являются патологическим фактором для организма хозяина. В этом звене инвазионного процесса большую роль играют генетические особенности хозяина и паразита [447].

Современные технологии позволяют расшифровать генетические особенности метаболических процессов, которые могут воздействовать на характер и тяжесть клинических проявлений болезни [10,56].

Исследования метаболических процессов у больных хроническим описторхозом с генетическими полиморфизмами, определяющими предрасположенность к сахарному диабету 2 типа, выявили, что наличие мутаций в генах PPARG, TCF7L2, HHEX, IGF2BP2, SLC30A8 отягощает течение инвазии, влияет на функциональную активность поджелудочной железы (АМ), желчеотделение (ЩФ, уровень билирубина).

В присутствии редкого аллеля гена KF2BP2 у больных хроническим описторхозом зарегистрированы нормальные показатели активности ЩФ.

Выявленные изменения биохимических показателей могут свидетельствовать о значении генетических особенностей организма человека на воздействие гельминта [49, 60, 113, 267, 268].

У больных с мутациями в локусе rs12255372 гена TCF7L2 в группе с минорным аллелем зарегистрировано достоверное повышение активности АЛТ. Возможно, что это связано с участием гена TCF7L2 в процессах метаболизма, усилении воспалительных процессов, сосудистых реакциях и, как результате, усилении цитолиза в ответ на дополнительное воздействие продуктов распада гельминтов [297].

Локус rs1111875 гена HHEX у больных с минорным аллелем содействует снижению уровня билирубина после устранения инвазии, так как принимает участие в работе печени и поджелудочной железы [540].

Исследовали показатели проб печени у пациентов с хроническим описторхозом с мутациями и их отсутствии с предрасположенностью к нарушениям липидного обмена: гены аполипопротеинов Е, В, С (APOE, APOB, APOC3), АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (ABCA1), липопротеиновой липазы (LPL), сериновой протеазы (PCSK9), параоксаназы (PON1).

Полученные результаты показывают, что наличие мутаций в локусе rs7412 гена APOE замедляет процесс восстановления после терапии аминотрансфераз, ЩФ и уровня билирубина.

Наличие мутаций в локусах APOC3 rs285417; APOE rs7412 усиливает негативное влияние инвазии на состояние и функции гепатоцитов: активность АСТ, АЛТ, ГГТ. Присутствие редкого аллеля APOC3 rs5128 сохраняет активность АЛТ как у здоровых. При наличии редкого аллеля PCSK9 rs 11206510 активность ЩФ зарегистрирована как в контроле.

После антигельминтного лечения реакция отдельных показателей у пациентов с мутациями обусловлена участием белков - аполипопротеинов Е и с - III, А-I, липопротеиновой липазы и пароксаназы-1 в метаболических процессах и на инвазию и продукты распада гельминтов.

В предыдущих главах мы описали своеобразие иммунного реагирования при описторхозной инвазии. Отмечены разнообразные и полиморфные изменения всех звеньев [262, 263]. Выявлены взаимосвязи между показателями иммунной и гепатобилиарной систем [45, 60]. Высказано предположение о возможном влиянии генетических полиморфизмов на особенности реакции иммунной системы.

В литературе имеются сведения о влиянии полиморфизмов, ассоциированных с нарушением углеводного и липидного обмена на иммунопатогенетические процессы [549, 615, 481].

Проведены исследования влияния генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к СД2 типа и нарушениям обмена липидов у пациентов с хроническим описторхозом, которые выявили различия в иммунопатогенезе.

В разных группах больных с наличием и без мутаций регистрируются процессы, приближающие показатели к нормальным значениям, так и усугубляющие вызванные инвазией изменения в сравнении с группой здоровых.

Выявлено, что полиморфизмы, нарушающие регуляцию липидного обмена, разнонаправленно влияют на иммунную реактивность [78].

Повышено количество В-лимфоцитов и других показателей активации гуморального звена иммунитета в ответ на инвазию, которые выявляются в группах с наличием мутаций в генах APOE (rs 429358, PCSK9, ABCA1, APOC3 rs 2854117), и, которое, возможно, способствуют более эффективной реакции на постоянную антигенную стимуляцию.

Изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, характерные для описторхозной инвазии, усугубляются при наличии и мутаций в генах PCSK9, ABCA1, APOC3 rs 2854117. Мутации в генах APOC3 rs 5128, LPL rs 268 активируют неспецифическую резистентность больных хроническим описторхозом, с другой стороны, этот эффект может быть связан и с истощением бактерицидного резерва нейтрофилов. В целом, «протективными» для иммунопатогенеза хронического описторхоза можно считать минорные аллели генов APOE rs 429358, APOC3 rs 2854117, LPL, rs 268, LPL, rs 328, PON1 rs662.

Анализ результатов показал, что у больных хроническим описторхозом с разными генотипами, предрасполагающими к нарушениям углеводного и липидного обмена, выявлены существенные различия в показателях иммунной системы, что может влиять и на течение болезни. Мутации в разных локусах генов PCSK9, ABCA1, APOE, APOC3 и PON1 оказывают противонаправленное воздействие на показатели разных компонентов иммунного ответа.

При наличии мутаций в генах PPARG, TCF7LO2 rs 1225537, CDKAL1, CDKN2A/2B, SLCA8, LPL возбудитель описторхоза вызывает существенную реакцию иммунного ответа, мутации в гене липопротеиновой липазы, возможно, оказывают «протективный» эффект на иммунную систему больных описторхозом. При этом эффект всех исследованных генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к развитию СД 2 типа, оказался преимущественно негативным. Эти исследования требуют дальнейшего продолжения.

ВЫВОДЫ

1. Дана комплексная характеристика эпидемиологической ситуации в РФ по паразитарным болезням, которая свидетельствует о высокой активности эпидемического процесса, несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости (2010–2022 гг.).
2. К особенностям эпидемической ситуации по паразитарным болезням в настоящее время относятся: многообразие нозологий (по данным официальной статистики в Российской Федерации регистрируются 40 нозологических форм), широкое распространение (паразитозы регистрируются во всех субъектах РФ), выраженная дисперсия показателей заболеваемости в Российской Федерации и регионов, преобладание в структуре заболеваний детей, отсутствие различий в заболеваемости между жителями города и сельской местности, совпадение нозоареалов и формирование сочетанных форм, тенденция снижения заболеваемости на фоне снижение охвата населения паразитологическими и серологическими обследованиями.
3. По данным серологического обследования 121440 пациентов, обратившихся в клиническое отделение ТНИИКИП, жителей Тюменской области серопревалентность к возбудителю описторхоза 13,59% (8,57%- у детей; 15,17%- у взрослых); серопревалентность к возбудителю эхинококкоза составила 14,83% (у детей – 14,39%, у взрослых – 14,88%); лямблий – 24,45% (31,05% у детей, 18,4% у взрослых); токсоплазм – 29,35% (6,83% у детей, 37,35% у взрослых); аскаридам - в 11,98% (10,73% -у детей, 13,47% у взрослых); трихинеллам – в 2,27% случаев выявлены антитела класса G (3,97%-у детей, 2,06% -у взрослых). Это свидетельствует о выраженной иммунной прослойке к возбудителям паразитозов среди населения Тюменской области и риске формирования сочетанных форм.
4. У пациентов клиники сочетанные формы диагностированы у взрослых в 38,9%, детей- 34,6% наблюдений. Отмечены возрастные особенности микст-форм: чаще сочетания выявлено у детей в возрасте 7–14 лет (8,1%), у взрослых – 30–39 лет (22,5%). Зарегистрировано сочетание двух (75,9%), трех (19,41%), четырех

(3,94%), пяти (0,7%) нозологий. В 51,5% случаев у пациентов диагностировали сочетания с описторхозной инвазией как эндемичной патологией.

5. У здоровых жителей Тюменской области сочетание серопозитивности к паразитозам выявлено в 14,17% случаев от 3 до 13 вариантов сочетаний двух, трех и четырех нозологий. Математический анализ эпидемиологических факторов выявил ряд особенностей формирования микст-форм: риск возникновения сочетаний был выше в 3,5 раза у жителей сельской местности, чем города, у мужчин в 1,5 раза чаще, нежели у женщин, у лиц старше 60 лет, в 1,7 раза у рыбаков-любителей. Риску сочетаний с описторхозом способствовало в 1,5 раза присутствие в рационе питания блюд из рыбы семейства карповых.

6. Сероэпидемиологические исследования среди населения регионов подтвердили широкое распространение и вариабельность сочетания паразитозов: в населенных пунктах Ямало-Ненецкого автономного округа сочетанные формы зарегистрированы в 17,4% наблюдений от 2–4 нозологий, Ханты-Мансийского автономного округа в 29,22%, Курганской области в 15,46%, Омской области от 21,6-53,57% в разных населенных пунктах. Во всех этих регионах выявлены сочетания с описторхозом как эндемичным гельминтозом, однако имелись региональные особенности сочетаний.: в ЯНАО – с токсоплазмозом, токсокарозом, Курганская область – инфекциями, передающимися иксодовыми клещами, Омской области – токсокарозом, что обусловлено экологическими и социальными факторами. В Хабаровском крае, Амурской области (бассейн р. Амур) сочетания паразитозов установлены в 19,12% наблюдений при доминирующем гельминтозе – клонорхозе.

7. Иммунные механизмы в ответной реакции на инвазию в острую фазу описторхоза характеризуются включением факторов врожденного иммунитета - активацией микробицидной и поглотительной активности нейтрофилов, увеличением количества эозинофилов, активацией клеточного иммунитета – повышением абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD45+CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), усилением гуморального звена – повышение концентрации иммуноглобулинов классов М и G и циркулирующих иммунных комплексов.

8. Особенности иммунного реагирования в хронической фазе описторхоза проявляются активацией неспецифической резистентности – повышением значений кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов, повышением поглотительной активности и повышением активности ферментов нейтрофилов - миелопероксидазы, повышением концентрации ИЛ-8, снижением возможностей адаптивного иммунитета реагирования - уменьшением количества эффекторных CD8 и снижением концентрации общего иммуноглобулина А, снижением уровня ИФН-γ и ИЛ-4. Исследование «редких» минорных субпопуляций лимфоцитов выявляет снижение количества DNT-лимфоцитов и NKT- клеток в 50% наблюдений. Дисбаланс иммунной системы сохраняется в ранние сроки после антигельминтного лечения.

9. Результаты комплексного лабораторного обследования метаболических процессов выявили полиморфные изменения функции печени в острую и хроническую фазы описторхоза, свидетельствующие о нарушении желчеотделения (повышение активности ЩФ, ГГТ, билирубина, холестерина) и синдроме цитолиза (повышение активности аминотрансфераз). Резидуальный период характеризуется этапностью восстановления функциональных проб печени: синдром холестаза купируется медленнее, чем цитолиза, что обусловлено влиянием иммунопатологических повреждений. Характер нарушений при ХПТ, лямблиозе и их сочетании аналогичны при описторхозе. Самые высокие показатели АЛТ и ГГТ выявлены при сочетании ХПТ и лямблиоза. Взаимосвязь иммунорегуляторных связей и метаболических процессов демонстрируют корреляции показателей иммунореактивности и функциональных проб печени.

10. Исследование микрофлоры кишечника у больных хроническим описторхозом выявили нарушения микробиоценоза I степени в 23,1% наблюдений, II степени – 10% и III степени в 65% случаев, снижение содержания нормальной микрофлоры - лактобактерий, бифидобактерий, нормальных эшерихий и энтерококков, выделение лактозонегативных и гемолитических штаммов кишечной палочки, бактерий рода Klebsiella, золотистого стафилококка. В кишечной микрофлоре при ХПТ и лямблиозе выявлены аналогичные нарушения.

Молекулярно-генетическая характеристика штаммов Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae от больных хроническим описторхозом выявила наличие штаммов E. coli – носителей факторов патогенности и вирулентности в 39,3% случаев, штаммов K. pneumoniae, обладающих широким спектром антибактериальной резистентности, что можно расценить как фактор тяжелого течения инвазии и риска прогрессирования.

11. Исследование биохимических и иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом, имеющих мутантные аллели полиморфизмов, ассоциированных с развитием сахарного диабета второго типа и нарушений липидного обмена, выявили разнонаправленные отклонения, которые можно интерпретировать как неблагоприятное влияние инвазии на функции гепатобилиарной и иммунной систем (наличие мутаций в генах KCNJ11, PPARG и TCF7L2, HHEX и SLC30A8, APOE, APOB) и как «протективный» эффект на течение патогенетического процесса при инвазии (наличие мутаций в генах IGF2BP2, LPL, сериновой протеазы и параоксаназы).

12. Апробирован многоуровневый и многофакторный анализ для оценки активности эпидемического процесса в целях совершенствования эпиднадзора и на основе комплексного обследования пациентов (биохимического, иммунологического, микробиологического, молекулярно-биологического) для обследования и патогенетического лечения до и после проведения специфической терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью совершенствования эпидемиологического надзора за паразитарными болезнями рекомендовано ведение эпидемиологического мониторинга с использованием многофакторного анализа показателей заболеваемости, в том числе, гендерных, возрастных группах и по месту проживания, уровня пораженности, серопревалентности, учитывая обеспеченность населения санитарно-паразитологическими исследованиями объектов окружающей среды, уровень загрязнения отдельных объектов окружающей среды возбудителями паразитозов, обеспеченность населения паразитологическими, серологическими, молекулярно-биологическими исследованиями биоматериала.
2. Учитывая широкое распространение совпадений нозоареалов различных паразитозов в регионах, полиморфность симптоматики, целесообразно проводить комплексное обследование на паразитозы при сероэпидемиологических исследованиях и для дифференциальной диагностики у пациентов.
3. Выявленные нарушения функций гепатобилиарной системы диктуют необходимость включать в комплекс лабораторного обследования больных паразитарными болезнями исследования функциональных проб печени и в комплекс патогенетического лечения препаратов, нормализующих функции печени.
4. Включение в комплекс обследований микрофлоры кишечника имеет практическое значение для полноценного комплексного патогенетического лечения с применением пробиотиков.
5. Оценка состояния иммунной системы, особенности функционирования всех звеньев иммунореактивности при паразитарных болезнях необходима для выделения показателей, требующих иммунокоррекции при проведение реабилитационных мероприятий.
6. Рекомендуется применение методов для оценки характера, тяжести течения, риска прогрессирования патологического процесса, в частности, пиросеквенирования с использованием генетических полиморфизмов,

определяющих наследственную предрасположенность метаболических нарушений (предрасположенность к сахарному диабету 2 типа, липидного обмена).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1) Необходимо продолжить исследования по совершенствованию эпидемиологического надзора с проведением мониторинга эпидпроцесса паразитарных болезней с применением молекулярно-биологических методов и методов пространственно-временного прогнозирования.

2) Продолжить изучение структуры и особенностей течения сочетанных форм паразитозов.

3) Нуждаются в дальнейшем углубленном изучении патогенетические механизма формирования сочетанных форм паразитарных болезней различной этиологии

4) Изучение клинико-иммунологических особенностей совместного течения паразитозов

5) Продолжить изучение влияние микрофлоры на тяжесть и исходы инвазионного процесса при паразитозах

6) Изучение взаимосвязи генетических характеристик и тяжести течения заболеваний

7) Изучение влияния различных терапевтических схем лечения при сочетании паразитозов

8) Оценка отдаленных исходов инвазионного процесса, определение групп риска

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

В-л (CD19) – В-лимфоциты

COXI - Cytochorome oxidase

CRP - С-реактивный белок

DALY сокр. от disability-adjusted life year - годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности

DNT -клетки - Double negative T cells

E. Coli – Escherichia coli

FAO/WHO (Food and Agriculture Organization or United Nations/World Health Organization

ITS2 - Internal transcribed spacer

miRNA - микроРНК — малые некодирующие молекулы РНК

Th17- Т-хелперы 17

Th2 – Т-хелперы 2

АМ - альфа-амилаза

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АЛЬБ - альбумины

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БЕЛ -белок

ВЛКЭ – Весенне-летний клещевой энцефалит

ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения

ГАЧ – гранулоцитарный анаплазмоз человека

ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза

ГЛ - глюкоза

ГС – группа сравнения

ДИ -доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДФО – Дальне-Восточный Федеральный округ

et al - и другие

ЕК-клетки – естественные киллеры

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗЛ – здоровые люди

ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз

ИЛ -4- интерлейкин 4

ИЛ-6 -интерлейкин 6

ИЛ-8 -интерлейкин 8

ИФА- иммуноферментный анализ

ИФН -интерферон

γ-ИТФ – гамма-интерферон

ИХА - иммунохроматографический метод

Л- лимфоциты

МП нейтрофилов- миелопероксидаза нейтрофилов

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

МУК - методические указания

МЭЧ -моноцитарный эрлихиоз человека

НГ - нейтрофильные гранулоциты

НИИ – научно-исследовательский институт

НПЗЖВП- непаразитарные заболевания желчевыводящих путей

НСТ стим. – тест с Нитросиним тетразолием индуцированный

НСТ спон. – тест с Нитросиним тетразолием спонтанный

ОБ - общий билирубин

ОО- острый описторхоз

ПИ - паразитологическими исследованиями

ПЦР - полимеразная цепная реакция

Пос. - поселок

РНК - Рибонуклеиновая кислота

РСО-Алания – Республика Северная Осетия -Алания

РФ- Российская Федерация

с соавт. – с соавторами

СЗФО – Северо-Западный Федеральный округ

СИ - серологические исследования

СКФО – Северо-Кавказский Федеральный округ

СПП - санитарно-паразитологические пробы

СФО -Сибирский Федеральный округ

США -Соединенные Штаты Америки

Та – Т-активные

Тк – Т-киллеры

Тл- Т-лимфоциты

Тх- Т-хелперы

Тц – Т-цитотоксические

Тх/Тцит. – Т-хелперы- Т-цитотоксические

УЗИ ОБП - ультразвуковое исследование органов брюшной полости

УФО - Уральский Федеральный округ

ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов

ФБУН ТНИИКИП - Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии»

ФБУН НИИ ПМБ - Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» (ФБУН ГНИПМБ) Роспотребнадзора г. Оболенск.

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ХОЛ - холестерин

ХМАО- Ханты-Мансийский автономный округ

ХО - хронический описторхоз

ХПТ – хронический приобретенный токсоплазмоз

ХЭ - холинэстераза

ЦВС- центральное водоснабжение

ЦГиЭ -Центр гигиены и эпидемиологии

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ЦФО – Центральный Федеральный округ

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭКГ- электрокардиографическое исследование

ЮФО -Южный Федеральный округ

ЯНАО -Ямало-Ненецкий автономный округ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азарова, Ю. Э. Полиморфные варианты rs4712524 и rs6931514 гена *CDKAL1*: связь с риском развития сахарного диабета 2 типа в русской популяции / Ю. Э. Азарова // Естественные и технические науки. - 2020. - № 9 (147). - С. 28-37.

2. Азимова, Н. М. Клинико-неврологическая и иммунологическая характеристика больных с судорожным синдромом при гименолепидозе и лямблиозе / Н. М. Азимова, Г. К. Садыкова, Х. Ю. Ахмедова // Врач-аспирант. - 2010. - № 1 (38). - С. 4-8.

3. Акинфиева, О. В. NKT-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа / О. В. Акинфиева, Л. Н. Бубнова, С. С. Бессмельцев // Онкогематология. - 2010. - № 4. - С. 39-47.

4. Активность эпидемического процесса токсокароза в Омской области и результаты оценки риска заражения токсокарозом у лиц из очага данного паразитарного заболевания / А. Н. Летюшев, М. А. Вайтович, А. С. Крига, Ю. С. Сивер. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии (Тюмень). – Ижевск: ООО "Принт-2", 2016. – С. 68-71.

5. Актуальные вопросы геогельминтозов на территории Дальнего Востока России / О. Е. Троценко, И. Б. Иванова, А. Г. Драгомерецкая [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 11 (284). – С. 37-40.

6. Альтгаузен, А. Я. Двойная инвазия Opisthorchis felineus и Lamblia intenstinalis / А. Я. Альтгаузен, С. А. Розенфельд, Р. Н. Порчик // Врачебное дело. – 1934. - № 9. – С. 555-560.

7. Альтгаузен, А. Я. Трематодные (дистоматозные) заболевания печени и желчных путей, в частности, описторхозы / А. Я. Альтгаузен // Клиническая медицина. – 1929. – Т. VII. - № 4. – С. 254-260.

8. Анализ активности токсоплазменной инвазии у людей пожилого и старческого возраста / Д. Б. Гончаров, Е. В. Аббазова, Я. А. Зоркина [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2023. - № 2. - С. 14-22.

9. Анализ показателей NKT - клеток у больных хроническим описторхозом / Л. В. Курлаева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: седьмой сборник научных работ / ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора. – Ижевск: ООО "Принт", 2019. – С. 134-136.

10. Анализ показателей генетической предрасположенности к развитию сахарного диабета второго типа в группе риска больных хроническим описторхозом / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов и паразитологов, Москва, 16-17 ноября 2017 г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИ эпидемиологи и микробиологии им. Пастера, 2017. - С. 455-456.

11. Анализ эпидемической ситуации по описторхозу в динамике за двадцатилетний период наблюдений / Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова, И. В. Бакштановская. - Текст : непосредственный [и др.] // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Ижевск: ООО "Принт-2", 2016. – С. 174-180.

12. Актуальность сероэпидемиологических исследований при гидатидозном эхинококкозе / Л. А. Ермакова, Н. В. Головченко, Т. Н. Твердохлебова [и др.]. - Текст : непосредственный // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: материалы докладов международной научной конференции, 16-17 мая, г. Москва. – 2017. – № 18. – С. 159-161.

13. Андреева, И. В. Современные доказательные данные эффективности применения Lactobacillus rhamnosus GG и Bifidobacterium lactis Bb-12 в

педиатрической практике / И. В. Андреева // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. - № 1. – С. 50-57.

14. Анохин, В. А. Роль основных представителей анаэробной кишечной флоры в норме и патологии / В. А. Анохин, Ю. А. Тюрин // Казанский медицинский журнал. - 2001.- № 2. - С. 149- 151.

15. Асирян, Е. Г. Клинико-иммунологическое обоснование применение иммунокорригирующего лечения у детей с бронхиальной астмой: монография / Е. Г. Асирян. - Витебск: ВГМУ, 2018. - 243 с. - Текст : непосредственный.

16. Асланова, М. М. Современные аспекты диагностики аскаридоза на ранней миграционной стадии / М. М. Асланова // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 5 (242). – С. 39-41.

17. Ассоциативный симбиоз: монография / О. В. Бухарин, Е. С. Лобакова, Н. В. Немцева, С. В. Черкасов; под ред. О. В. Бухарина. – Екатеринбург, 2007. – 264 с. – ISBN 5-7691-1881-4. - Текст: непосредственный.

18. Ассоциация полиморфизмов генов SLC30A8 и MC4R с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа / Е. С. Мельникова, С. В. Мустафина, О. Д. Рымар [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. - № 3. – С. 215-225. – DOI 10.14341/DM12767.

19. Ассоциация полиморфных локусов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в различных этнических группах Российской Федерации / Д. Ш. Авзалетдинова, Т. В. Моругова, Л. Ф. Шарипова, О. В. Кочетова // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. - № 3. – С. 262-272. – DOI 10.14341/DM12531.

20. Астафьев, Б. А. Гельминтозы человека с позиции теории паразито-хозяинных отношений / Б. А. Астафьев. - Текст : непосредственный // Экология гельминтов и эпидемиологические (эпизоотологические) особенности гельминтозов в условиях антропопрессии: материалы научной конференции Всесоюзного общества гельминтологов. Вып. 36. - Москва, 1986. – С. 20-38.

21. Астафьев, Б. А. Достижения отечественной науки в изучении патогенеза гельминтозов / Б. А. Астафьев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1998. - № 2. – С. 8-11.

22. Ахрем-Ахремович, Р. М. К клинике и лечению описторхозной болезни / Р. М. Ахрем-Ахремович // Клиническая медицина. – 1953. - № 10. – С. 10-16.

23. Бакуев, М. М. Особенности секреции миелопероксидазы и хемилюминесцентного ответа нейтрофилов человека при контакте со стимуляторами различной природы / М. М. Бакуев, М. З. Саидов, А. А. Бутаков // Иммунология. - 1991. - № 1. - С. 15-17.

24. Бакштановская, И. В. Анализ комплекса биохимических показателей функций печени при хроническом описторхозе / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 4. – С.18-21.

25. Бакштановская, И. В. Основные биохимические показатели функции печени при микст-инфекции хронический описторхоз - хронический приобретенный токсоплазмоз / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии (Тюмень). - Ижевск: ООО Принт -2, 2016. - С. 12-17.

26. Беклемишев, Н. Д. Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях): монография / Н. Д. Беклемишев. - Москва: Медицина, 1986. - 256 с. - Текст: непосредственный.

27. Белозеров, Е. С. Описторхоз / Е. С. Белозеров, Е. П. Шувалова. - Ленинград: Медицина, 1981. - 128 с. - (Библиотека практического врача. Инфекционные и паразитарные болезни). - Текст : непосредственный.

28. Беляков, В. Д. Современные аспекты изучения эпидемического процесса применительно к зоонозным природно-очаговым инфекциям / В. Д. Беляков // Вестник Академии медицинских наук СССР. - 1980. - № 10. - С. 15-19.

29. Биогельминтозы на юге России / Т. И. Твердохлебова, Л. А. Ермакова, О. С. Думбадзе [и др.]. - Текст : непосредственный // Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период: Всероссийская конференция; Тюмень, 25-26

сент. 2013 года; тезисы докладов / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - Тюмень, 2013. - С. 167-168.

30. Биохимическая характеристика функций печени при различных клинических формах хронического описторхоза / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, А. Л. Шонин, В. К. Терехина [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2002. – № 1. – С. 12-16.

31. Биохимические показатели функций печени при хроническом описторхозе у серопозитивных и серонегативных больных / И. В. Новикова, Г. А. Велижанина, Н. А. Иванова [и др.]. - Текст : непосредственный // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней: сборник трудов Российской научно-практической конференции в связи с 50-летием со дня организации Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии; Тюмень, 24-25 сент. 2015 г. / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ТНИИКИП. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - Т. 1. - С. 251-254.

32. Биохимические показатели функций печени у больных с микстинфекцией лямблиоз+хронический приобретенный токсоплазмоз / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней: сборник трудов Российской научно-практической конференции в связи с 50-летием со дня организации Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии; Тюмень, 24-25 сент. 2015 г. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - Т. 1. - С. 20-25.

33. Бондарь, И. А. Генетические основы сахарного диабета 2 типа / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова // Сахарный диабет. - 2013. - 4. - С. 11-16.

34. Бондарь, Т. П. Морфофункциональное состояние эозинофилов у больных токсоплазмозом / Т. П. Бондарь, Н. М. Ишкова, О. И. Запорожцева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. - № 9. – С. 53.

35. Бражникова, Н. А. Рак печени, желчных путей и поджелудочной железы при хроническом описторхозе / Н. А. Бражникова. - Текст : непосредственный //

Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: Материалы первой Международной юбилейной конференции, посвященной 110-летию со дня открытия проф. К. Н. Виноградовым сибирской двуустки у человека. 2-5 апреля 2001 г. - Томск, 2001. - С. 57-58.

36. Бронштейн, А. М. Гельминтозы органов пищеварения: проблемы диагностики и лечения / А. М. Бронштейн, Н. А. Малышев, В. И. Лучшев // Русский медицинский журнал.- 2005. - Т. 7, № 2. - С. 67-69.

37. Бронштейн, А. М. Кишечные нематодозы: клиника, диагностика, лечение / А. М. Бронштейн // Качество жизни. Медицина. - 2004. - № 1. - С. 16-22.

38. Бронштейн, А. М. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы: учебное пособие / А. М. Бронштейн, А. К. Токмалаев. - Москва: Издательство РУДН, 2002. - 207 с.: ил. - Текст : непосредственный.

39. Бронштейн, А. М. Трематодозы печени: описторхоз, клонорхоз / А. М. Бронштейн, В. И. Лучшев // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6. - № 3. - С. 140 – 148.

40. Бухарин, О. В. Микросимбиоценоз: монография / О. В. Бухарин, Н. Б. Перунова. - Екатеринбург: УрО РАН, 2014. - 260 с. - Текст : непосредственный.

41. Быковский, А. Ф. Актуальные вопросы проблемы смешанных инфекций / А. Ф. Быковский. - Текст : непосредственный // Смешанные инфекции: сборник научных трудов. – Москва, 1986. – С. 3-7.

42. Васильев, В. В. Приобретенный токсоплазмоз у лиц молодого возраста (патогенез, диагностика, лечение, военно-врачебная экспертиза) : автореферат диссертации доктора медицинских наук: 14.00.10 / Васильев Валерий Викторович ; научный консультант Ю. В. Лобзин; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. - Санкт-Петербург, 2002. - 36 с.

43. Вахромеева, К. А. Полиморфные генетические маркеры сахарного диабета 2-го типа и их ассоциации с клинико-метаболическими показателями в русской популяции : специальность 14.01.02 "Эндокринология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Вахромеева Ксения Александровна. – Тюмень, 2015. – 22 с.

44. Взаимодействие паразитов и бактерий в организме хозяина / Е. В. Степанова, А. М. Алешко, Д. А. Медончак [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2021. - № 1. - С. 40-48.

45. Взаимосвязи биохимических и иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом / И. В. Бакштановская, К. Б Степанова, Г. А. Кальгина, Т. Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2018. - № 2. - С.13-19.

46. Взаимосвязь дисбиотических нарушений содержимого толстой кишки и иммунологических показателей при хроническом описторхозе / Л. В. Катаева, Н. Ф. Карпухина, А. А. Вакарина [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: седьмой сборник научных работ / ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора. – Ижевск: ООО "Принт", 2019. – С. 89-94.

47. Винников, М. Э. Роль бактериального фактора в патогенезе описторхоза / М. Э. Винников, Л. С. Егорова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 1948. - № 2. - С. 113-121.

48. Влияние альфа- и бета-адреноблокаторов на продукцию цитокинов при развитии гуморального иммунного ответа / Е. Ю. Шерстобоев, А. П. Бабенко, Д. А. Климентова, Н. В. Масная // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2007. – Т. 27, № 1. – С. 47-50.

49. Влияние генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, на некоторые лабораторные показатели у больных хроническим описторхозом, вызванным Opisthorchis felineus / А. Н. Косырева, И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: Актуальные проблемы и решения: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. акад. И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, 11–12 сентября 2019 года, г. Нижний Новгород. - Нижний Новгород, 2019. - С. 228-230.

50. Влияние паразитарных простейших на кишечную микробиоту экспериментальных животных / И. А. Абрамов, В. М. Ракова, О. В, Руднева [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2023. - № 2. – С.45-52.

51. Влияние фенотипических характеристик Esherichia coli на их антагонистическую активность при описторхозной инвазии / Л. В. Катаева, Н. Ф. Карпухина, А. А. Вакарина [и др.] // Инфекция и иммунитет. - 2023. - Т. 13. - № 6. - С. 1049-1057.

52. Влияние циркулирующих иммунных комплексов на кислород – зависимую функцию нейтрофильных гранулоцитов у людей с описторхозом и хроническим приобретенным токсоплазмозом / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Девятый сборник научных работ / ФБУН "Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии". - Тюмень: Печатник, 2021. - С. 27-30.

53. Волчкова, Е. В. Факторы риска реактивации токсоплазменной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е. В. Волчкова, Н. Ю. Лунченков, Н. Н. Каншина // Международный научно-исследовательский журнал. - 2014. - № 8. - С. 34-36.

54. Воронько, О. Е. Использование SNP-маркеров для оценки индивидуальной генетической предрасположенности к сахарному диабету типа 1 и 2 / О. Е. Воронько, Н. В. Бодоев, А. И. Арчаков // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53. - Вып. 4. - С. 373-384.

55. Выявление антител к возбудителям паразитозов в сыворотке крови у пациентов с хроническим описторхозом на базе клиники ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора в 2022 году / Н. А. Иванова, С. С. Смирнова, Ц. А. Панина [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 28-30.

56. Выявление некоторых генетических полиморфизмов у здоровых и больных описторхозом жителей эндемичного очага / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Молекулярная диагностика

2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18–20 апреля 2017 года. – Москва: ООО «Юлис», 2017. – С. 492-493.

57. Выявление субпопуляции Т-лимфоцитов с фенотипом CD45+CD3+CD4-CD8- у пациентов с хроническим описторхозом / С. А. Григорьева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: седьмой сборник научных работ / ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора. – Ижевск: ООО "Принт", 2019 - С. 55-57.

58. Гельминтозы и лямблиоз: оптимизация диагностики и лечения / Е. И. Бодня, Л. А. Кадельник, И. П. Бодня, Х. А. Аль // Педиатрия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 6. - № 2. – С. 322-334.

59. Геномика и протеомика Opisthorchis felineus / В. А. Мордвинова, Н. И. Ершов, О. Г. Запарина, М. Ю. Пахарукова // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2020. – Т. 24. - № 4. - С.383-390.

60. Генетические полиморфизмы и функции иммунной и эндокринной систем при описторхозе / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: пятый сборник научных работ, посвященный 95-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии (Тюмень). - Ижевск: ООО «Принт-2». - 2017. - С. 8-17.

61. Гетерогенность популяций rik и nkt-лимфоцитов у здоровых доноров / Д. В. Табаков, Т. Н. Заботина, А. А. Борунова [и др.] // Медицинская иммунология. - 2017.- № 19 (4). - С. 401-408.

62. Глушанова, Н. А. Биологические свойства лактобацилл / Н. А. Глушанова // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 50-58.

63. Голубкова, Ф. Г. К вопросу об изменениях желчных путей и желчи при описторхозе / Ф. Г. Голубкова // Труды Всесибирской конференции терапевтов. – Новосибирск, 1958. – С. 24-27.

64. Гонсорунова, Д. С. Распространённость и клинико-иммунологическая характеристика атопического дерматита у детей, проживающих в эндемичном очаге описторхоза : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гонсорунова Дарима Сергеевна. – Томск, 2011. – 23 с.

65. Гончаров, А. А. Иммунологические и генетические особенности патогенетической ассоциации псориаза и дисбиоза толстого кишечника / А. А. Гончаров, О. В. Долгих // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11. - № 2. – С. 237-248. – DOI 10.15789/2220-7619-IAG-1277.

66. Григорьева, И. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика описторхоза / И. Н. Григорьева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2012. - № 4. - С. 39-43.

67. Гринев, А. Б. Сочетанная инфекция: тропическая малярия и лимфома Беркитта / А. Б. Гринев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2012. – № 2. – С. 47-49.

68. Гриневич, Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологическим больных / Ю. А. Гриневич, А. И. Алферов // Лабораторное дело. – 1981. - № 8. - С. 493-496.

69. Громашевская, Л. Л. Комплексные формы ферментов и перспективы их исследования (обзор литературы) / Л. Л. Громашевская, И. М. Радзевич // Лабораторное дело. - 1991. - № 1. - С. 3-9.

70. Гузеева, Т. М. Паразитарные ассоциации, их структура и распространение на экологически неблагополучных территориях / Т. М. Гузеева // Национальные приоритеты России. - 2009. - № 2. - С. 36-38.

71. Гузеева, Т. М. Пораженность и заболеваемость гельминтозами в Российской федерации и факторы, определяющие эти показатели / Т. М. Гузеева // Национальные приоритеты России. - 2009. - № 2. - С. 18-19.

72. Гуморальный иммунитет у больных хроническим описторхозом / Н. В. Фадеева, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных

работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Ижевск: ООО "Принт-2", 2016. – С. 208-209.

73. Гурбанова, Э. В. Микробиоценоз кишечника и особенности иммунного ответа у детей, больных паразитозами / Э. В. Гурбанова // Детские инфекции. - 2010. - № 2. - С. 37-37.

74. Гуторова, Л. Д. Кишечная микрофлора детей при лямблиозной инвазии / Л. Д. Гуторова, В. Ф. Бурмакина, К. Н. Клочко // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 1971. - № 2. - С. 72-74.

75. Гущин, И. С. Рецепторы специализированных проразрешающих медиаторов - вероятная мишень фармакологического восстановления гомеостаза при аллергическом воспалении / И. С. Гущин // Иммунология. – 2021. – Т. 42. - № 3. – С. 277-292. – DOI 10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292.

76. Давтян, Э. А. 0 некоторых факторах патогенеза гельминтозов / Э. А. Давтян. - Текст : непосредственный // Тезисы докладов республиканской научно-производственной конференции по гельминтологии в г. Джамбуле. - Алма-Ата: Казсельхозгиз, 1962. - С. 22-26.

77. Даугалиева, Э. Х. Механизм развития клеточного и гуморального иммунного ответа при гельминтозах / Э. Х. Даугалиева. - Текст : непосредственный // Гельминтозы - меры борьбы и профилактики: материалы докладов научной конференции, Москва, 4-5 октября. – Москва, 1994. - С. 63-65.

78. Двойные негативные Т-клетки у больных хроническом описторхозом при наличии минорного аллеля полиморфизма rs1800012 гена COL1 A1 / Л. В. Курлаева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 88-90.

79. Двойные негативные Т-лимфоциты у больных хроническим описторхозом / С. А. Григорьева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Материалы научно-практических конференций в рамках V

Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019) : сборник тезисов. - Москва: У Никитинских ворот, 2019. - С. 198.

80. Диагностика и мониторинг токсоплазмоза у детей в Омской области / Т. И. Долгих, В. Н. Дроздов, Ф. В. Носкова, С. Г. Дроздова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 5. – С. 12-14.

81. Диагностика, клиника и лечение дисбактериоза кишечника: методические рекомендации / Министерство здравоохранения СССР; № 10-11/4. - Москва, 1991. - 15 с. - Текст : непосредственный.

82. Динамика биохимических показателей функций печени при антигельминтной терапии хронического описторхоза в сочетании с вирусным гепатитом / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова, Т. Ф. Постникова. - Текст : непосредственный // Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период: тезисы докладов; Всероссийская конференция, Тюмень, 17-18 сентября 2008 . - Тюмень, 2008. - С. 27-28.

83. Динамика иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом после лечения хлоксилом в зависимости от длительности болезни / А. В. Лепехин, Н. В. Васильев, Н. С. Бужак [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1989. - № 12. – С. 114-115.

84. Динамика распространенности лямблиоза на территории юга Тюменской области / Т. Ф. Степанова, В. В. Ташланова, Л. В. Катаева [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2015. - Том 264, N 3. - С. 48-50.

85. Дирофиляриоз в городе Омске / О. Ю. Старостина, А. Н. Летюшев, С. М. Костюченко [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2018. - № 1. - С. 25-28.

86. Дирофиляриоз человека, вызываемый Dirofilaria (Nochtiella) repens, - мигрирующий гельминтоз кожи и внутренних органов: данные о «старой» болезни. Анализ собственных наблюдений и обзор литературы / А. М. Бронштейн, Л. В. Федянина, Н. А. Малышева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2016. - Т. 21. - № 3. - С. 157-165.

87. Дирофиляриозы в Московском регионе – зоне низкого риска передачи инвазии / В. Г. Супряга, Н. Н. Дарченкова, А. А. Бронштейн [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2011. - № 1. - С. 3-7.

88. Дисбаланс иммунной системы при хроническом описторхозе / С. А. Григорьева, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов и паразитологов, Москва, 16-17 ноября 2017 г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИ эпидемиологи и микробиологии им. Пастера, 2017. - С. 124-125.

89. Дифиллоботриоз людей в Приморском крае: возбудители, эпидемиология, клиника / А. Ф. Попов, А. В. Ермоленко, М. Д. Шедько, Е. В. Загней // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2022. -№ 3. - С. 24-32.

90. Дифиллоботриозы: современная ситуация, последние достижения, и проблемы. Алгоритм диагностики и лечения. / А. М. Бронштейн, М. С. Максимова, Л. В. Федянина [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2020. - № 2. - С. 56-61.

91. Добродеева, Л. К. Иммунодепрессивные и патогенетические механизмы при инфекционной аллергии / Л. К. Добродеева, А. В. Самодова // Инфекция и иммунитет. - 2022. – Т. 12. - № 2. – С. 299-305.

92. Дорошенко, К. Г. Клинико-иммунологические особенности некоторых инфекционных заболеваний (брюшной тиф, дизентерия, бруцеллез, вирусный гепатит, клещевой энцефалит), протекающий на фоне инвазии описторхозом / К. Г. Дорошенко, Н. В. Васильев, А. В. Лепехин. - Текст : непосредственный // Материалы межобластной научно-практической конференции по проблеме "Описторхоз человека", 12-14 июня 1979 г. - Томск: Издательство Томского университета, 1979. - С. 49-51.

93. Достижения в области иммунологии малярии: тезисы доклада. - Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1977. - 76 с. – (Серия технических докладов ВОЗ, № 579). - Текст : непосредственный.

94. Дроздов, В. Н. О реакции преципитации при описторхозе / В. Н. Дроздов // Советская медицина. - № 10. - С. 126-128.

95. Дрынов, Г. И. Паразитарная аллергия / Г. И. Дрынов, Д. В. Ушакова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2014. - № 1(6). - С. 28-32.

96. Думбадзе, О. С. Социально-экономическая значимость кишечных гельминтозов в Российской Федерации / О. С. Думбадзе, Т. И. Твердохлебова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2018. - № 1. - С. 3-7.

97. Епифанцева, Н. В. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при острых кишечных инфекциях / Н. В. Епифанцева, Ю. А. Витковский, А. Н. Емельянова // Инфекция и иммунитет. – 2021. - Т. 11. - № 3. - С. 565–569.

98. Зайцева, Н. С. Роль факторов врожденного иммунитета в формировании адаптивных реакций при стрессе / Н. С. Зайцева, Л. П. Сизякина // Иммунология. - 2021. - № 3. - С. 270-276.

99. Залипаева, Т. Л. Клинические проявления лямблиозной инфекции у детей / Т. Л. Залипаева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2002. - № 3. - С. 29-32.

100. Здродовский, П. Ф. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии: монография / П. Ф. Здродовский. - Москва: Медгиз, 1963. - 467 с. - Текст : непосредственный.

101. Зерчанинов, Л. К. Изучение токсоплазмоза в Тюменской области / Л. К. Зерчанинов, Г. В. Кондинский. - Текст : непосредственный // Материалы итоговой научной конференции по природноочаговым болезням: 15-17 февраля 1963 года. - Тюмень: Тюменское книжное издательство, 1963. - С. 211-212.

102. Зиганшин, Р. В. Бактериологическая характеристика желчи при холецистите у больных описторхозом / Р. В. Зиганшин. - Текст : непосредственный // Научные труды Омского государственного медицинского института имени М. И. Калинина. - Омск, 1964. – С. 155-162.

103. Зилва, Д. Ф. Клиническая химия в диагностике и лечении / Д. Ф. Зилва, П. Р. Пэннел; Под редакцией Т. Т. Березова; перевод В. З. Горкин. – Москва: Медицина, 1988. – 528 с. - Текст : непосредственный.

104. Зорина, Е. В. Анализ клинических проявлений, диагностики и лечения у больных с описторхозом в Красноярском крае / Е. В. Зорина, Л. А. Мудрова, М. В. Зорин // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2023. – № 1. – С. 18-23.

105. Зубарев, В. С. Описторхоз, поджелудочная железа, сахарный диабет: Обзор / В. С. Зубарев, Ю. И. Кардаков // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 1990. - № 2. - С. 55-57.

106. Ибрагимхалилова, А. А. Современное состояние сероэпидемиологии однокамерного эхинококкоза в Азербайджанской республике / А. А. Ибрагимхалилова // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21. – № 1(101). – С. 125-127.

107. Иванов, В. А. Роль простейших в формировании опухолевого процесса / В. А. Иванов, Т. Н. Сивков // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2022 - № 1. - С.55-58.

108. Идентификация и значение бактерий рода Lactobacillus в биоценозе кишечника у жителей севера / Л. А. Сайгушева, А. В. Куяров, Е.Ф. Дудко, А. А. Куяров // Инфекция и иммунитет: Материалы X сьезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации». – 2012. – Т. 2. - № 1-2. - С. 319-320.

109. Изменения гематологических, биохимических и ультразвуковых показателей у пациентов с лямблиозом и аскаридозом / А. Я. Пришляк, А. Л. Процик, О. Е. Кондрын, А. П. Бойчук // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 14-20.

110. Изучение состава микробиоты кишечника по паразитологическим показателям у населения, относящегося к разным группам здоровья / М. М. Асланова, А. В. Загайнова, К. Ю. Кузнецова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2019. - № 2. - С. 19-25.

111. Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней. МУК 4.2.3533—18: методические указания / Федеральная служба по

надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. - 47 с. - Текст : непосредственный.

112. Иммунологические показатели у больных хроническим описторхозом / А. В. Лепехин, Н. С. Бужак, Г. М. Ратнер [и др.] // Труды Томского медицинского института. - 1983. - Т.32. - С. 170-181.

113. Иммунологические показатели у больных хроническим описторхозом при наличии мутаций в генах, ассоциированных с предрасположенностью к остеопорозу / Л. В. Курлаева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.] // Инфекция и иммунитет. - 2023. - Т. 13, № 5. - С. 923-930.

114. Иммуноферментный тест в диагностике описторхоза и сероэпидемиологических исследованиях / И. А. Клебановская, О. Ю. Старостина, Н. Е. Баллад, Е. А. Иващенко // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1990. - № 6. – С. 45-47.

115. Иммуноферментный тест для диагностики клонорхоза и его использование в эндемичных районах Приамурья / Т. А. Семенова, Н. Е. Баллад, П. С. Посохов [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1993. - № 2. – С. 8-10.

116. Инвазированность карповых рыб личинками возбудителя описторхоза в бассейне Иртыша на территории Омской области / Р. Г. Фаттахов, Т. Ф. Степанова, Е. С. Кряжева, А. Н. Летюшев // East European Scientific Journal. Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. - 2016. - № 3 (7), Ч. 1. - С. 156-159.

117. Инвазированность карповых рыб личинками возбудителя описторхоза в бассейне Иртыша на территории Омской области / Р. Г. Фаттахов, Т. Ф. Степанова, Е. С. Кряжева, А. Н. Летюшев // East European Scientific Journal Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. - 2016. - № 3 (7), Ч. 1. - С. 156-159.

118. Инвестиции в здравоохранение. Отчет о мировом развитии. - Вашингтон: Всемирный банк, 1993. - 240 с. - Текст : непосредственный.

119. Исаков, Т. Б. Заболеваемость паразитарными болезнями в Кыргызской Республике / Т. Б. Исаков // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2019. - № 4. - С.36-38.

120. Исаков, Т. Б. Оценка инвазированности населения областей северного региона Кыргызской Республики / Т. Б. Исаков, К. М. Раимкулов, В. С. Тойгомбаева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2021. - № 2. - С. 23-27.

121. Исаков, Т. Б. Эпидемиологическая ситуация по инвазированности гельминтозами южного региона Кыргызской Республики / Т. Б. Исаков, К. М. Раимкулов, В. С. Тойгомбаева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2021. - № 1. - С. 47-53.

122. Исследование ассоциаций новых генетических маркеров сахарного диабета 2 типа на Западно-Сибирской популяции европеоидов / П. С. Орлов, Д. Е. Иванощук, С. В. Михайлова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 2. - С. 74-79.

123. Итоги изучения дирофиляриоза человека в России / В. П. Сергиев, В. Г. Супряга, А. М. Бронштейн [и др.] // Медицинская паразитология. - 2014. - № 3. - С. 3-9.

124. К вопросу о поражении печени при хроническом описторхозе / М. А. Тун, Э. И. Белобородова, Л. П. Солдатова, Г. И. Юшковаю. - Текст : непосредственный // Описторхоз. Современное состояние проблемы, перспективы развития: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. – Тюмень, 1991. – С. 243-244.

125. Казьмина, Н. П. Ферменты сыворотки крови при описторхозе / Н. П. Казьмина, А. Т. Мурчич, Герман Владимирович Кондинский. - Текст : непосредственный // Современное состояние проблемы описторхоза: сборник научных работ / Ленинградский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. - Ленинград, 1981. - С. 66-69.

126. Кальгина, Г. А. Значение цитокинов в иммунитете при описторхозе / Г. А. Кальгина, Т. Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2011. - № 4. - С. 49-54.

127. Канцерогенез: руководство / под ред. Д. Г. Заридзе. – Москва: Медицина, 2004. - 576 с.

128. Карапузиков, А. В. Сочетанная патология «Описторхоз - туберкулез»: характеристика данной патологии / А. В. Карапузиков // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – № 2 (20). – С. 209-210.

129. Катаева, Л. В. Микробиологические аспекты микропаразитоценоза при инфекционно-инвазивном процессе : специальность 03.02.03 «Микробиология», 0.02.11 «Паразитология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Катаева Любовь Владимировна; научный консультант Т. Ф. Степанова. - Тюмень, 2021. - 45 с.

130. Кашуба, Е. В. Адаптационно-компенсаторные иммунные реакции у детей при хроническом описторхозе, первичной туберкулезной инфекции и их сочетанном течении: специальность 14.00.09 «Педиатрия», 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кашуба Елена Вячеславовна. – Тюмень, 2004. – 43 с.

131. Каюмова, М. У. Эпидемиологические аспекты токсокароза человека / М. У. Каюмова, Ф. И. Одинаев, Р. А. Турсунов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2019. - № 2. - С.48-53.

132. Кишечные тениидозы: современная ситуация, последние достижения и проблемы. Алгоритм диагностики и лечения / А. М. Бронштейн, М. С. Максимова, Л. В. Федянина [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2020. - № 2. - С. 49-55.

133. Кишечный дисбактериоз в ранней и хронической фазах экспериментального описторхоза / Г. Н. Пекло, Г. В. Кондинский, П. П. Размашкина [и др.]. - Текст : непосредственный // Актуальные проблемы медицинской и ветеринарной паразитологии: Тезисы докладов международной научной конференции. - Витебск: Витебский медицинский институт, 1993. - С. 36-37.

134. Клебановская, И. А. Экспериментальное изучение иммуногенеза при описторхозе, токсоплазмозе, смешанной инвазии / И. А. Клебановская. - Текст : непосредственный // Материалы межобластной научно-практической конференции по проблеме "Описторхоз человека", 12-14 июня 1979 г. - Томск: Издательство Томского университета, 1979. - С. 85-87.

135. Клетки иммунной системы и цитокины у людей с хронической описторхозной инвазией / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Шестой сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Тюмень, 2018. - С. 41-43.

136. Клеточный и гуморальный иммунитет у пациентов с токсокарозом / Л. В. Курлаева, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов и паразитологов, Москва, 16-17 ноября 2017 г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИ эпидемиологи и микробиологии им. Пастера, 2017. - С. 133.

137. Клинико-лабораторная характеристика клещевого риккетсиоза, связанного с микст-инфицированием Rickettsia sibirica и Candidatus rickettsia tarasevichiae / Н. В. Рудаков, И. Е. Самойленко, С. В. Штрек [и др.] // Инфекция и иммунитет. - 2021. - Т. 11. - № 6. - С. 1173-1178.

138. Клинико-лабораторные особенности первично-хронического приобретенного токсоплазмоза / К. Б. Степанова, Е. И. Швед, Ю. В. Чирко [и др.]. - Текст : непосредственный // Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактической медицины: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора, 22-24 октября 2014 г. - Ставрополь: Экспо-Медиа, 2014. - С. 110-111.

139. Клинико-лабораторный мониторинг врожденного и приобретенного токсоплазмоза у детей / Т. И. Долгих, Т. Ф. Соколова, М. М. Мироненко [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 6. – С. 29-32.

140. Клинико-эпидемиологические проявления сочетанной инфекционно-инвазионной патологии: монография / В. В. Мефодьев, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, М. И. Беляева, Н. В. Кравец. - Тюмень: ООО Принт, 2019. - 170 с. - ISBN 978-5-9631-0793-5. - Текст : непосредственный.

141. Клиническая паразитология: руководство / А. Я. Лысенко, М. Г. Владимирова, А. В. Кондрашин, Дж. Майори; Под редакцией А. Я. Лысенко. - Женева: ВОЗ, 2002. - С. 231–240. - Текст : непосредственный.

142. Клинические и лабораторные аспекты инвазии Dirofilaria repens человека / Л. А. Ермакова, С. А. Нагорный, Н. Ю. Пшеничная, Е. Ю. Криворотова // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16. - № 1. – С. 51-57. – DOI 10.20953/1729-9225-2018-1-51-57.

143. Клинические особенности иерсиниозных микст-инфекций у детей / С. Н. Бениова, А. В. Гордеец, В. Г. Малашенкова, О. Ф. Седулина // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2023. - № 1. - С. 37-40.

144. Клинические особенности микст-заболевания: хронический описторхоз и токсоплазмоз первично-хронический приобретенный / К. Б. Степанова, Е. И. Швед, Ю. В. Чирко [и др.]. - Текст : непосредственный // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней: сборник трудов Российской научно-практической конференции в связи с 50-летием со дня организации Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии; Тюмень, 24-25 сент. 2015 г. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - Т. 2. - С. 92-95.

145. Клонорхоз в Приморском крае / А. Ф. Попов, А. В. Ермоленко, В. А, Иванис, Т. Ф. Хомичук // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2021. - № 3. - С. 25-30.

146. Козлов, В. А. Селекция клеток в тимусе и гомеостатическая пролиферация клеток на периферии при инфекционных процессах / В. А. Козлов // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9. - № 5-6. – С. 629-638. – DOI 10.15789/2220-7619-2019-5-6-629-638.

147. Комиссаренко, В. Г. Показатели клеточного иммунитета у больных описторхозом / В. Г. Комиссаренко, А. Г. Рыбка - Текст : непосредственный // Материалы межобластной научно-практической конференции по проблеме "Описторхоз человека", 12-14 июня 1979 г. - Томск: Издательство Томского университета, 1979. - С. 96-97.

148. Кондинский, Г. В. К вопросу о серо-аллергических реакциях на токсоплазмоз у коренного населения Крайнего Севера / Г. В. Кондинский. - Текст : непосредственный // Материалы научной конференции по медицинской паразитологии (описторхоз, дифиллоботриоз, токсоплазмоз) / редактор: Л. К. Зерчанинов, З. С. Ялдыгина, А. Ф. Ястребов. - Тюмень, 1964. - С. 235-236.

149. Кондинский, Г. В. Токсоплазмоз среди населения и животных Крайнего Севера Тюменской области / Г. В. Кондинский. - Текст : непосредственный // Материалы научной конференции по медицинской паразитологии (описторхоз, дифиллоботриоз, токсоплазмоз) / редактор: Л. К. Зерчанинов, З. С. Ялдыгина, А. Ф. Ястребов. - Тюмень, 1964. - С. 237-239.

150. Контримавичус, В. Л. Современные проблемы экологической паразитологии / В. Л. Контримавичус // Журнал общей биологии. - 1982. - № 6. - С. 764-774.

151. Копнин, Б. П. Современные представления о механизмах злокачественного роста Текст. / Б. П. Копнин - Текст : непосредственный // Материалы X Российского онкологического конгресса. - Москва, 2006. — С. 99-102.

152. Коренчевский, В. Г. Случай поражения печени сибирской двуусткой / в. Г. Коренчевский // Русский врач. – 1905. – Т. 4. – С. 1089-1092.

153. Корнилов, Д. О. MTOR: сигнализация, регуляция, влияние на метаболизм, роль в регуляции продолжительности жизни и опухолевого роста / Д. О. Корнилов, М. А. Тряпицын, Д. Ю. Гребнев // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2021. – № 5(51). – С. 104-115. – DOI 10.19110/1994-5655-2021-5-104-115.

154. Кравец, Н. В. Клинико-иммунологические особенности папиллом кожи, ассоциированных с суперинвазионным описторхозом / Н. В. Кравец // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2012. - № 3. – С. 4-7.

155. Кравченко, П. Н. Система регуляторных Т-клеток и аутоиммунные процессы / П. Н. Кравченко, Е. К. Олейник // Труды Карельского научного центра РАН. – 2013. - № 3. - 18-30.

156. Криворотова, Е. Ю. Ксеномониторинг дирофиляриоза на юге и северо-западе Российской Федерации / Е. Ю. Криворотова, С. А. Нагорный // Паразитология. - 2016. - Т. 50, № 5. - С. 357-364.

157. Кривцова, Л. А. Иммуногенетика и клинические варианты хронического описторхоза у детей: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кривцова Людмила Алексеевна. - Томск. -1993. - 36 с.

158. Кузнецова, Е. И. Влияние эндопротезирования на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови / Е. И. Кузнецова, М. В. Чепелева, Б. В. Камшилов // Гений ортопедии. – 2011. – № 1. – С. 91-93.

159. Курапатенко, М. В. Паразитозы, лямблиоз и аллергические заболевания в детском возрасте / М. В. Курапатенко, Т. Ю. Бандурина, Н. А. Безушкина // Детская гастроэнтерология и нутрициология. – 2003. – Т. 11. - № 3. - С. 143-145.

160. Кучеря, Т. В. Гельминтозы у детей — возможные варианты симбиоза / Т. В. Кучеря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 1. - С. 76-79.

161. Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов. МУК 4.2.3145-13: методические указания. - Москва: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. - 154 с. - Текст : непосредственный.

162. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / сост.: Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая; ред. В. В. Меньшиков. - Москва: Медицина, 1987. - 368 с. - Текст : непосредственный.

163. Лейкина, Е. С. Иммунитет при гельминтозах / Е. С. Лейкина. - Текст : непосредственный. // Основы общей гельминтологии. Т. III. Патология и иммунология при гельминтозах / Р. С. Шульц, Е. В. Гвоздев; ред. К. М. Рыжиков. - Москва: Наука, 1976. - С. 89-168.

164. Лейкина, В. С. Некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения описторхоза. Современное состояние проблемы иммунологии описторхоза и

перспективы ее дальнейшего развития. - Текст : непосредственный // Современное состояние проблемы описторхоза: сборник научных работ / Ленинградский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. - Ленинград, 1981. - С.52-59.

165. Лейкина, Е. С. Современное состояние проблемы иммунологии гельминтозов и использование иммунологических методов в популяционных исследованиях / Е. С. Лейкина // Гельминтозы человека (эпидемиология и борьба) / под ред. Ф. Ф. Сопрунова. - Москва: Медицина, 1985. – С. 52-69. - Текст : непосредственный.

166. Лейшманиоз в России и Италии. Некоторые вопросы скрининга и профилактики / О. Б. Жданова, Ф. Манчианти, С. Нардони [и др.] // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2019. – № 20. – С. 226-230.

167. Лепехин, А. В. Влияние инвазии описторхисами на клиническое течение и исход брюшного тифа. Сообщение 3. Показатели неспецифической резистентности и фагоцитоз при брюшном тифе на фоне хронического описторхоза / А. В. Лепехин // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1989. – № 2. – С. 33-38.

168. Летюшев, А. Н. Активность эпидемического процесса энтеробиоза в Российской Федерации / А. Н. Летюшев, Т. Ф. Степанова // Здоровье населения и среда обитания – Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – № 5(326). – С. 57-64. – DOI 10.35627/2219-5238/2020-326-5-57-64.

169. Лобзин, Ю. В. Состояние инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации / Ю. В. Лобзин, Л. Н. Коновлова, Н. В. Скрипченко // Медицина экстремальных ситуация. – 2017. – Т.60. - № 2. – С.8-22.

170. Лоскутов, С. И. Эволюционные аспекты взаимодействия микробиома желудочно-кишечного тракта и организма-хозяина в формировании целостности гастроинтестинального барьера / С. И. Лоскутов, С. Н. Прошин, Д. С. Рябухин // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 5. – С. 819-826. – DOI 10.15789/2220-7619-EAO-1633.

171. Лусс, Л. В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии / Л. В. Лусс, О. И. Сидорович, К. С. Успенская. - Текст :

электронный // Лечащий врач. - 2007. - № 4. – URL: https://www.lvrach.ru/2007/04/4535014#insert_016_r1. - (дата обращения: 06.08.2024).

172. Лушников, Е. Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов. – Москва: Издательство "Медицина", 2001. – 192 с. – ISBN 5-225-04424-7. - Текст : непосредственный.

173. Лысенко, А. Я. Иммунитет и проблема вакцинации при протозойных инфекциях человека / А. Я. Лысенко, Э. Е. Шуйкина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1979. - № 5. – С. 3-12.

174. Лямблиозная инвазия - сероиммунологические исследования у пациентов с аллергическими заболеваниями на протяжении десятилетнего периода / Е. В. Агафонова, Г. Ш. Исаева, Н. М. Хакимов, А. Н. Сакр // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2018. – № 4. – С. 3-12. – DOI 10.33092/0025-8326mp2018.4.03-12.

175. Ляшенко, Ю. И. Смешанные инфекции / Ю. И. Ляшенко, А. И. Иванов. - Ленинград: Медицина, 1989. - 240 с. - (Библиотека практического врача; инфекционные и паразитарные заболевания). - Текст : непосредственный.

176. Магдиева, С. Р. Группы кровы по системам АВО/Н/, Р и ЛЬЮИС и особенности клинического течения описторхоза и некоторых кишечных гельминтозов: специальность «Гельминтология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Магдиева С. Р.. - 1972. - 29 с.

177. Мазуров, Д. В. Оценка внутриклеточного киллинга стафилококка фагоцитами периферической крови с помощью проточной цитометрии / Д. В. Мазуров, С. В. Дамбаева, Б. В. Пинегин // Иммунология. - 2000. - № 2. - С. 57-59.

178. Макеева, Л. С. Мониторинговые исследования биогельминтозов в Амурской области / Л. С. Макеева, Р. Н. Подолько, И. А. Соловьева // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. - 2014. - № 15. - С. 142-144.

179. Мальцев, С. В. Витамин Д / С. В. Мальцев, Н. В. Рылова // Практическая медицина. - 2015. - С. 11-14.

180. Малярия в Российской Федерации в 2019 году/ Т. Ф. Степанова, А. М. Баранова, М. И. Беляева [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2020. - № 3. - С. 3-9.

181. Мамбет кызы, Г. Анализ распространенности паразитарных заболеваний и микстинвазий у детей в Кыргызской республике / Г. Мамбет кызы, К. М. Раимкулов, О. Т. Куттубаев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2023. – № 1. – С. 24-32. – DOI 10.33092/0025-8326mp2023.1.24-32.

182. Мартыненко, В. Б. Эколого-эпидемиологическая характеристика очагов альвеококкоза в Якутской АССР (обзор литературы) / В. Б. Мартыненко // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1984. - № 3. – С. 73-78.

183. Мартыненко, В. Б. Оценка факторов, влияющих на степень обсемененности окружающей среды онкосферами эхинококков / В. Б. Мартыненко, Л. А. Майорова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1983. - № 5. – С. 36-41.

184. Мартыненко, Л. Д. Опыт применения реакции энзим-меченых антител (РЭМА) для многоцелевого серологического обследования / Л. Д. Мартыненко, А. М. Пономарева, А. М. Сухорукова. - Текст : непосредственный // Тропические и паразитарные болезни (клиника и эпидемиология) / Центральный ордена Ленина институт усовершенствования врачей. - Москва, 1981. - С. 118-123.

185. Материалы коллегии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 14.05.2019. Актуальные проблемы надзора за паразитарными болезнями в Российской Федерации / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - Москва, 2019. - 28 с.

186. Махтумова, М. С. Результаты трехкратного сероэпидемиологического обследования на эхинококкоз населения Ашхабадской области / М. С. Махтумова, Ч. Н. Карлиев, Д. Сагонджалиев // Здравоохранение Туркменистана. – 1989. - № 3. – С. 41-44.

187. Меньшиков, И. В. Основы иммунологии: Лабораторный практикум / И. В. Меньшиков, Л. В. Бедулева. - Ижевск: Удмуртский университет, 2001. – 136 с. - ISBN 5-7029-210-6.

188. Мерзликин, Н. В. Лапароскопическая холецистэктомия как метод выбора при сочетании неосложненного калькулезного холецистита с хроническим описторхозом / Н. В. Мерзликин, И. Ю. Клиновицкий - Текст : непосредственный // Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: материалы первой Международной юбилейной конференции, посвященной 110-летию со дня открытия проф. К. Н. Виноградовым сибирской двуустки у человека. 2-5 апреля 2001 г. - Томск, 2001. - С. 57.

189. Метаболическая активность нейтрофилов крови у больных с инвазией Opisthorchis felineus с кожным синдромом / В. В. Цуканов, Е. Г. Горчилова, О. А. Коленчукова [и др.] // Инфекция и иммунитет. - 2021. - Т. 11, № 3. - С. 570-576.

190. Мефодьев, В. В. Проблема смешанных инфекций и инвазий в гиперэндемичном очаге описторхоза / В. В. Мефодьев, А. А. Романова - Текст : непосредственный // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней: сборник трудов Российской научно-практической конференции в связи с 50-летием со дня организации Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии; Тюмень, 24-25 сент. 2015 г. / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - Т. 1. - С. 218-220.

191. Мефодьев, В. В. Проблемы смешанных инфекций и инвазий в Западной Сибири / В. В. Мефодьев, В. Г. Бычков // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 5 (72). – С. 18-24.

192. Микробиота пищеварительного тракта как системный фактор оценки здоровья человека и проведения превентивной коррекции / А. М. Самоукина, Е. С. Михайлова, В. В. Чернин, Ю. А. Алексеева // Лечение и профилактика. - 2015. - № 3(15). - С. 23-28.

193. Микробиота толстой кишки при некоторых паразитозах / Л. В. Катаева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.] // Бактериология. - 2021. - Т. 6, № 3. - С. 38-39.

194. Микробиоценоз кишечника / В. А. Алешкин, А. В. Алешкин, С. С. Афанасьев [и др.] // Вопросы диетологии. - 2015. - № 4 (5). - С. 15-52.

195. Микросимбиоценоз моллюсков рода Codiella как основа формирования симбиотических отношений в системе "паразит-хозяин" при описторхозе / Л. В. Катаева, Н. Ф. Карпухина, Т. Ф. Степанова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2014. - № 3. - С. 13-16.

196. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов / А. Л. Бондаренко, И. В. Зыкова, С. В. Аббасова, Е. Г. Тихомолова [и др.] // Инфекционные болезни. - 2011. - Т. 9, № 4. - С. 54-63.

197. Минбаева, Т. А. Причинно-следственный анализ младенческой смертности и связи с токсоплазменной инфекцией в г. Бишкек / Г. А. Минбаева, В. С. Тойгомбаева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2016. - № 3. - С. 6-10.

198. Минорные субпопуляции Т-лимфоцитов у пациентов, инфицированных *Toxoplasma gondii* / С. А. Григорьева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ / Тюменский институт краевой инфекционной патологии. - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 24-27.

199. Миронова, В. А. Пространственные закономерности распространения трихинеллеза на юге Дальнего Востока / В. А. Миронова, Е. А. Карабанова. Н. В. Шартова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2022. - № 4. - С. 31-37.

200. Миропольская, Н. Ю. Особенности клинического течения микст-инвазии у детей Хабаровского края / Н. Ю. Миропольская, И. Б. Иванова, В. Н. Бельды // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2013. - № 22 (22). - С. 71-74.

201. Молекулярно-генетическая характеристика сочленов микропаразитоценоза при описторхозе / К. Б. Степанова, Л. В, Катаева, Т. Ф, Степанова, О. Н. Колотова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2022. - № 1. – С. 3- 10.

202. Молекулярно-генетические подходы в паразитологии (на примере описторхоза) / В. Г. Бычков, В. П. Сергиев, А. Х. Сабиров [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2007. – № 2. – С. 3-6.

203. Молекулярное типирование госпитальных штаммов Klebsiella pneumoniae ssp. Pneumoniae / А. Г. Точилина, И. В. Белова, И. В. Соловьева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № S1. – С. 63-64.

204. Молекулярные маркеры в диагностике описторхоза / А. М. Смагулова, А. Б. Бекенова, А. В. Катохин, В. С. Киян // Вестник науки Казахского агротехнического университета им. С. Сейфуллина. – 2020. - № 2 (105). – С. 190-200.

205. Морозов, Е. Н. Молекулярная диагностика паразитарных болезней / Е. Н. Морозов, К. Ю. Кузнецова // Инфекционные болезни. – 2014. - № 1. – С. 36-38.

206. Морфогенез и патогенез поражений внутриорганных сосудов печени при описторхозе / В. Я. Глумов, Г. С. Иванова, Е. Л. Баженов [и др.]. - Текст : непосредственный // Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: Материалы первой Международной юбилейной конференции, посвященной 110-летию со дня открытия проф. К. Н. Виноградовым сибирской двуустки у человека. 2-5 апреля 2001 г. - Томск, 2001. - С. 71.

207. Москаленко, О. Л. Изменения иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом с клиникой поражения гепатобилиарной системы / О. Л. Москаленко, Л. А. Филимонова, Р. А. Яскевич // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 5-2. – С. 90-94.

208. Мошковский, Ш. Д. Проблема паразитологии в творчестве И. И. Мечникова в связи с его учением об иммунитете (к столетию со дня рождения) / Ш. Д. Мошковский // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1945. - № 3. – С. 3-14.

209. Мошковский, Ш. Д. Элементы патогенеза гельминтозов / Ш. Д. Мошковский // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1959. - № 6. – С. 717-727.

210. Нагорный, С. А. Инвазия Dirofilaria spp.: динамика эпизоотической ситуации на юге России / С. А. Нагорный, Л. А. Ермакова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2018. – № 19. – С. 318-320.

211. Нарушение функционирования ферментных систем микросомального окисления, глюкуро- и глутатионконъюгации ксенобиотиков печени крыс с

интоксикацией дезоксихолатом и их коррекция / И. В. Зверинский, А. В. Васильев, М. И. Бушма, Л. Ф. Легонькова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 3. – С. 297-301.

212. Нарушения липидного обмена, активность параоксоназы 1 и полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксоназы 1 у больных ишемической болезнью сердца / А. Н. Войтович, М. А. Богданова, Б. И. Смирнов [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2010.- Т. 16. -№ 6 - С. 569-575.

213. Нейтрофильные гранулоциты у людей с паразитарными заболеваниями / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ / Тюменский институт краевой инфекционной патологии. - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 31-35.

214. Неспецифическая резистентность у людей с хронической описторхозной инвазией в Тюменской области (миелопероксидаза, интерлейкин-8, фагоцитоз) / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: Актуальные проблемы и решения: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. акад. И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, 11–12 сентября 2019 года, г. Нижний Новгород. - Нижний Новгород, 2019. - С. 344-346.

215. Никанорова, А. М. Случаи дирофиляриоза в Калужской области / А. М. Никанорова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2018. – № 19. – С. 336-340.

216. Нилова, Л. Ю. К вопросу о применении пробиотиков для коррекции дисбиоза толстого кишечника / Л. Ю. Нилова, А. Г. Бойцов, Е. А. Оришак // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2008. - № 3(28). – С. 154-157.

217. Нозоареалы клонорхоза в Приморской крае / В. В. Беспрозванных, А. В, Ермоленко, Е. Е. Румянцева [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2021. - № 2. - С. 7-14.

218. Объекты окружающей природной среды, как факторы передачи паразитозов / Л. Л. Димидова, И. В. Хуторянина, М. П. Черникова [и др.] // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2019. – № 20. – С. 194-199.

219. Ожирельев, В. В. Генетические маркеры в системе мер противоэпидемического обеспечения на территориях, эндемичных по паразитарным заболеваниям / В. В. Ожирельев // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней: Сборник трудов Российской научно-практической конференции, Тюмень, 24-25 сентября 2015 года. - Тюмень, 2015. - С. 9-15.

220. Озерецковская, Н. И. Иммунодепрессия при паразитарных болезнях, ее значение в патогенезе и клинике / Н. И. Озерецковкая // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1981. - № 6. – С. 12-18.

221. Озерецковская, Н. И. Иммунологические и иммунопатологические реакции в патогенезе гельминтозов / Н. И. Озерецковская // Основы общей гельминтологии. Т. III. Патология и иммунология при гельминтозах / Р. С. Шульц, Е. В. Гвоздев. - Москва: Наука, 1976. - 246 с.

222. Озерецковская, Н. И. Иммунологические факторы в восприимчивости к паразитарным болезням, их патогенезе и клинике / Н. И. Озерецковская // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1981. - № 6. – С. 12-18.

223. Озерецковская, Н. Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ/ Н. Н. Озерецковская // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2000. - № 3. - С. 3-8.

224. Озерецковская, Н. Н. Формирование патологического процесса в острой и хронической фазах гельминтоза / Н. Н. Озерецковская // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 1970. - № 5. - С. 515-525.

225. Описторхоз и токсоплазмоз / Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова, А. Ю. Мастерских [и др.]. - Текст : непосредственный // Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период: тезисы докладов / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации,

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Правительство Тюменской области (Тюмень). - Тюмень, 2008. - С. 205-206.

226. Опыт сероэпидемиологического обследования очага описторхоза / О. Н. Бородина, А. М. Пономарева, Л. Л. Пуртова, А. Н. Смаилова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1983. – № 5. – С. 41-47.

227. Осипенко, М. Ф. Применение пробиотиков в лечении патологии внутренних органов / М. Ф. Осипенко // Фарматека. – 2005. - № 14. - С. 16-20.

228. Осмоловская, Е. А. К вопросу о классификации лямблиоза у детей / Е. А. Осмоловская, В. П. Новикова, М. К. Бехтерева // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10. - № 2. – С. 57-58.

229. Основные биохимические и иммунологические показатели у больных хроническим описторхозом / И. В. Бакштановская, К. Б. Степанова, Г. А. Кальгина, Т. Ф. Степанова. - Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов и паразитологов, Москва, 16-17 ноября 2017 г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИ эпидемиологи и микробиологии им. Пастера, 2017. - С. 118.

230. Особенности иммунного ответа у людей с хронической описторхозной инвазией, осложненной хроническим токсоплазмозом / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: седьмой сборник научных работ / ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора. – Ижевск: ООО "Принт", 2019. – С. 80-83.

231. Особенности клинического течения инфекционных заболеваний в природном очаге описторхоза: монография / А. В. Лепехин, Г. Ф. Рогозенко [и др.]. - Томск: Издательство Томского университета, 1984. - 104 с. - Текст : непосредственный.

232. Особенности клинического течения инфекционных заболеваний на фоне хронического описторхоза / А. В. Лепехин, Н. С. Бужак, Л. И. Одинцова [и др.]. -

Текст : непосредственный // Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: материалы первой Международной юбилейной конференции, посвященной 110-летию со дня открытия проф. К. Н. Виноградовым сибирской двуустки у человека. 2-5 апреля 2001 г. - Томск, 2001. – С. 48-49.

233. Особенности показателей иммунной системы у больных с сочетанием хронического приобретенного токсоплазмоза и хронического описторхоза / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов и паразитологов, Москва, 16-17 ноября 2017 г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИ эпидемиологи и микробиологии им. Пастера, 2017. - С. 129.

234. Особенности продукции провоспалительных цитокинов у пациентов с сочетанием аллергического ринита и Helicobacter pylori-ассоциированной патологии / Н. С. Ираклионова, Э. Б. Белан, С. В. Туркина, А. М. Доценко // Инфекция и иммунитет. - 2021. – Т. 11, № 2. – С. 383-388.

235. Особенности проявления токсоплазменного носительства на фоне хронических заболеваний / С. И. Коновалова, Г. В. Корнилова, Л. В. Тобольская [и др.]. - Текст : непосредственный // Бактерионосительство и хронические формы инфекционных болезней: Тезисы всесоюзной научной конференции, г. Минск, 18-19 июня 1975 г. - Москва, 1975. - Ч. I. - С. 198-200.

236. Особенности состава бактериальной и паразитарной кишечной микробиоты детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией / С. М. Юдин, А. В. Загайнова, В. В. Макаров [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2021. – № 2. – С. 37-49. – DOI 10.33092/0025-8326mp2021.2.37-49.

237. Особенности течения лямблиоза у детей - жителей города с развитой нефтехимической промышленностью / Р. А. Ахметова, Г. Т. Туперцева, А. А. Миниахметова [др.]. - Текст : непосредственный // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы 4 Российского конгресса, 25-27 октября 2005 г. - Москва, 2005. - С. 39.

238. Особенности функционирования иммунной системы у людей с хронической описторхозной инвазией в сочетании с хроническим токсоплазмозом / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Шестой сборник научных работ. – Ижевск: ООО "Принт", 2018. – С. 35-40.

239. ОСТ 91500.11.0004-2003. Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: утв. приказом Минздрава России от 09.06.2003, № 231. - Текст : электронный. – URL: https://docs.cntd.ru/document/1200119089. - (дата обращения: 31.07.2024).

240. Павловский, Е. Н. Основные положения учения о природной очаговости болезней / Е. Н. Павловский. - Текст : непосредственный // Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. Т. V. Эпидемиология и принципы борьбы с инфекционными болезнями. - Москва: Медицина, 1965. – С. 286-308.

241. Павловский, Е. Н. Руководство по паразитологии человека с учением о переносчиках трансмиссивных болезней: практическое пособие / Е. Н. Павловский. – Москва: Издательство Академии Наук СССР, 1946. – Т. 1. – 530 с. - Текст : непосредственный.

242. Павловский, Е. Н. Современное состояние учения о природной очаговости болезней / Е. Н. Павловский - Текст : непосредственный // Природноочаговые болезни человека: сборник научных трудов. - Москва: Медгиз; 1960. - С. 6–40.

243. Пакин, В. С. Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета / В. С. Пакин // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63. - № 3. – С. 204-207. – DOI 10.14341/probl2017633204-207.

244. Пальгова, Г. А. Хронический описторхоз с позиции микст-патологии: ВИЧ/СПИД и описторхоз / Г. А. Пальгова // Медицинская наука и образование Урала. - 2006. - Т. 7. - № 2(41). - С. 86-93.

245. Пальцев, М. А. Медицина XXI века в свете клеточной биологии / М. А. Пальцев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2004. – № 9. – С. 3-11.

246. Пампура, А. Н. Пищевая аллергия у детей / А. Н. Пампура. - Москва: Издательство Московского НИИ Педиатрии и Детской Хирургии, 2007. – 62 с.

247. Панюшкина, И. И. Серологический мониторинг пораженности населения Омской области микст-паразитозами / И. И. Панюшкина, О. Ю. Старостина // Национальные приоритеты России. - 2009. - № 2. - С. 148-150.

248. Паразитарные болезни Кыргызстана / К. Г. Мамбет, К. М. Раимкулов, Ж. М. Усубалиева, В. С. Тойгомбаева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2022. – № 1. – С. 20-30. – DOI 10.33092/0025-8326mp2022.1.20-30.

249. Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека / Е. И. Боровкова, Н. В. Антипова, Т. В. Корнеенко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72, № 1. – С. 5-10. – DOI 10.15690/vramn764.

250. Патурина, Н. Г. Клиника острой фазы описторхоза и некоторые нерешенные вопросы его лечения / Н. Г. Патурина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1978. – Т. 47. - № 4. – С. 19-21.

251. Пекло, Г. Н. Заболеваемость трихинеллезом в Уральском федеральном округе / Г. Н. Пекло, Т. Ф. Степанова // Здоровье населения и среда обитания. - 2020. - № 6 (327). - С. 55-62.

252. Пекло, Г. Н. Проблемы аскаридоза в Тюменском регионе / Г. Н. Пекло, К. Б. Степанова, С. С. Смирнова // Здоровье населения и среда обитания. - 2014. - Т. 258. - № 9. - С. 49-52.

253. Пекло, Г. Н. Серологический мониторинг трихинеллеза в Тюменской области / Г. Н. Пекло, Т. Ф. Степанова // Национальные приоритеты России. - 2009. - № 2. - С. 147-148.

254. Пекло, Г. Н. Состояние проблемы трихинеллеза в Приволжском федеральном округе / Г. Н. Пекло, Т. Ф. Степанова, С. С. Смирнова. - Текст : непосредственный // Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями: материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения академика РАМН И. Н. Блохиной (25 мая 2016 г., г. Нижний Новгород) / Нижегородский научно-исследовательский институт

эпидемиологии и микробиологии им. акад. И. Н. Блохиной. - Нижний Новгород, 2016. - С. 78-87.

255. Пекло, Г. Н. Трихинеллез в Дальневосточном федеральном округе России: эпидемиологические и эпизоотологические аспекты проблемы / Г. Н. Пекло, Т. Ф. Степанова, И. В. Бакштановская. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: 8-й сборник научных работ, посвященный 55-летнему юбилею Тюменского научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора. - Тюмень, 2020. - С. 145-171. - ISBN 978-5-4266-0196-3.

256. Пекло, Г. Н. Трихинеллез в Уральском федеральном округе России: эпизоотологические аспекты проблемы / Г. Н. Пекло, Т. Ф. Степанова, И. В. Бакштановская // Здоровье населения и среда обитания. - 2021. - №1 (334). - С. 71-78.

257. Первый опыт ведения регистра больных описторхозом в Тюменской области / К. Б. Степанова, Н. Г. Замогильных, Е. В. Охотникова [и др.]. - Текст : непосредственный // Современные проблемы эпидемиологии и гигиены: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора; Санкт-Петербург, 8-10 декабря 2015г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2015. - С. 193-195.

258. Плейотропный эффект полиморфного аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы) / Д. А. Никулин, А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, В. Н. Максимов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 10. – С. 102-106. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5127.

259. Плотников, Н. Н. К клинике, диагностике и терапии описторхоза / Н. Н. Плотников // Советская медицина. – 1949. - № 12. – С. 21-22.

260. Поддубная, О. А. Новый подход к изучению функциональных нарушений в гепатобилиарной системе при хроническом описторхозе // О. А. Поддубная, Э. И. Белобородова, Н. А. Задорожная. - Текст : непосредственный // Актуальные

аспекты природноочаговых болезней: материалы межрегиональной научно-практической конференции 16-17 октября 2001г., посвященной 80-летию Омского НИИПИ / отв. исполн.: А. А. Матущенко, В. К. Ястребов, И. В. Кузьмин. - Омск: ОГМА, 2001. - С. 232-233.

261. Подымова, С. Д. Болезни печени: руководство для врачей / С. Д. Подымова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: Медицина, 1998. - 704 с. - Текст : непосредственный.

262. Показатели иммунной системы у больных хроническим описторхозом в зависимости от генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями углеводного и липидного обмена / И. В. Бакштановская, С. А. Григорьева, К. Б. Степанова [и др.] // Инфекция и иммунитет. - 2024. - № 1. – С. 115-124.

263. Показатели иммунной системы у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием ишемической болезни сердца / С. А, Григорьева, А. Н. Косырева, Т. Ф. Степанова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т.11. - №1. – С.177-183.

264. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническим описторхозом / Е.С. Белозеров, Е.Г. Филиппов, К.Б. Садыков [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1978. - № 2. - С. 78-80.

265. Показатели клеточного иммунитета у жителей северных районов Тюменской области: коренное и пришлое население / Э. А. Кашуба, Л. Ф. Каленова, Л. Г. Черемных [и др.]. - Текст : непосредственный // Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях: тезисы докладов III Всесоюзной конференции, Ашхабад, 08–10 декабря 1981 года / Ответственный редактор В.П. Казначеев. - Т. 3. – Ашхабад: Новосибирск: Сибирское отделение РАМН, 1981. – С. 95-96.

266. Показатели неспецифической резистентности у людей с хронической описторхозной инвазией в Тюменской области / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.] - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Пятый сборник научных работ,

посвященный 95-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России. – Тюмень: ООО «Принт», 2017. – С. 58-60.

267. Показатели функций гепатобилиарной системы у больных хроническим описторхозом с генетической предрасположенностью к нарушениям липидного обмена / И. В. Бакштановская, К. Б. Степанова, А. Н. Озерова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2023. – № 4. – С. 22-29.

268. Показатели функций гепатобилиарной системы у больных хроническим описторхозом с генетической предрасположенностью к развитию сахарного диабета 2 типа / И. В. Бакштановская, К. Б. Степанова, А. Н. Озерова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2023. - № 1. - С. 3-9.

269. Покудина, И. О. Резистентность к антибиотикам и распространенность β-лактамаз у амбулаторных изолятов Escherichia coli / И. О. Покудина, К. А. Коваленко. - Текст : непосредственный // Молекулярная диагностика 2017 : сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18–20 апреля 2017 года. Т. 2. – Москва: ООО фирма «Юлис», 2017. – С. 238-239.

270. Полевщиков, А. В. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова / А. В. Полевщиков, П. Г. Назаров // Иммунология. – 2020. – Т. 41. - № 2. – С. 67-73. – DOI 10.33029/0206-4952-2020-41-2-167-173.

271. Полиморфизм rs1111875A/G гена HHEX ассоциирован с предрасположенностью к сахарному диабету типа 2 в иранской популяции / Y. Mansoori, A. Daraei, M. M. Naghizadeh, R. Salehi // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, № 4. – С. 601. – DOI 10.7868/S0026898415040126.

272. Полиморфизм гена APOE: влияние аллеля APOE4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера / И. К. Малашенкова, С. А. Крынский, М. В. Мамошина, Н. А. Дидковский // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 303-312. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-3-303-312.

273. Полиморфизм генов глютатион-S-трансфераз ML и TL и риск заболевания детей эхинококкозом / Г. И. Лукманова, М. А, Комиссарова, А. А. Гумеров, Т. В. Викторова // Медицинская паразитология. - 2006. - № 3. – С. 15-18.

274. Практические аспекты лабораторной диагностики энтеробиоза / Н. В. Головченко, Т. И. Твердохлебова, А. А. Ширинян [и др.] // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2019. – № 20. – С. 189-193. – DOI 10.31016/978-5-9902340-8-6.2019.20.189-193.

275. Понировский, Е. Н. Типизация очагов висцерального лейшманиоза в Европейском регионе ВОЗ / Е. Н. Понировский, М. С. Баранец, Д. С. Кадамов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2022. - № 1. - С. 49-54.

276. Пономарева, А. М. Сравнительная эффективность различных иммунологических тестов в диагностике острого и хронического описторхоза. - Текст : непосредственный // Тропические и паразитарные болезни (клиника и эпидемиология): сборник научных работ / Центральный ордена Ленина институт усовершенствования врачей. - Москва, 1981. - С. 63-70.

277. Популяции лимфоцитов и цитокины у людей с хронической описторхозной инвазией и хроническим приобретенным токсоплазмозом / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.] // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2018. – № 19. – С. 176-178.

278. Популяция NKT-клеток у больных хроническим описторхозом / Л. В. Курлаева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019) / Российский конгресс лабораторной медицины (V; 11-13 сентября 2019 г.; Москва). - Москва: У Никитинских ворот, 2019. - С. 205.

279. Посохов, П. С. Клонорхоз в Приамурье / П. С. Посохов. – Хабаровск: Издательство Дальневосточного государственного медицинского университета, 2004. – 187 с.

280. Постникова, Т. Ф. Клеточный и гуморальный иммунитет при описторхозе / Т. Ф. Постникова. - Текст : непосредственный // Вопросы патогенеза, клиники и диагностики описторхоза / Ленинградский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,

Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Ленинград, 1982. - С. 56-59.

281. Почему Klebsiella pneumoniae становится лидирующим оппортунистическим патогеном / И. В. Чеботарь, Ю. А. Бочарова, И. В. Подопригора, Д. А. Шагин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 4-19. – DOI 10.36488/cmac.2020.1.4-19.

282. Предварительные результаты исследования частоты аллелей HLA B*5701 и двух однонуклеотидных полиморфизмов в гене интерлейкина-28в у жителей эндемичного очага описторхоза / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, В. В. Ожирельев [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии (Тюмень). - Ижевск: ООО Принт-2, 2016. - С. 7-11. - ISBN 978-5-9631-0541-2.

283. Протеомные исследования особенностей жизнедеятельности паразитических червей / А. А. Кочнева, Е. В, Борвинская, Д. С. Бедулина, [и др.] // Паразитология. – 2018. – Т. 52, № 3. – С. 177-204.

284. Псориаз, ассоциированный с описторхозом, в условиях антигельминтной терапии / Л. М. Непомнящих, С. В. Айдагулова, С. Р. Сенчукова, Н. А. Воронова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 4. – С. 462-466.

285. Пурлик, И. Л. Особенности морфологического проявления хронического вирусного гепатита, протекающего в сочетании с описторхозом / И. Л. Пурлик, В. М. Перельмутер, А. А. Шаловай. - Текст : непосредственный // Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: Материалы первой Международной юбилейной конференции, посвященной 110-летию со дня открытия проф. К. Н. Виноградовым сибирской двуустки у человека. 2-5 апреля 2001 г. - Томск, 2001. – С. 74-75.

286. Пути совершенствования эпидемиологического надзора за безопасностью и качеством пищевой продукции, в части минимизации угрозы заражения населения возбудителями описторхоза, клонорхоза и других трематодозов / Т. Ф. Степанова,

К. Б. Степанова, Р. Г. Фаттахов, А. С. Корначев. - Текст : непосредственный // Перспективы сотрудничества государств – членов Шанхайской организации сотрудничества в противодействии угрозе инфекционных болезней: материалы международной научно-практической конференции, г. Сочи, 25-26 мая 2015 г. – Москва, 2015. - С. 371-374.

287. Развитие кишечного дисбактериоза в ранней фазе экспериментального описторхоза / Г. Н. Пекло, Г. В. Кондинский, П. П. Размашкина [и др.]. - Текст : непосредственный // Научные основы оздоровительной работы при гельминтозах и некоторых арбовирусных инфекциях: сборник научных трудов / Омский государственный Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. М. И. Калинина, Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Омск, 1989. - С. 70-76.

288. Различия иммунного реагирования у пациентов с хронической описторхозной инвазией в зависимости от наличия клинических проявлений заболеваний органов гепатобилиарной системы / С. А, Григорьева, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.] // Инфекция и иммунитет. - 2023. - № 2. - С. 363-368.

289. Раимкулов, К. М. История изучения эхинококкоза и альвеококкоза в Кыргызской Республике / К. М. Раимкулов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2019. - № 4. - С.50-57.

290. Раимкулов, К. М. Современная эпидемиологическая ситуация по паразитарным заболеваниям в Кыргызской Республике / К. М. Раимкулов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2020. -№ 1. - С. 20-27.

291. Районирование некоторых территорий юга России по токсокарозу / И. В. Хуторянина, О. С. Думбадзе, Л. В. Шишканова, Т. И. Твердохлебова // Здоровье населения и среда обитания. – 2019. – № 5(314). – С. 41-44. – DOI 10.35627/2219-5238/2019-314-5-41-44.

292. Ракова, В. М. Современные облики дирофиляиоза / В. М, Ракова, А. М, Баранова, А. Н. Летюшев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2020. – № 3. - С. 59-63.

293. Расин, А. М. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких / А. М. Расин, И. П. Кайдашев, М. С. Расин // Украинский терапевтический журнал. - 2006. - № 2. - С. 100-108.

294. Расин, М. С. Липиды, воспаление и патология человека: роль рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом / М. С. Расин // Международный эндокринологический журнал. - 2013. - № 5. - С. 86-91.

295. Распространение возбудителя клонорхоза в пойменно-речных экосистемах Зейско-бурейской равнины в Амурской области / Р. Г. Фаттахов, Т. Ф. Степанова, Е. С. Кряжева [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2016. - Т. 284. - № 11. - С. 44-47.

296. Распространение и сероэпидемиологические аспекты токсокароза на юге России / Л. В. Шишканова, Т. И. Твердохлебова, Ю. И. Васерин [и др.]. - Текст : непосредственный // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: материалы докладов научной конференции, посвящается 80-летию со дня рождения Андрея Стефановича Бессонова. - Выпуск 10. - Москва, 2009. - С. 445.

297. Реакция показателей функций гепатобилиарной системы на антигельминтную терапию у больных хроническим описторхозом с генетической предрасположенностью к развитию сахарного диабета 2 типа / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, А. Н. Озерова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Десятый сборник научных работ, посвященный 100-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России. - Тюмень: Печатник, 2022. - С. 17-24.

298. Результаты исследования на эхинококкоз сывороток крови жителей Тюменской области по данным клиники ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора за 2021-2022 гг. / С. С. Смирнова, Н. А. Иванова, О. Н. Сидоренко [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 131-133.

299. Результаты математического моделирования проявлений эпидемического процесса паразитозов в Омской области / А. Н. Летюшев, Т. Ф. Степанова, М. А. Войтович, А. С. Крига. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Пятый сборник научных работ, посвященный 95-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии (Тюмень). - Ижевск: ООО Принт-2, 2017. - С. 79-81. - ISBN 978-5-9631-0651-8.

300. Результаты мониторинга параметров эпидпроцесса паразитарных болезней в Российской Федерации / Т. Ф. Степанова, И. В. Бакштановская, А. А. Шепоткова, К. Б. Степанова. - Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов и паразитологов, Москва, 16-17 ноября 2017 г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИ эпидемиологи и микробиологии им. Пастера, 2017. - С. 42.

301. Результаты обследования на описторхоз жителей Тюменской области по данным клиники ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора за 2020-2021 гг. / Н. А. Иванова, С. С. Смирнова, Ц. А, Панина [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Девятый сборник научных работ / ФБУН "Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии". - Тюмень: Печатник, 2021. - С. 24-26.

302. Результаты обследования на токсокароз пациентов клиники ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора / С. С. Смирнова, Г. А. Велижанина, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Шестой сборник научных работ / ФБУН "Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии". – Ижевск: ООО "Принт", 2018. – С. 119-120.

303. Результаты обследования на токсокароз пациентов клиники ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора в 2022 году / О. Н. Сидоренко, Н. А. Иванова, Ц. А. Панина [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных

и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ / ФБУН "Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии". - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 128-130.

304. Результаты оценки активности эпидемического процесса описторхоза с помощью показателей заболеваемости и пораженности детского населения на примере города Омска / Т. Ф. Степанова, А. Н. Летюшев, К. Б. Степанова, А. С. Корначев // Здоровье населения и среда обитания. - 2014. - Т. 258, № 9. - С. 45-48.

305. Результаты оценки активности эпидемического процесса описторхоза с помощью показателей заболеваемости и пораженности взрослого населения на примере города Омска / Т. Ф. Степанова, А. Н. Летюшев, К. Б. Степанова, А. С. Корначев // Здоровье населения и среда обитания. - 2015. - Т. 266. - № 5. - С. 50-55.

306. Результаты серологического обследования на описторхоз жителей Тюменской области по данным клиники ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора за 2020-2023 гг. / Ц. А. Панина, Н. А. Иванова, С. С. Смирнова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 93-96.

307. Результаты серологического скрининга населения Хабаровского края на наличие специфических иммуноглобулинов к возбудителям паразитарных инвазий в 2023 году / Ю. И. Москвина, С. И. Гаер, А. Г. Драгомерецкая, О. Е. Троценко // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2024. – № 46(46). – С. 61-67. – DOI 10.62963/2073-2899-2024-46-61-67.

308. Результаты сероэпидемиологического мониторинга за ларвальными гельминтозами среди населения, проживающего в различных климатических зонах Хабаровского края / Л. А. Бебенина, А. Г. Драгомерецкая, О. Е. Троценко, С. И. Гаер // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2019. – № 36(36). – С. 75-83.

309. Результаты сероэпидемиологического исследования за эхино- и альвеококкоз сотрудников Надымгазпрома и Сургуттрансгаза / Г. Н. Пекло, Р. М. Шелиханова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Всесоюзная научно-

практическая конференция "Медицинские, социальные, экологические проблемы при добыче, транспортировке и переработке газа" (г. Надым, 26-29 марта 1991 г.): тезисы докладов / Государственный концерн "Газпром", ПО "Надымгазпром", Тюменский медицинский институт. - Тюмень, 1991. - С. 249-251.

310. Решетников, О. В. Лямблиоз у подростков: сероэпидемиологическое исследование / О. В. Решетников, М. Ю. Денисов, С. А. Курилович // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2015. – Т. 13. - № 2. – С. 18-24.

311. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2 / А. В. Железнякова, Н. О. Лебедева, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – № 3. – С. 23-30. – DOI 10.14341/DM2014323-30.

312. Родионов, Ю. Я. Ангиотензин 2 и «сигналы опасности» для иммунной системы / Ю. Л. Родионов, В. Н Шебеко // Иммунология аллергология инфектология. - 2007 - № 2. - С.76-83.

313. Роит, А. Иммунология / А. Роит, Дж. Бростофф, Д. Мейл; перевод. с англ. В. И. Кандрора. – Москва: Мир, 2000. - С.5-92.

314. Роль аполипопротеина Е в регуляции биосинтеза белка и нуклеиновых кислот в культуре гепатоцитов крыс / Л. Е. Панин, Р. А, Князев, Д. В. Суменкова, [и др.] // Бюллетень СО РАМН. - 2007.- №1 (123). - С.63-66.

315. Роль интерлейкина-8, дефензинов, фактора некроза опухоли и его рецепторов в процессе реализации воспалительной реакции / Л. В. Кирковский, С. Т. Акалович, Ю. В. Чалый, В. В. Кирковский [и др.] // Медицинский журнал. - 2008. - № 3. - С. 8-12.

316. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов / М. Е. Меняйло, В. В. Малащенко, В. А. Шмаров [и др.] // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19, № 5. - С. 529-536.

317. Роль нейтрофильных гранулоцитов и мононуклеарных клеток в процессе фагоцитоза у людей с паразитозами / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы

инфекционных и паразитарных болезней: 8-й сборник научных работ, посвященный 55-летнему юбилею Тюменского научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии. - Тюмень, 2020. - С. 77-85.

318. Роль сероэпидемиологического мониторинга в надзоре за цистным эхинококкозом в Дальневосточном федеральном округе / А. Г. Драгомерецкая, О. Е. Троценко, Л. А. Бебенина [и др.]. - Текст : непосредственный // Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за паразитарными болезнями в Сибирском и Уральском федеральном округах: сборник материалов трудов регионального совещания. - Сургут, 26-27 сентября 2018 г.- С. 30-32.

319. Романов, В. С. Ингибиторы циклинзависимых киназ p21Wfl: современный взгляд на роль в клеточном старении и онкогенезе / В. С. Романов, В. А. Поспелов, Т. В. Поспелова // Биохимия. - 2012. -Т. 77; Вып. 6. - С. 701-712.

320. Романов, Ф. И. О сибирской двуустке профессора К. Н. Виноградова (Distomum felineus Riv.) по данным патологоанатомических вскрытий, произведенных при Томском университете с 1892 по 1906 г. / Ф. И. Романов // Русский врач. – 1907. - № 39. – С. 1333-1338.

321. Романова, С. Н. Риск заражения эхинококкозом жителей Омской области (по материалам многолетних серологических исследований) / С. Н. Романова, О. Ю. Старостина // Национальные приоритеты России. - 2011. - № 2 (5). - С. 135-136.

322. Рудицкий, М. Г. Дистоматоз как этиологический момент бескаменного холецистита / М. Г. Рудицкий // Русская клиника. - 1927. - Вып. VI., № 35. - С. 383-389.

323. Рыбка, А. Г. Дисбаланс иммунобиологической реактивности организма, инфекция и факторы мутагенеза в гепатобилиарной системе при воздействии природно-очагового фактора среды обитания-инвазии трематоды Opisthorchis felineus / А. Г. Рыбка // Инфекция и иммунитет. - 2022. – Т. 12, № 1. - С. 172-178.

324. Рыбка, А. Г. К вопросу о влиянии биотического фактора - инвазии трематоды Opisthorchis felineus - на состояние иммунного статуса организма и пролиферативную активность соматических клеток / А. Г. Рыбка // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 232-236.

325. Рылова, Н. В. Роль витамина Д в регуляции иммунной системы / Н. В. Рылова, С. В. Мальцев, А. В. Жолинский // Практическая медицина. - 2017. - № 5. - С.10-17.

326. Савилов, Е. Д. Коморбидность в эпидемиологии – новый тренд в исследованиях общественного здоровья / Е. Д. Савилова, С. И. Колесников, Н. И. Брико // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2016. - № 4. - С. 66-75.

327. Самофалова, Н. А. Токсокароз - актуальная проблема в Курской области / Н. А. Самофалова, Н. С. Малышева, Н. А. Вагин // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: международная научная конференция. – 2019. – № 20. – С. 523-528.

328. СанПиН 3.3686-21 Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. - Москва: Центрмаг, 2022. – С. 65.

329. Саратиков, А. С. Желчеобразование и желчегонные средства / А. С. Саратиков, Н. П. Скакун. – Издание 2-е, переработанное и дополненное. – Томск: Издательство Томского университета, 1991. – 260 с. – ISBN 5-7511-0386-6.

330. Сенцова, Т. Б. Иммунологические механизмы формирования пищевой аллергии / Т. Б. Сенцова, М. Ю. Белицкая, С. Н. Денисова // Вопросы практической педиатрии. – 2008. - № 4. – С. 58-63.

331. Сергиев, В. П. Значение паразитарных болезней в патологии человека. В. П. Сергиев, Н. А. Малышев, И. Д. Дрынов // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1999. - № 4. - С. 4-6.

332. Сергиев, В. П. Инфекционные болезни на рубеже веков: осознание биологической угрозы / В. П. Сергиев, Н. Н. Филатов; Российский АН. Центр исследований проблем безопасности. - Москва: Наука, 2006. - 572 с. - ISBN 5-02-035887-8. - Текст : непосредственный.

333. Сергиев, В. П. Молекулярная паразитология: подходы и перспективы / В. П. Сергиев // Молекулярная медицина. – 2008. - №3 . - С.15-21.

334. Сергиев, В. П. Распространенность паразитарных болезней и их профилактика в России / В. П. Сергиев, М. Н. Лебедева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 1997. - № 3. - С. 48-52.

335. Сергиев, В. П. Физиология паразитизма и проблема биологической безопасности / В. П. Сергиев, М. А. Пальцев. – Москва: Медицина, 2008. -143 с. - Текст : непосредственный.

336. Серологические методы лабораторной диагностики паразитарных заболеваний. МУ 3.2.1173-02: методические указания. - Москва: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003.- 36 с. - Текст : непосредственный.

337. Серологические методы в оценке пораженности тканевыми гельминтами детей в экстремальных природных условиях севера / О. Г. Полетаева, Т. В. Старкова, Е. А. Коврова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 1998. - №. 3. - С. 29- 32.

338. Серологические методы исследования в диагностике паразитарных болезней / Р.С. Аракельян, Г. Л. Шендо, А. Е. Маслянинова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. - 2021.- № 8(110). – С. 78-82.

339. Серологический мониторинг за тканевыми (ларвальными) гельминтозами на юге России / О. С. Думбадзе, А. С. Бурменская, И. В. Хуторянина, Н. З. Шовгенова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2018. – № 19. – С. 155-157.

340. Сероэпидемиологические и иммунодиагностические исследования на наличие биогельминтов у населения Ханты-Мансийского округа / Г. Н. Пекло, В. Я. Пустовалова, А. Л. Шонин [и др.]. - Текст : непосредственный // Региональные вопросы гигиены, эпидемиологии, экологии и здоровья населения: материалы межрегиональной научно-практической конференции / Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова. – Санкт-Петербург: СПбГМА, 1996. - С. 83-85.

341. Сероэпидемиологические исследования условно здорового населения Республики Адыгея / М. П. Черникова, О. С. Думбадзе, Т. И. Твердохлебова, Н. З.

Шовгенова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2019. – № 20. – С. 695-699. – DOI 10.31016/978-5-9902340-8-6.2019.20.695-699.

342. Сероэпидемиологический мониторинг за цистным эхинококкозом в Дальневосточном федеральном округе / А. Г. Драгомерецкая, О. Е. Троценко, Л. А. Бебенина [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 33-39.

343. Сероэпидемиология токсокароза и токсоплазмоза в смешанных очагах. Сообщение 1. Иммунологическая структура населения в городском и сельском очагах / А. Я. Лысенко, Т. И. Авдюхина, Т. Н. Федоренко [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1987. - № 3. – С. 34-38.

344. Сероэпидемиология токсокароза и токсоплазмоза в смешанных очагах. Сообщение 2. Пикацизм и серопораженность детей / Т. И. Авдюхина, А. Я. Лысенко, Т. Н. Федоренко [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1987. - № 3. – С. 39-41.

345. Сейц, И. Ф. И. Молекулярная онкология: Руководство для врачей / Ф. Сейц, П. Г. Князев. – Ленинград: Медицина, Ленинградское отделение, 1986 . - 353 с. - Текст : непосредственный.

346. Симбионты паразитов, их роль в патогенезе болезней / В. Г. Бычков, В. П. Сергиев, А. О. Плотников [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2008. – № 2. – С. 3-8.

347. Случай рецидивирующего течения висцерального лейшманиоза / К. Б. Степанова, О. Н. Сиюткина, Е. Н. Семенюк [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2019. – № 4. – С. 48-50. – DOI 10.33092/0025-8326mp2019.4.48-50.

348. Смертельные исходы больных малярией в Российской Федерации в 2020 году / Т. Ф. Степанова, М. И. Беляева, К. Б. Степанова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2021. – № 3. – С. 21-24.

349. Смертельные исходы от завозной тропической малярии в Российской Федерации в 2021 году / Т. Ф. Степанова, М. И. Беляева, К. Б. Степанова, И. В.

Трушникова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2022. – № 3. – С. 3-5.

350. Современная ситуация по паразитарным заболеваниям в Российской Федерации: глобальные вызовы и пути решения / Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова, И. В. Бакштановская, А. А. Шепоткова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2023. - № 2. - С. 3-13.

351. Современная эпидемиологическая ситуация по аскаридозу в Российской Федерации / В. Г. Супряга, Н. А. Турбабина, Л. Ф. Морозова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2018. – № 1. – С. 8-12.

352. Современная эпидемиологическая ситуация по паразитарным заболеваниям в Кыргызской Республике / Г. Мамбет кызы, К. М. Раимкулов, Т. Б Исаков [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2021. - № 3. - С. 38-44.

353. Современные диагностика и лечение лямблиоза у детей / Е. А. Корниенко, С. Н. Минина, С. А. Фадина [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2010. - № 1. – С. 109-113.

354. Современные подходы к оценке состояния иммунной системы у пациентов, серопозитивных по токсокарозу / Л. А. Курлаева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Иммунопатология и иммунореабилитация: от теории к практике: материалы Всероссийской научно-практической конференции; 21-22 мая 2015 г.: сборник статей. - Пенза, 2015. - С. 51-52.

355. Современные подходы к оценке фенотипа лимфоцитов у пациентов с токсокарозом / Л. В. Курлаева, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. – Ижевск: ООО "Принт-2", 2016. - С. 59-61.

356. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы при хроническом описторхозе и его сочетании с носительством Salmonella Typhi / А. В. Лепехин, С. Г. Милевская, В. Г. Бородулин, В. П. Киселев [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1991. - № 5. – С. 16-18.

357. Состояние изученности сочетанных инфекций и инвазий в Западной Сибири / В. В. Мефодьев, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, М. И. Беляева. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: седьмой сборник научных работ / ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора. – Ижевск: ООО "Принт", 2019. – С. 147-152.

358. Состояние поджелудочной железы в резидуальный период хронического описторхоза / М. И. Калюжина, Т. А. Колосовская, Ю. А. Тиличенко [и др.] // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2001. - № 12,13. - С. 26-29.

359. Сравнительная характеристика активности эпидемического процесса гельминтозов на территории Омской области в 1980-е годы и в 2000-е годы / А. Н. Летюшев, М. А. Войтович, А. С. Крига, А. С. Корначев. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии (Тюмень). - Ижевск: ООО Принт-2, 2016. - С. 64-71.

360. Сравнительная характеристика микробиоценоза больных лямблиозом и воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Л. В. Катаева, В. В. Ташланова, К. Б. Степанова, Е. И. Швед. - Текст : непосредственный // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней: сборник трудов Российской научно-практической конференции в связи с 50-летием со дня организации Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии; Тюмень, 24-25 сент. 2015 г. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - Т. 1. - С. 165-168.

361. Старкова, Т. В. Опыт применения иммунологических показателей для оценки эффективности борьбы с гидатизационным эхинококкозом в Джамбульской области Казахстана. - Текст : непосредственный // Сборник тезисов докладов научной конференции Всесоюзного общества гельминтологов, 16-17 июня 1993 г.- Москва, 1993. – С. 81-82.

362. Старостина, О. Ю. Зараженность дирофиляриями собак в Омской области / О. Ю. Старостина, Т. С. Рязанова, А. В. Свердлова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2020. - № 2. - С. 37-42.

363. Старостина, О. Ю. Применение молекулярно-биологических методов для выявления генетических маркеров возбудителей эхинококкозов / О. Ю. Старостина. - Текст : непосредственный // Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных: Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции; Москва, 24-26 мая 2021 года. – Москва. – 2021. – С.216.

364. Степанова, К. Б. Анализ эпидемической ситуации по актуальным биогельминтозам на территории Дальневосточного федерального округа в 2010-2022 гг. / К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, А. А. Шепоткова. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ / ФБУН "Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии" Роспотребнадзора. - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 134-146.

365. Степанова, К. Б. Анализ эпидемической ситуации по клонорхозу в Российской Федерации в 2010-2021 гг. / К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, А. А. Шепоткова. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Десятый сборник научных работ, посвященный 100-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России. - Тюмень: Печатник, 2022. - С. 114-118.

366. Степанова, К. Б. Анализ эпидемической ситуации по энтеробиозу в Российской Федерации в 2010-2022 гг. / К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, А. А. Шепоткова. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ / ФБУН "Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии" Роспотребнадзора. - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 147-155.

367. Степанова, К. Б. Иксодовый клещевой боррелиоз и описторхоз: клинико-лабораторные особенности мисктпатологии : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук / Степанова Ксения Борисовна ; Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Москва, 2005. - 22 с.

368. Степанова, К. Б. Клинический случай дирофиляриоза в Тюменской области / К. Б. Степанова, М. С. Агапова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2021. – № 4. – С. 51-52.

369. Степанова, К. Б. Клинический случай хронического токсоплазмоза: трудности верификации диагноза / К. Б. Степанова, Ц. А. Панина. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Шестой сборник научных работ. – Ижевск: ООО "Принт", 2018. – С. 121-123.

370. Степанова, К. Б. Микст-заболевания: иксодовый клещевой боррелиоз и описторхоз в Западной Сибири / К. Б. Степанова // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2. - № 1. – С. 59-62.

371. Степанова, К. Б. Некоторые клинико-лабораторные особенности течения первично-хронического приобретенного токсоплазмоза / К. Б. Степанова. - Текст : непосредственный // Современные проблемы эпидемиологии и гигиены: материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора, Москва, 1–3 ноября 2016г. - Москва, 2016. - С. 207-209.

372. Степанова, К. Б. Опыт ведения регистра описторхоза на территории Тюменской области / К. Б. Степанова. - Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов и паразитологов, Москва, 16-17 ноября 2017 г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИ эпидемиологи и микробиологии им. Пастера, 2017. - С. 108.

373. Степанова, К. Б. Опыт лечения пациентов с хроническим описторхозом на базе дневного стационара ТНИИКИП. Алгоритм и регистр ведения диспансерной группы / К. Б. Степанова. - Текст : непосредственный // Всероссийский национальный конгресс "Человек и лекарство. Урал-2014": сборник материалов

конгресса (тезисы докладов). Посвящается 70-летию Тюменской области / Общероссийский общественный фонд "Здоровье человека". - Тюмень: Печатник, 2014. - С. 93.

374. Степанова, К. Б. Особенности структуры микст-паразитозов в Тюменской области по данным ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора / К. Б. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2021. – № 4. – С. 9-17.

375. Степанова, К. Б. Оценка эффективности профилактики трематодозов пищевого происхождения в Российской Федерации в 2010-2021 гг. / К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, А. А. Шепоткова. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Десятый сборник научных работ, посвященный 100-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России. - Тюмень: Печатник, 2022. - С. 124-134.

376. Степанова, К. Б. Случай тотального поражения печени при альвеококкозе / К. Б. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2020. – № 1. – С. 52-55. – DOI 10.33092/0025-8326mp2020.1.52-55.

377. Степанова, К. Б. Структура моно- и микст- паразитарных заболеваний в Тюменской области / К. Б. Степанова. - Текст : непосредственный // Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактической медицины: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора, 22-24 октября 2014 г. - Ставрополь: Экспо-Медиа, 2014. - С. 44-45.

378. Степанова, К. Б. Эпидемиологическая ситуация по общей паразитарной заболеваемости на территории Российской Федерации в 2010-2022 гг. / К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, А. А. Шепоткова. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 177-197.

379. Степанова, Т. Ф. Биохимические показатели желчи и сыворотки крови при хроническом описторхозе / Т. Ф. Степанова, И. В. Бакштановская // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2007. - № 4. - С. 8-12.

380. Степанова, Т. Ф. Кадастр очагов как основа эпидемиологического надзора при описторхозе / Т. Ф. Степанова, В. Я. Пустовалова, М. И. Беляева. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии (Тюмень). - Ижевск: ООО Принт-2, 2016. - С. 161-163.

381. Степанова, Т. Ф. Многоуровневый мониторинг в совершенствовании эпидемиологического надзора и профилактики паразитарных болезней / Т. Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2018. - № 2. - С. 20-25.

382. Степанова, Т. Ф. Новые подходы к оценке активности эпидемического процесса паразитарных заболеваний с использованием системного анализа / Т. Ф. Степанова, А. С. Корначев, К. Б. Степанова. - Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов и паразитологов, Москва, 16-17 ноября 2017 г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИ эпидемиологи и микробиологии им. Пастера, 2017. - С. 109-110.

383. Степанова, Т. Ф. Новые подходы к проблеме медико-профилактического лечения описторхоза / Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова. - Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов и паразитологов, Москва, 16-17 ноября 2017 г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИ эпидемиологи и микробиологии им. Пастера, 2017. - С. 110.

384. Степанова, Т. Ф. Новые подходы к совершенствованию надзора за эпидемическим процессом паразитарных заболеваний / Т. Ф. Степанова, А. С. Корначев, К. Б. Степанова. - Текст : непосредственный // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней: сборник трудов Российской научно-практической конференции в связи с 50-летием со дня организации Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии; Тюмень, 24-25 сент. 2015 г. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - Т. 2. - С. 116-118.

385. Степанова, Т. Ф. Новые подходы к совершенствованию эпидемического надзора за гельминтозами. Опыт проведения оздоровительных работ / Т. Ф. Степанова, И. В. Бакштановская, К. Б. Степанова. - Текст : непосредственный // Общие угрозы - совместные действия. Ответ государств БРИКС на вызовы опасных инфекционных болезней: материалы международной конференции, 23-24 июня 2015 г., Москва. – Москва, 2015. – С. 360-363.

386. Степанова, Т. Ф. Описторхоз. Новые взгляды на инвазионную болезнь, основы клинической реабилитации, методологию крупномасштабных оздоровительных работ: монография / Т. Ф. Степанова; рец.: В. Н. Дроздов, В. В. Далматов. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2002. - 196 с. - Текст : непосредственный.

387. Степанова, Т. Ф. Особенности описторхоза у коренного и пришлого населения сибирского севера / Т. Ф. Степанова; Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2001. - С.71-78. - Текст : непосредственный.

388. Степанова, Т. Ф. Оценка результативности профилактики паразитарных заболеваний в Российской Федерации в 2010-2012 гг. Рекомендации по ее повышению: монография: в 2 ч. / Т. Ф. Степанова, А. С. Корначев. - Ч. 1. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2013. - 276 с. - Текст : непосредственный.

389. Степанова, Т. Ф. Оценка результативности профилактики паразитарных заболеваний в Российской Федерации в 2010-2012 гг. рекомендации по ее повышению: монография: в 2 ч. / Т. Ф. Степанова, А. С. Корначев. - Ч. 2. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2013. - 386 с. - Текст : непосредственный.

390. Степанова, Т. Ф. Оценка эффективности нового подхода к анализу активности эпидемического процесса и результативности профилактики паразитарных заболеваний / Т. Ф. Степанова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2018. - № 6. - С. 61-65.

391. Степанова, Т. Ф. Паразитоценотические аспекты инвазионно-инфекционной патологии (описторхоз и туберкулез): монография / Т. Ф, Степанова, Л. Ф. Подклетнова. – Тюмень: Издательство ТГУ, 2002. – 112 с. - Текст : непосредственный.

392. Степанова, Т. Ф. Подходы к совершенствованию системы надзора и управления эпидемическим процессом паразитарных заболеваний: монография / Т. Ф. Степанова, А. С. Корначев. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2012. - 148 с. - Текст : непосредственный.

393. Степанова, Т. Ф. Экономический ущерб от описторхоза на эндемичной местности с интенсивной миграцией населения / Т. Ф. Степанова, В. Я. Пустовалова, М. И. Беляева. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии (Тюмень). - 2016. - Ижевск: ООО Принт -2, 2016. - С. 169-173.

394. Степанова, Т. Ф. Эпидемиологические проявления реального риска заражения населения в сочетанных очагах зоонозных паразитозов / Т. Ф. Степанова. - Текст : непосредственный // Экологические основы сочетанности природных очагов эндемичных паразитозов в Западной Сибири / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2001. - С. 129-138.

395. Стратегия диагностики токсоплазмоза в различных группах населения / Д. Б. Гончаров, Е. В. Аббазова, В. А. Ковалева [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2021. - № 1. - С. 29-36.

396. Т - лимфоциты у больных острым и хроническим описторхозом / Г. А. Кальгина, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Н. В. Фадеева. - Текст : непосредственный // Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период: тезисы докладов / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Правительство Тюменской области (Тюмень). - Тюмень, 2008. - С. 112-113.

397. Тапбергенов, С. О. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов и иммунный статус при стрессорных состояниях разного происхождения / С. О. Тапбергенов, Т. С. Тапбергенов // Успехи современного естествознания, 2009. - № 7. - С.92-93.

398. Тарасова, Л. А. Заболеваемость паразитарными инвазиями детского населения Самарской области / Л. А. Тарасова, Т. Н. Денисова, Н. П. Кабанова // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 61-64.

399. Титов, В. Н. Гамма-глутамилтранспептидаза: методические приемы определения и диагностическое значение (обзор литературы) / В. Н. Титов, М. Г. Творогова // Лабораторное дело. - 1991. - № 8. - С. 4-11.

400. Титов, В. Н. Методические и диагностические аспекты исследования активности аминотрансфераз (обзор литературы) / В. Н. Титов, Н. А. Бочкова // Лабораторное дело. – 1990. - № 8. – С. 4-12.

401. Трихинеллез на Северном Кавказе / Т. И. Твердохлебова, М. А. Попов, Ю. И. Васерин [и др.]. - Ростов-на-Дону: ЗАО Книга, 2006. - 256 с.

402. Традиционный образ жизни коренного населения Хабаровского края как фактор, обуславливающий широту распространения возбудителей эндемичных гельминтозов / А. Г. Драгомерецкая, Л. А. Бебенина, О. Е. Троценко, С. И. Гаер // Здоровье населения и среда обитания. – 2022. – Т. 30, № 3. – С. 72-77. – DOI 10.35627/2219-5238/2022-30-3-72-77.

403. Умаханов, А. Х. Изучение влияния сопутствующих гельминтозов на эффективность специфического лечения больных микроспорией волосистой части головы / А. Х. Умаханов, Б. А. Астафьев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1983. - № 5. – С. 32-36.

404. Утенкова, Е. О. Исходы иксодовых клещевых боррелиозов / Е. О. Утенкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 1. – С. 31-35.

405. Фагоцитарная активность нейтрофилов у людей с хроническим описторхозом, хроническим приобретенным токсоплазмозом и их сочетании / Г. А. Кальгина, Л. В. Курлаева, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный //

Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Ижевск: ООО "Принт-2", 2016. – С. 43-46.

406. Фагоцитоз и цитокины при описторхозной инвазии / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО "Принт", 2023. - С. 36-43.

407. Фагоцитоз у людей с паразитарными моно- и микст-заболеваниями / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: 8-й сборник научных работ, посвященный 55-летнему юбилею Тюменского научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии. - Тюмень, 2020. - С. 86-96.

408. Факторы, влияющие на дисперсию показателей заболеваемости паразитарными болезнями населения Омской области / А. Н. Летюшев, Т. Ф. Степанова, М. А. Войтович, А. С. Крига. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Пятый сборник научных работ, посвященный 95-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии (Тюмень). - Ижевск: ООО Принт-2, 2017. - С. 82-85. - ISBN 978-5-9631-0651-8.

409. Факторы резистентности бактерий *Klebsiella pneumoniae* в период пандемии COVID-19 / О. Н. Колотова, Л. В. Катаева, И. В. Бакштановская [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12. - № 3. – С. 563-568.

410. Фаттахов, Р. Г. Активность очагов описторхоза в зависимости от гидрологического режима рек на юге Тюменской области (на примере рек Тобол и Ишим) / Р. Г. Фаттахов, Т. Ф. Степанова, А. В. Ушаков. - Текст : непосредственный // Современные проблемы общей и частной паразитологии: Материалы III съезда Международного паразитологического симпозиума. Санкт-Петербург. 2019. - С. 274-277.

411. Фаттахов, Р. Г. Зараженность рыб возбудителем описторхоза в бассейнах рек Тобол и Иртыш (в пределах Тюменской, Курганской и Омской областей) / Р. Г. Фаттахов, А. В. Ушаков, Е. С. Кряжева. - Текст : непосредственный // Всероссийский национальный конгресс "Человек и лекарство. Урал-2014": сборник материалов конгресса (тезисы докладов). Посвящается 70-летию Тюменской области / Общероссийский общественный фонд "Здоровье человека". - Тюмень: Печатник, 2014. - С. 106-107.

412. Фаттахов, Р. Г. Результаты многолетних исследований в бассейне реки Оби на территории Нефтеюганского района ХМАО на наличие очагов описторхоза / Р. Г. Фаттахов, Т. Ф. Шарафутдинова. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Пятый сборник научных трудов, посвященный 95-летию со дня образований государственной санитарно-эпидемиологической службы России. – Тюмень: ООО «Принт», 2017. – С.162-167.

413. Фаттахов, Р. Г. Состояние очагов описторхоза на территории Западной Сибири / Р. Г. Фаттахов, Т. Ф. Степанова, А. В. Ушаков. - Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов и паразитологов, Санкт-Петербург, 16-17 ноября 2017 года. - Санкт-Петербург, 2017. - С. 51.

414. Фенотип лимфоцитов у пациентов, инфицированных Toxoplasma gondii / С. А. Григорьева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: Актуальные проблемы и решения: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. акад. И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, 11–12 сентября 2019 года, г. Нижний Новгород. - Нижний Новгород, 2019. - С. 340-341.

415. Фесенко, О. В. Пневмонии, вызванные Klebsiella pneumoniae (фридлендеровские пневмонии) / О. В. Фесенко, С. Н. Швайко // Практическая пульмонология. - 2019. - № 1. - С. 22-30.

416. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С. Ю. Кучумова, Е. А. Полуэктова, А. А. Шептулин, В. Т. Ивашкин // Гастроэнтерология: приложение consilium medicum. - 2011. - № 2. - С. 75-78.

417. Филиппов, Е. Г. Клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет при хроническом описторхозе / Е. Г. Филиппов. - Текст : непосредственный // Материалы третьего объединенного съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов Казахстана. Т. 3. Микробиология, вирусология, иммунология и аллергология. - Алма-Ата, 1980. – С. 215-216.

418. Функциональная активность нейтрофилов у больных хроническим описторхозом / Л. В. Курлаева, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, Г. А. Кальгина, С. А. Григорьева, Т. А. Созонова. - Текст : непосредственный // Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактической медицины: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора, 22-24 октября 2014 г. - Ставрополь: Экспо-Медиа, 2014. - С. 91.

419. Функциональная активность нейтрофилов у людей с хронической описторхозной инвазией / С. А. Григорьева, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. – Ижевск: ООО "Принт-2", 2016. – С. 40-42.

420. Функциональная активность фагоцитов крови у больных описторхозом / Е. Г. Горчилова, О. А. Коленчукова, И. И. Гвоздев [и др.] // Медицинский совет. - 2019. - № 14. - С. 58-63.

421. Функционально-морфологическое состояние печени при хроническом описторхозе / М. А. Тун, Э. И. Белобородова, Г. И. Юшкова, Л. И. Солдатова // Терапевтический архив. - 1991. - № 11. - С. 63-66.

422. Функционирование иммунной системы у людей с паразитарными заболеваниями / Г. А. Кальгина, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева [и др.]. - Текст : непосредственный // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и

паразитарных болезней: сборник трудов Российской научно-практической конференции в связи с 50-летием со дня организации Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии; Тюмень, 24-25 сент. 2015 г. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - Т. 1. - С. 158-161.

423. Хавкин, А. И. Микрофлора пищеварительного тракта: монография / А. И. Хавкин. - Москва: Фонд социальной педиатрии, 2006. - 416 с. - Текст : непосредственный.

424. Хазанов, А. И. Функциональная диагностика заболеваний печени / А. И. Хазанов. - Изд. 2-е, перераб. и доп. - Москва: Медицина, 1988. - 302 с. - (Библиотека практикующего врача. Важнейшие вопросы внутренней медицины). - Текст : непосредственный.

425. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. - Москва: Медицина, 2000. - 430 с. - (Учебная литература для студентов медицинских вузов). - Текст : непосредственный.

426. Характеристика клеточного иммунного ответа в зависимости от частоты инвазии у больного хроническим описторхозом / Е. Н. Ильинских, Н. Н. Ильинских, И. Н. Ильинских [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 40-44.

427. Характеристика микст форм природно-очаговых трансмиссивных инфекций, передаваемых клещами в Прибайкалье / К. А. Аитов, Н. Ю. Медведева, В. А. Борисов, М. К. Туваков // Журнал инфектологии. - 2010. - Т. 2, №4. - С. 42-43.

428. Характеристика эпидемического процесса описторхоза в Тевризском и Черлакском районах Омской области / Т. Ф. Степанова, А. С. Крига, А. Е. Макаров [и др.]. - Текст : непосредственный // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней: сборник трудов Российской научно-практической конференции в связи с 50-летием со дня организации Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии; Тюмень, 24-25 сент. 2015 г. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - Т. 2. - С. 121-128.

429. Хасанова, Е. Е. Лямблиоз у детей. Оптимизация диагностики и лечения / Е. Е. Хасанова // Практическая медицина. - 2011. - № 1 (48). – С. 227-229.

430. Хорст, А. Молекулярные основы патогенеза болезней: перевод с польского / А. Хорст; перевод М. Г. Лепилина. - Москва: Медицина, 1982. - 454 с.

431. Цистный эхинококкоз в Приамурье: современное состояние проблемы / Ю. И. Москвина, О. Е. Троценко, А. Г. Драгомерецкая [и др.]. - Текст : непосредственный // Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными заболеваниями на юге России. Ермольевские чтения: Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России и 125-летию со дня рождения Зинаиды Виссарионовны Ермольевой, Ростов-на-Дону, 08 сентября 2022 года / Под редакцией Т.И. Твердохлебовой. – Ростов-на-Дону: Деловая литература, 2022. – С. 253-258.

432. Цитокиновый баланс у людей с паразитарными заболеваниями / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: седьмой сборник научных работ / ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора. – Ижевск: ООО "Принт", 2019. – С. 84-88.

433. Цитокиновый баланс у больных хроническим боррелиозом, хроническим приобретенным токсоплазмозом и их сочетании / С. А. Григорьева, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова [и др.]. - Текст : непосредственный // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней: сборник трудов Российской научно-практической конференции в связи с 50-летием со дня организации Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии; Тюмень, 24-25 сент. 2015 г. / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - Т. 1. - С. 106-110.

434. Цитокиновый профиль мононуклеарных клеток периферической крови, стимулированных антигеном Opisthorchis felineus в эксперименте in vitro / Е. Д. Хадиева, Е. Г. Костоломова, Е. Д. Полянских [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2022. - № 2. - С. 47-51.

435. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. II Судорожный синдром / Л. А. Алексеева, Г. Ф. Железникова, Е. Ю. Горелик [и др.] // Инфекция и иммунитет. - 2021. – Т. 11, № 3. - С. 433-446.

436. Цхай, В. Ф. Механическая желтуха паразитарного генеза / В. Ф. Цхай, Н. А. Бражникова // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2001. - № 12-13. - С. 47-50.

437. Частота встречаемости антител к лямблиям (Lamblia intestinalis) у жителей юга Тюменской области / Н. А. Иванова С. С. Смирнова, Г. А. Велижанина [и др.]. - Текст : непосредственный // Современные проблемы эпидемиологии и гигиены: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора; Санкт-Петербург, 8-10 декабря 2015 г. - Санкт-Петербург: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2015. - С. 131-132.

438. Челомина, Г. Н. Геномика и транскриптомика китайской печеночной двуустки, Clonorchis sinensis (Opisthorchiidae, Trematoda) / Г. Н. Челомина // Молекулярная биология. - 2017. - Т. 51. - № 2. - С. 215-226.

439. Чесноков, Е. В. Хронические диффузные заболевания печени / Е. В. Чесноков; Тюменская областная клиническая больница. - Тюмень, 1996. - 178 с.

440. Чумаченко, П. А. Использование метода ПЦР для видовой диагностики возбудителей дифиллоботриоза в пробах рыбы и биоматериала человека / П. А. Чумаченко, В. П. Саловарова // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. - 2016. - № 1 (16). - С. 75-81.

441. Ширяева, Т. А. Микст гельминтозы: трихинеллез и описторхоз / Т. А. Ширяева, М. В. Егоров, О. С. Горчакова // Клиническая больница. - 2016. - № 1 (15). - С. 46-48.

442. Шкарин, В. В. Новая эра в эволюции инфекционной патологии / В. В. Шкарин, О. В. Ковалишена // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. – № 4. – С. 6-16. – https://doi.10.18565/epidem.2018.4.6-16.

443. Шкарин, В. В. Особенности использования терминологии при изучении сочетанной инфекционной и неинфекционной патологии человека / В. В. Шкарин, О. В. Ковалишена, А. А. Венедиктова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – Т. 11. - № 2. – С. 106-111. – DOI 10.18565/epidem.2021.11.2.106-11.

444. Шкарин, В. В. Особенности эпидемиологии гельминтозов как сочетанной патологии / В. В. Шкарин, А. С. Благонравова, О. А. Чубукова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3(20). – С. 123-130.

445. Шонин, А. Л. Биохимические свойства желчи при описторхозе / А. Л. Шонин, Т. Ф. Степанова, Э. Д. Емельянова // Научный вестник Тюменской медицинской академии. - 2000. - № 4. - С.27.

446. Шуйкина, Э. Е. Клинико-иммунологический спектр лейшманиозов / Э. Е. Шуйкина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1983. – № 5. – С. 3-10.

447. Шульц, Р. С. Основы общей гельминтологии. Т. III. Патология и иммунология при гельминтозах / Р. С. Шульц, Е. В. Гвоздев; ред. К. М. Рыжиков. - Москва: Наука, 1976. - 246 с. - Текст : непосредственный.

448. Шульпекова, Ю. О. Кишечные бактерии, пробиотики и перспективы их применения для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта / Ю. О. Шульпекова // Фарматека. – 2008. - № 2. - С. 46-51.

449. Щербаков, А. М. Эхинококкоз человека: роль антигенов гистосовместимости в реализации инвазии и характеристики ее течения / А. М. Щербаков // Медицинская паразитология. - 1993. - №5. – С.13-18.

450. Эйберман, А. С. Достижения и проблемы диагностики и лечения дисбиозов / А. С. Эйберман // Детская гастроэнтерология. - 2002. - № 4. - С. 26-29.

451. Эпидемиологическая значимость различных объектов внешней среды в общеобразовательных учреждениях г. Омска с низким уровнем пораженности детей энтеробиозом / А. Н. Летюшев, Т. Ф. Степанова, М. А. Вайтович [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2018. - Т. 303. - № 6. - С. 35-39.

452. Эпидемиологическая ситуация по дирофиляриозу на территории Омской области / О. Ю. Старостина, Т. С. Рязанова, А. В. Свердлова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2021. -№ 1. - С. 16-20.

453. Эпидемиологическая ситуация по трихинеллезу в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации / А. Г. Драгомерецкая, И. Б. Иванова, Т. А. Зайцева [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 10(283). – С. 44-48.

454. Эпидемиология и профилактика вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи в гиперэндемичном очаге описторхоза: монография / В. В. Мефодьев, Т. Ф. Степанова, Н. А. Ефимова [и др.]. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - 128 с. - ISBN 978-5-400-01079-8. - Текст : непосредственный.

455. Эпидемиология, клиника и профилактика описторхоза / А. В. Лепехин, В. В. Мефодьев, В. Г. Филатов, Н. С. Бужак. – Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 1992. – 232 с.

456. Эпидемическая значимость экологических условий для функционирования очагов клонорхоза в Амурской области / Р. Г. Фаттахов, Т. Ф Степанова, О. П. Курганова [и др.]. - Текст : непосредственный // Инфекция и иммунитет: материалы XI съезда ВНПОЭМП, Москва, 16-17 ноября 2017 г. - 2017. - С. 898.

457. Эпизоотологическая характеристика очагов трематодозов в экосистеме р. Амур на территории Хабаровского края / Р. Г. Фаттахов, А. В. Ушаков, Т. Ф. Степанова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2015. - № 2. - С. 16-20.

458. Эргашов, О. И. Показатели микробиоценоза кишечника у практически здоровых студентов / О. И. Эргашов, З. А. Нурузова // Universum: химия и биология. - 2022. - № 12-1 (102). - С. 38-44.

459. Этиология и распространенность гельминтозов у детей Хабаровского края / Н. Ю. Миропольская, И. Б. Иванова, В. П. Молочный, О. Е. Троценко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2014. - № 4. - С. 26-30.

460. Эффект терапии на биохимические показатели функции печени при описторхозе / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, А. Л. Шонин, О. В. Пономарева [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – № 2. – С. 10-15.

461. Эффективность лечения билтрицидом сочетанных вирусно-паразитарных поражений печени / А. В. Краснов, Г. Д. Васильева, О. Д. Бородкина, С. А. Колесова. - Текст : непосредственный // Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: Материалы первой Международной юбилейной конференции, посвященной 110-летию со дня открытия проф. К. Н. Виноградовым сибирской двуустки у человека. 2-5 апреля 2001 г. - Томск, 2001. - С. 91.

462. Юдина, Ю. В. Микробиота кишечника как отдельная система организма / Ю. В. Юдина, А. А. Корсунский, А. И. Аминова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. - 2019 - № 8 (4). - С. 36-43.

463. Яблоков, Д. Д. Описторхоз человека: монография / Д. Д. Яблоков. - Томск: Издательство Томского университета, 1979. - 238 с.

464. Ямпольская, О. В. Опыт сероэпидемиологического обследования детей на токсокароз с помощью РЭМА / О. В. Ямпольская, Г. В. Игнашенкова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни.- 1978. - № 4. - С. 52-54.

465. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник / А. А. Яриллин. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.

466. A comparison of four DNA extraction protocols for the analysis of urine from patients with visceral leishmaniasis / M. A. Silva, Z. Medeiros, C. R. Soares [et al.] // Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. - Vol. 47 (2). - P. 193–197. - https://doi.org/10.1590/0037-8682-0233-2013.

467. Activation of plasmocytoid dendriticcells with TLR9 agonists initiates invariant NKT cell-mediated cross-talk with myeloid dendritic cells / C. J. Montoya, H. B. Jie, L.

Al-Harthi [et al.] // J Immunol. – 2006. - № 177. – P. 1028-1039 - https://doi:10.4049/jimmunol.177.2.1028.

468. Additive effects of LPL, APOA5 and APOE variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: results of the ICARIA genetic sub-study / M. J. Ariza, M. A. Sánchez-Chaparro, F. J. Barón [et al.] // BMC Med Genet. - 2010. - Vol. 11; 66. - doi: 10.1186/1471-2350-11-66.

469. Aharoni, S. Paraoxonase 1 (PON1) reduces macrophage inflammatory responses / S. Aharoni, M. Aviram, B. Fuhrman // Atherosclerosis. - 2013. - Vol. 228, № 2. - P. 353–361. -https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.005.

470. Aibinu, I. E. Anisakis Nematodes in Fish and Shellfish- from infection to allergies / I. E. Aibinu, P. M. Smooker, A. L. Lopata // Int J Parasitol Parasites Wildl. - 2019. - Jun 6; 9: - P. 384-393. - doi: 10.1016/j.ijppaw.2019.04.007.

471. Akhade, A. S. T-cell receptor activation of human CD4+ T cells shifts the innate TLR response from CXCLShilFNynuIl to CXCL81oIFN-yhi. / A. S. Akhade, A. Qadri // European Journal of Immunology. – 2015. - Vol. 45, № 9. - P. 2628-2637. - http://doi:10.1002/eji.201545553.

472. Ali-Khan, Z. Echinococcus multilocularis: Distribution and persistence of specific host immunoglobulins on cyst membranes / Z. Ali-Khan, Siboo R. // Experimental Parasitology. – 1981. - Vol. 51, № 2. – P. 159-168. - https://doi.org/10.1016/0014-4894(81)90104-1.

473. Alvarez Rojas, C. A. Antigenic differences between the EG95-related proteins from Echinococcus granulosus G1 and G6 genotypes: Implications for vaccination / C. A. Alvarez Rojas, C. G. Gauci, M. W. Lightowlers // Parasite Immunology. – 2013. - № 35. - 99–102.

474. An essential role for Th2-type responses in limiting acute tissue damage during experimental helminth infection / F. Chen, Z. Liu, W. Wu [et al.] // Nat. Med. – 2012. – Vol. 18. - № 2. – P. 260-266.

475. An Interleukin-6 Receptor Polymorphism is Associated with Opisthorchiasis-Linked Cholangiocarcinoma Risk in Thailand / P. Prayong, E. Mairiang, C. Pairojkul, [et

al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. - 2014. – Vol. 15. - № 13. – P. 5443–5447.

476. Andrews, R. H. Liver Flukes: Clonorchis and Opisthorchis / R.H. Andrews, T. N. Penney // Adv. Exp. Med. Biol. - 2019. - Vol. 1154. - P. 139-180.

477. Arbune, M. Dirofilariasis – an emergent human parasitosis in Romania / M. Arbune, M. Dobre // Acta Parasitol. – 2015. - Vol. 60. – P. 485-487.

478. Are Escherichia coli pathotypes still relevant in the era of whole-genome sequencing? / R. M. Robins-Browne, K. E. Holt, D. J. Ingle, [et al.] // Frontiers in Cellullar and Infection Microbiology. - 2016. - Vol 6. - Art. 141. - https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00141.

479. Association analysis of HHEX gene variant with type 2 diabetes risk / P. Banihashemi, H. R. Aghaei Meybodi, M. Afshari [et al.] // International Journal of Diabetes in Developing Countries. - 2021. - Vol. 41, Iss. 1. - P. 43-47. - https://doi.org/10.1007/s13410-020-00870-z.

480. Associations between LPL gene polymorphisms and coronary artery disease: evidence based on an updated and cumulative meta-analysis / W. Q. Ma, Y. Wang, X. Q. Han [et al.] // Bioscience Reports. - 2018. - Vol. 38. - № 2. - https://doi.org/10.1042/BSR20171642.

481. Association of LPR5 polymorphism with bone mass density and cholesterol level in population of Chinese Han / X. Y. Jiang, Y. Chen, L. Xu, [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2010. - Vol. 118(6). – P. 388-391.

482. Associations of the APOC3 rs5128 polymorphism with plasma APOC3 and lipid levels: a meta-analysis / Y. Song, L. Zhu, M. Richa, [et al.] // Lipids Health Dis. - 2015. - Apr 18; 14:32. - https://doi.org/10.1186/s12944-015-0027-0.

483. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: a meta-analysis / X. Y. Ma, J. P. Liu, Z. Y. Song // Atherosclerosis. - 2011. - Vol. 215 (2). - P. 428–434. - https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.008.

484. ATP drives lamina propria TH17 cell differentiation / K. Atarashi, J. Nishimura, T. Shima, [et al.] // Nature. – 2008. - № 455. – P. 808–812. - https://doi.org/10.1038/nature07240.

485. B1 cells protect against Schistosoma japonicum-induced liver inflammation and fibrosis by controlling monocyte infiltration / L. Yong, Y. Tang, C. Ren [et al.] // PLoS. Neglected Tropical Diseases. – 2019. - Jun 13. - https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007474.

486. Balemans, W. The genetics of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 in bone: a story of extremes / W. Balemans, W. Van Hul // Endocrinology. -2007. – Vol. 148 (6). – P. 2622-2629.

487. Barriga, Omar O. Modulation of particle uptake in Trichinella spirutis-infected mice / Omar O. Barriga // Infection and immunity. – 1980. - Vol. 30. - P. 832-834. - https://doi.org/10.1128/iai.30.3.832-834.1980/

488. Barriga, Omar O. Responses of B-cells to mitogens and antigen in mice receiving isogenic splenocytes from animals treated with trichinella extract / Omar O. Barriga // Journal of Parasitology. – 1980. - Vol. 66, № 5. - P. 730–734. - https://doi.org/10.2307/3280661.

489. Bile acids measured in serum during fasting as a test for liver disease / S. Skrede, H. E. Solberg, J. P. Blomhoff, E. Gjone // Clin. Chem. – 1978. – V. 24. - № 7. – P.1095-1099.

490. Braun, M. Neder ein für den Menschen nenes Distomum aus der Lebr. ceb. f. Bacter. u Parasiten kunde / M. Braun // Bd XV. – 1946. – № 16. – P. 602-606.

491. Braz, V. S. Escherichia coli as a multifaceted pathogenic and versatile bacterium / V. S. Braz, K. Melchior, C. G. Moreira // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. - 2020. - Vol. 10. - P. 1-9.

492. Cai, P. MicroRNAs in Parasitic Helminthiases: Current Status and Future Perspectives / P. Cai, G. N. Gobert, D. P.McManus // Trends in parasitology. - 2016. - Vol. 32 (1). - P. 71–86. - https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.09.003.

493. Cdkal1, a type 2 diabetes susceptibility gene, regulates mitochondrial function in adipose tissue / C. J. Palmer, R. J. Bruckner, J. A. Paulo [et al.] // Molecular metabolism. - 2017. - Vol. 6, № 10. - P. 1212–1225. - https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.07.013.

494. Chang, C. L. Lipoprotein lipase: new roles for an 'old' enzyme / C. L. Chang // Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. - 2019. - Vol. 22. - № 2. - P. 111–115. - https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000536.

495. Changing climate and changing vector-borne disease distribution: the example of Dirofilaria in Europe / C. Genchi, M. Mortarino, L. Rinaldi [et al.] // Veterenary parasitology. - 2011. - Vol. 176. - P. 295-299.

496. Chaya, D. R. Performance of polymerase chain reaction for the diagnosis of cystic echinococcosis using serum, urine, and cyst fluid samples. / D. R. Chaya, S. C. Parija // Tropical Parasitology. - 2014. – Vol. 4, Iss. 1. – P. 43-46. - https://doi.org/10.4103/2229-5070.129164.

497. Clearance of circulating Epstein-Barr virus DNA in children with acute malaria after antimalaria treatment / D. Donati, E. Espmark, F. Kironde [et al.] // Journal of Infectious Diseases.- 2006. - Vol. 193 (7). - P. 971-977. - https://doi.org/10.1086/500839.

498. Clonorchiasis / M. B. Qian, J. Utzinger, J. Keiser, X. N. Zhou // Lancet (London, England). - 2016. - Vol. 387. - N. 10020. - P. 800–810. -https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60313-0.

499. Coinfection of pulmonary hydatid cyst and aspergilloma: case report and systematic review / M. Aliyali, H. Badali, T. Shokohi, [et al.] // Mycopathologia. - 2016. - Vol. 181. - № 3–4. - P. 255–265. - DOI: 10.1007/s11046-015-9974-2.

500. Coinfection of Strongyloides stercoralis and Aspergillus found in bronchoalveolar lavage fluid from a patient with stubborn pulmonary symptoms / J. Guo, Y. Sun, Y. Man [et al.] // Journal of Thoracic Disease. - 2015. - Vol. 7. - № 3. - DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.26.

501. Cohen, S. Immunology of parasitic infections / S. Cohen, H. Sadun. - Oxford. - 1976. - 498 p.

502. Common variants of the novel type 2 diabetes genes CDKAL1 and HHEX/IDE are associated with decreased pancreatic beta-cell function / L. Pascoe, A. Tura, S. K Patel

[et al.] // Diabetes. – 2007. - Vol. 56 (12). – P. 3101-3104. - https://doi:10.2337/db07-0634.

503. Comparative analysis of Klebsiella pneumoniae genomes identifies a phospholipase D family protein as a novel virulence factor / L. M. Lery, L. Frangeul, A. Tomas [et al.] // BMC Biology. - 2014. - Vol. 12. - N. 41. - https://doi.org/10.1186/1741-7007-12-41.

504. Crofton, P. A. High-molecular-mass alkaline phosphatase in serum and bile: physical properties and relationship with other high-molecular-mass enzymes / P. A. Crofton, A. F. Smith // Clin. Chem. – 1981. – Vol. 27. - № 6. – P. 867-874.

505. De Franco, A. L. Immunity: The immune response in infections and inflammatory disease / A. L. De Franco, R. M. locksley, M. Robertson. - London, New Science Press, 2007. – P. 208-217.

506. De Jong-Brink, M. Multiple strategies of schistosomes to meet their requirements in the intermediate snail host / M. De Jong-Brink, M. Bergamin-Sassen, M. Solis Soto // Parasitology. – 2001. – Vol. 123. - №. Suppl. - P. 129-141. - DOI: 10.1017/s0031182001008149.

507. Deteccion de Leishmania (vannia) braziliensis en piel de oreja de Rattus rattus que habitan area urbana de la ciudad de Corrientes / E. Alegre, R. Ruiz, G. Ramirez [et al.] // Rev. Inst. Med. Trop. – 2021. - Vol.16, № 2. -P. 13-21. - https://doi.org/10.18004/imt/2021.16.2.13.

508. Detection of Echinococcus granulosus and Echinococcus multilocularis in cyst samples using a novel single tube multiplex real-time polymerase chain reaction / H. Can, T. İnceboz, A. Caner [et al.] // Mikrobiyol Bul. - 2016. -Apr; Vol. 50, № 2. - P. 266-277.

509. Detection of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum DNA in human saliva and urine: loop-mediated isothermal amplification for malaria diagnosis Z. Ghayour Najafabadi, H. Oormazdi, L. Akhlaghi [et al.] // Acta tropica. - 2014. - Vol. 136. - P. 44–49. - https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.03.029.

510. Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection / K. Hanevik, V. Dizdar, N. Langeland, T. Hausken // BMC Gastroenterol. – 2009. - Vol. 21. - P. 9-27.

511. Diagnosing schistosomiasis by detection of cell-free parasite DNA in human plasma / D. Wichmann, M. Panning, T. Quack [et al.] // PLoS. Negl. Trop. Dis. Published: April 21, 2009. Vol. 3, Iss. 4. e 422. - DOI: 10.1371/journal.pntd.0000422.

512. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring / D. R. Dufour, J. A. Lott, F. S. Nolte [et al.] // Clinical Chemistry. – 2000. – Vol. 46. – P. 2027-2049. - http://doi:10.1093/clinchem/46.12.2050.

513. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects / S. Watanabe, Y. Narisawa, S. Arase [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2003. – Vol. 111, No. 3. – P. 587-591. – https://doi.org/10.1067/mai.2003.105.

514. Differentiation of Escherichia coli Pathotypes by Oligonucleotide Spotted Array / U. M. R. Palaniappan, Y. Zhang, D. Chiu [et al.] // Journal Clinical Microbiology. - 2006. - Vol. 44. - № 4. - P. 1495-1501. - https://doi.org/10.1128/JCM.44.4.1495-1501.2006.

515. Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis, Crohn's disease and type II diabetes / M. Quaranta, A. D. Burden, C. E. Griffiths [et al.] // Genes and immunity. - 2009. - Vol. 10. - № 7. - P. 654–658. -https://doi.org/10.1038/gene.2009.51.

516. Dirofilaria repens in Russian Federation: current epidemiology, diagnosis and treatment from a federal reference center perspective / L.A. Ermakova, S.A. Nagorny, E.Yu [et al.] // International Journal Infectious Dieases. - 2014. – Vol. 23. - P. 47-52.

517. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing / M. Kalliomäki, P. Kirjavainen, E. Eerola [et al.] // Journal of allergy and clinical immunology. – 2001. – Vol. 107 (1). – P. 129–134. - https://doi.org/10.1067/mai.2001.111237.

518. Drurey, C. Helminth extracellular vesicles: Interactions with the host immune system / C. Drurey, R. M. Maizels // Molecular Immunology - 2021 -Vol. 137. - P. 124-133. – DOI: 10.1016/j.molimm.2021.06.017.

519. Effects of PCSK9 genetic variants on plasma LDL cholesterol levels and risk of premature myocardial infarction in the Italian population / I. Guella, R. Asselta, D.

Ardissino [et al.] // J. Lipid. Res. – 2010. - № 51 (11). – P. 3342-3349. - DOI: 10.1194/jlr.M010009.

520. Efficiency of the Stool-PCR Test Targeting NADH Dehydrogenase (Nad) Subunits for Detection of Opisthorchis viverrini Eggs / W. Phadungsil, S. Pumpa, K. Sirisabhabhorn [et al.] // Journal of tropical medicine. - 2021. - 3957545. - DOI: 10.1155/2021/3957545.

521. Endemic Burkitt's lymphoma as a polymicrobial disease: new insights on the interaction between Plasmodium falciparum and Epstein-Barr virus / A. Chene, D. Donati, J. Orem [et al.] //Seminars in Cancer Biology. - 2009. - Vol. 19. - № 6. - P. 411-420. - DOI: 10.1016/j.semcancer.2009.10.002.

522. Enhanced neutrophil functions during Opisthorchis viverrini infections and correlation with advancer periductal fibrosis / K. Salao, E. M. Spofford, C. Price [et al.] // International Journal for Parasitology – 2020. -Vol. 50 (2). – P. 145-152. - https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2019.11.007.

523. Environmental, genetic and immunological factors in human resistance to Schistosoma mansoni / A. J. Dessein, P. Couissinier, C. Demeure [et al.]. - Immunological investigations. - 1992. - Vol. 21 (5). – P. 423–453. - https://doi.org/10.3109/08820139209069383.

524. Epidemiology and O-serotypes of extraintestinal pathogenic Escherichia coli disease in patients undergoing transrectal ultrasound prostate biopsy: a prospective multicenter study / S. Rosenberg, M. Bonten, W. Haazen [et al.] // The Journal of Urology. - 2021. - Vol. 205. - P. 826-832. - DOI: 10.1097/JU.0000000000001425.

525. Ercolini, A. M. The role of infections in autoimmune disease / A. M. Ercolini, S. D. Miller // Clinical and Experimental Immunology. – 2009. - Vol. 155. - P. 1–15. - DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x.

526. Evolution of human-chimpanzee difference in malaria susceptibility: relationship to human genetic loss of N-glycolylneuraminic acid / M. J. Martin, J. C. Raynwe, P. Gagneux [et al.] // Proc.Nat. Acad.Sci. USA. - 2005. - № 102 (36). – P. 12819-12824.

527. Exome sequencing identifies distinct mutational patterns in liver fluke-related and non-infection-related bile duct cancers / W. Chan-On, M. L. Nairismägi, C. K. Ong [et al.] // Nature Genetics. - 2013. - Vol. 45, № 12. - P. 1474-8. - DOI::10.1038/ng.2806.

528. Experimental human infections with Giardia lamblia / T. E. Nash, D. A. Herrington [et al.] // J. Infect. Dis. - 1987. - V. 156. - P. 974–984.

529. Farthing, M. J. G. Effects of bile and bile salts on growth and membrane lipid uptake by Giardia lamblia. Possible implications for pathogenesis of intestinal disease / M. J. G. Farthing, G. T. Kellsch, M. C. Carey // J. Clin. Invest. - 1985. - Vol. 76. - P. 1727–1732.

530. Flanagan, P. A. Giardia diagnosis, clinical course and epidemiology. A review / P. A. Flanagan // Epidemiol. Infect. - 1992. - Vol. 109. - P. 1–22.

531. Food-borne trematodiases in Southeast Asia epidemiology, pathology, clinical manifestation and control / B. Sripa, S. Kaewkes, P.M. Intapan[et al.] // Adv Parasitol. – 2010. - Vol. 72. – P. 305-350.

532. Frank, S. A. Recognition and polymorphism in host-parsite genetics / S. A. Frank // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B.Biol. Sci. – 1994. – Nov. 29; Vol. 346 (1317). – P. 283-293.

533. Genetic analysis of Echinococcus multilocularis originating from a patient with alveolar echinococcosis occurring in Minnesota in 1977 / H. Yamasaki, M. Nakao, K. Nakaya, , [et al.] // The American journal of tropical medicine and hygiene. - 2008. - Vol. 79 (2). - P. 245–247.

534. Genetic diversity of Echinococcus spp. in Russia / S. V. Konyaev, T. Yanagida, M. Nakao [et al.] // Parasitology. - 2013. – Vol. 140 (13). – P. 1637–1647. - DOI: 10.1017/S0031182013001340.

535. Genetic, Functional, and Immunological Study of ZnT8 in Diabetes / Q. Huang, J. Du, C. Merriman, Z. Gong // International journal of endocrinology. - 2019. -Vol. 2019, Art. 1524905. - DOI: 10.1155/2019/1524905.

536. Ghosh, S. K. Human dirofilariasis: a fast emerging zoonosis in India / S. K. Ghosh // Indian J.Med. Microbiol. – 2015. – Vol. 60. – P. 595-596.

537. Harter, L. Giardiasis in an infant and toddler swim class / L. Harter, F. Frost, R. L. Vogt // Am. J. Public. Helth. - 1984. - Vol. 74. - P. 155–156.

538. Helminth-induced regulatory T cells and suppression of allergic responses / J. Logan, S. Navarro, A. Loukas, P. Giacomin // Curr. Opin. Immunol. – 2018. – Vol. 54. – P. 1-6.

539. Helminth Infections: Recognition and Modulation of the Immune Response by Innate Immune Cells / C. C. Motran, L. Silvane, L. S. Chiapello [et al.]. // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – URL: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00664 (accessed 10.03.2023).

540. Hematopoietically expressed homeobox gene is associated with type 2 diabetes in KK Cg-Ay/J mice and a Taiwanese Han Chinese population / C. C. Lu, Y. T. Chen, S. Y. Chen [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. - 2018. - Vol. 16 (1). - P. 185–191. - https://doi.org/10.3892/etm.2018.6152.

541. Heterogeneity of class I and II MHC sequence in Schistosoma japonicum from different endemic regions in mainland China / G. N. Zhao, J. Li, F. C. Zou [et al.] // Parasitology research. – 2009. - Vol. 106 (1). – P. 201-206. - DOI: 10.1007/s00436-009-1652-1.

542. Hillyer, G. V. Fasciola hepatica: host responders and nonresponders to parasite glytathione S-transferase / G. V. Hillyer, M. Soler de Galanes, G. Battisti // Exp. parasitol. – 1992. - № 75 (2). – P. 176-186.

543. Host peptidic hormones affecting bacterial biofilm formation and virulence / O. Lesouhaitier, T. Clamens, T. Rosay [et al.] // Journal of Innate Immunity. – 2019. - Vol. 11, №. 3. - P. 227–241. - DOI: 10.1159/000493926.

544. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosacic / F. Simon, M. Siles-Lucas, J. Gonzalez-Miguel [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. - 2012. - Vol. 25. - P. 507-544.

545. Human CD4+ FOXP3+ regulatory T cells produce CXCL8 and recruit neutrophils / M. E. Himmef, S. Q. Crome, S. Ivison [et al.] // European Journal of Immunology. – 2011. - Vol. 41. - № 2. - P. 306-312. - DOI: 10.1002/eji.201040459.

546. Human Double-Negative Regulatory T-Cells Induce a Metabolic and Functional Switch in Effector T-Cells by Suppressing mTOR Activity / T. Haug, M. Aigner, M. M. Peuser [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2019. - Vol. 10, Art. 883; Apr 26. - DOI: 10.3389/ilmmu.2019.00883.

547. Human plasma lipid modulation in schistosomiasis mansoni depends on apolipoprotein E polymorphism / C. S. Martins da Fonseca, A. A. Pimenta Filho, B. S. Santos [et al.] // PLoS. One. 2014. Vol. 9, Iss. 7, e101964. - DOI: 10.1371/journal.pone.0101964.

548. IL-8 induces T cell chemotaxis, suppresses IL-4, and up-regulates IL-8 production by CD4+ T cells. / B. Gesser, M. Lund, N. Lohse [et al.] // J. Leukoc Biol. – 1996. - Vol. 59. - №. 3. - P. 407-411. - DOI: 10.1002/jlb.59.3.407.

549. Immune Response to Opisthorchis viverrini Infection and Its Role in Pathology / B. Sripa, A. Jumnainsong, S. Tangkawattana, M. R. Haswell // Adv. Parasitol. – 2018. – Vol. 102. – P. 73-95.

550. Immune responses induced by co-infection with Capillaria hepatica in Clonorchis sinensis-infected rats / E. K. Moon, S. H. Lee, T. W. Goo, F. S. Quan. – Text: electronic // J. Helminthol. – 2018. – Vol. 92, № 4. – P. 395-402. – URL: DOI: 10.1017/S0022149X17000682 (accessed 10.05.2024).

551. Impact of vitamin D receptor and binding protein gene polymorphisms in clinical and laboratory data of HCV patients: Cross sectional study / L. P. Scalioni, B. R. D Santos, P. M. Spritzer [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. - Feb; 97 (8). - DOI: 10.1097/MD.0000000000009881.

552. Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases / World Health Organization // World Health Organization. Geneva, 2017. Text: electronic. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255011/9789241565448-eng.pdf?sequence=1 (date of access: 16.10.2023).

553. Jenkin, C. R. Heterophile Antigens and Their Significance in the Host–Parasite Relationship / C. R. Jenkin, F. J. Dixon, J. H. Humphrey // Advances in Immunology. – 1963. – Vol. 3. – P. 351-376. - DOI: 10.1016/S0065-2776(08)60816-0.

554. Kaer, V. L. Innate immunity: NKT cells in the spotlight / V. L. Kaer, S. Joyce // Current Biology. - 2005. - Vol. 15. - № 11. - P. 430-435.

555. Kaewraemruaen, C. Induction of regulatory T cells by Opisthorchis viverrini / C. Kaewraemruaen, R. W. Sermswan, S. Wongratanacheewin. – Text: electronic // Parasite Immunol. – 2016. – Vol. 38, № 11. – P. 688-697. – URL: https://doi.org/10.1111/pim.12358 (date of access: 10.03.2023).

556. Khan, W. Gut motor function: immunological control in enteric infection and inflammation / W. Khan, S. Collins S // Clin. Exp. Immunol. - 2006. - Vol. 143. - P. 389-397.

557. Kindt, T. J. Kuby Immunology / T. J. Kindt, R. A. Goldsby, B. A.Osborne. - NY, 2007. - P. 360- 368.

558. Knipper, J. A. Helminth-induced Th2 cell dysfunction is distinct from exhaustion and is maintained in the absence of antigen / J. A. Knipper, A. Ivens, M. D. Taylor. – DOI 10.1371/journal.pntd.0007908. – Text: electronic // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2019. – Vol. 13, № 12. – URL: DOI: 10.1371/journal.pntd.0007908 (accessed 13.05.2024).

559. Kolloffel, W. J. Токсоплазмоз. / W. J. Kolloffel, J. A. Kaan // Русский медицинский журнал. – 1995. - Т. 1. - № 5. – С. 37-41.

560. L. plantarum prevents Enteroinvasive Escherichia coli-induced tight junction proteins changes in intestinal epithelial cells / H. Qin, Z. Zhang, X. Hang, Y. Jiang // BMC Microbiology. – 2009. - № 9 (63). - DOI: 10.1186/1471-2180-9-63.

561. Lactobacilli stimulate the innate immune response and modulate the TLR expression of HT29 intestinal epithelial cells in vitro / V. M.G. Pinto, R. M. Gómez, S. Seifert [et al.] // International journal of food microbiology. – 2009. – Vol. 133, Iss. 1–2. - P. 86-93. - DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.05.013.

562. Lactobacillus acidophilus Induces Cytokine and Chemokine Production via NF-κB and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathways in Intestinal Epithelial Cells / Yujun Jiang, Xuena Lü, Chaoxin Man [et al.] // Clinical and Vaccine Immunology. – 2012. - Vol. 19, No. 4. – P. 603-608. - DOI: 10.1128/CVI.05617-11.

563. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence / Ingram C. J. E., C. A. Mulcare, Itan Y. [et al.] // Hum. Genet. – 2009. – Vol. 124 (06). - P. 579-591. - DOI:10.1007/s00439-008-0593-6.

564. Lipid-associated macrophages in the tumor-adipose microenvironment facilitate breast cancer progression / Z. Liu, Z. Gao, B. Li [et al.] // Oncoimmunology. - 2022. - Vol. 11. - № 1, 2085432. - DOI: 10.1080/2162402X.2022.2085432.

565. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels, the ECTIM study / R. Jemaa, F. Fumeron, O. Poirier [et al.] // Journal of lipid research. - 1995. - Vol. 36 (10). - P. 2141–2146.

566. Liver Flukes: Clonorchis and Opisthorchis / W. Saijuntha, P. Sithithaworn, N. Kiatsopit [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. - 2019. - Vol. 1154. - P. 139-180.

567. Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury / C. E. Pedigo, G. M. Ducasa, F. Leclercq [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. - 2016. - Vol. 126. - № 9. - P. 3336–3350. - DOI: 10.1172/JCI85939.

568. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for the identification of Echinococcus multilocularis infections in canine definitive hosts / X. Ni, D. P. McManus, H. Yan, [et al.] // Parasites Vectors. - 2014. - Vol. 7 (254). - DOI: 10.1186/1756-3305-7-254.

569. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema / T. R. Abrahamsson, H. E. Jakobsson, A. F. Andersson [et al.] // Journal of allergy and clinical immunology. – 2012. – Vol. 129(2). – P. 434–440. - DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.025.

570. Macpherson, A. J. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system / A. J. Macpherson, N. L. Harris // Nature reviews. Immunology. – 2004. - № 4. - P. 478-485. - DOI: 10.1038/nri1373.

571. Maizels, R. M. Modulation of Host Immunity by Helminths: The Expanding Repertoire of Parasite Effector Molecules / R. M. Maizels, H. H. Smith, H. J. McSorley // Immunity. – 2018. – Vol. 49. - № 5. – P. 801-818.

572. Martin, R. M. Colonization, infection, and the accessory genome of Klebsiella pneumoniae / R. M. Martin, M. A. Bachman // Frontiers in Cellullar and Infection Microbiology. - 2018. - Vol. 8, Art. 4. - DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004.

573. Mclaren, D. J. The protective role of acquired host antigens during schistosome maturation / D. J. Mclaren, R. J. Terry // Parasite Immunology. - 1982. – Vol. 4. – P. 129-148. - DOI: 10.1111/j.1365-3024.1982.tb00426.x.

574. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis / S.Y. Lee, E. Lee, Y. M. Park, S. J. Hong // Allergy Asthma Immunol Res. - 2018. - Vol. 10 (4). - P. 354-362. - DOI: 10.4168/aair.2018.10.4.354.

575. Multicriteria-based ranking for risk management of food-borne parasites / Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization, Report of a Joint FAO/WHO Expert Meeting, 3–7 September 2012, FAO Headquarters, Rome, Italy. - Geneva, 2014. - 302 p. - (Microbiological Risk Assessment Series, N. 23).

576. Molecular confirmation of human alveolar echinococcosis in Poland / P. Myjak, W. Nahorski, H. Pietkiewicz [et al.] // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. -2003. -Vol. 37 (8). e121–e125. - DOI: 10.1086/378296.

577. Molecular diagnosis in clinical parasitology: when and why? / S. S. Wong, K. S. Fung, S. Chau [et al.] // Experimental biology and medicine. - 2014. - Vol. 239 (11). - P. 1443–1460. - DOI: 10.1177/1535370214523880.

578. Molecular fingerprinting of the intestinal microbiota of infants in whom atopic eczema was or was not developing / J. Penders, E. E. Stobberingh, C. Thijs [et al.] // Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. – 2006. –Vol. 36 (12). – P. 1602–1608. - DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02599.x.

579. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions / S. M. Hirabara, R. Gorjão, M. A. Vinolo [et al.] // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2012. - № 4; 379024. - DOI:10.1155/2012/379024.

580. MTHFR Polymorphisms and Opisthorchis viverrini Infection: a Relationship with Increased Susceptibility to Cholangiocarcinoma in Thailand / N. Songserm, S. Promthet, P. Sithithaworn [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. - 2011. – Vol. 12. – P. 1341–1345.

581. Mulu, A. Epidemiological and clinical correlates of malaria-helminth co-infections in Southern Ethiopia / A. Mulu, M. Legesse, B. Erko [et al.] // Malaria Journal. – 2013. – Vol. 12. – P. 227. - DOI: 10.1186/1475-2875-12-227.

582. Multicriteria-based ranking for risk management of food-borne parasites: report of a Joint FAO/WHO expert meeting, 3-7 September 2012, FAO Headquarters, Rome, Italy. - https://iris.who.int/handle/10665/112672. (дата обращения: 15.11.2024)

583. Multiplex real-time PCR monitoring of intestinal helminths in humans reveals widespread polyparasitism in Northern Samar, the Philippines / C. A. Gordon, D. P. McManus, L. P. Acosta [et al.] // Int J Parasitol. - 2015. - Vol. 45 (7). - P. 477-483. - DOI:10.1016/j.ijpara.2015.02.011.

584. Murell, K. D. The Liver Flukes: Clonorchis sinensis, Opisthorchis spp, and Metorchis spp / K. D. Murell, E. Pozio // J. B. Rose, B. Jiménez-Cisneros, Global Water Pathogens Project. 2017. - http://www.waterpathogens.org (Robertson, L. (eds) Part 4 Helminths) http://www.waterpathogens.org/book/liver-flukes Michigan State University, E. Lansing, MI, UNESCO. (дата обращения: 11.11.2024).

585. Muschel, L. H. Blood groups, disease and selection / L. H. Muschel // Bacteriology Reviews. - 1966. – № 30. - P. 427-441.

586. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation / K. E. Fujimura, A. R. Sitarik, S. Havstad [et al.] // Nature medicine. 2016. - Vol. 22 (10). - P. 1187–1191. - DOI: 10.1038/nm.4176.

587. New insights from Opisthorchis felineus genome: update on genomics of the epidemiologically important liver flukes / N. I. Ershov, V. A. Mordvinov, E. B. Prokhortchouk [et al.] // BMC Genomics. – 2019. - № 20 (1); 399. - Published 2019 May 22. - DOI: 10.1186/s12864-019-5752-8. – (Дата обращения: 10.12.2021 г.)

588. Nutman, T. B. Looking beyond the induction of Th2 responses to explain immunomodulation by helminthes / T. B. Nutman. – Text: electronic // Parasite Immunol. – 2015. – Vol. 37, № 6. – P. 304-313. – URL: DOI: 10.1111/pim.12194 (accessed 10.03.2023).

589. Oliver-González, J. A Substance in Animal Parasites Related to the Human Isoagglutinogens / J. Oliver-González, M. V. Terregrosa // The Journal of Infectious Diseases. - 1944. - Vol. 74, Iss. 3. - P. 173–177. - DOI: 10.1093/infdis/74.3.173.

590. Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos / B. Sripa, J. M. Bethony, P. Sithithaworn [et al.] // Acta Trop. - 2011. - Vol. 120 (Suppl. 1).- P. S158-S168.

591. Oshima, K. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- y in vascular inflammation / K. Oshima, M. Mogi, M. Horiuchi // Journal of International Vascular Medicine. - 2012. - № 5; 508416. - DOI: 10.1155/2012/508416.

592. Pakharukova, M. Y. The liver fluke Opisthorchis felineus as a group III or group I carcinogen / M. Y. Pakharukova, J. M. Correia da Costa, V. A. Mordvinov // 4open. 2019. - 2(9):23. - DOI: 10.1051/fopen/2019016.

593. PECAM-1/CDS31, an endothelial receptor for binding Plasmodium falciparum-infected erythrocytes / C. Treutiger, A. Heddini, V. Fernandez [et al.] // Nature Medicine. – 1997. - № 3. – P. 1405–1408. - DOI: 10.1038/nm1297-1405.

594. Pepe, M. G. Apolipoprotein E is a biologically active constituent of the normal immunoregulatory lipoprotein, LDL-In. / M. G. Pepe, L. K. Curtiss // Journal of immunology. - 1986. - Vol. 136 (10): - P. 3716–3723. - DOI: 10.4049/jimmunol.136.10.3716.

595. Peptide derived from progranulin of the carcinogenic liver fluke, Opisthorchis viverrini stimulates cell hyperproliferation and proinflammatory cytokine production / T. Hembasat, S. Chalyadet, W. Ittiprasert [et al.] // Research square. - 2023. - rs.3.rs-2586058. - DOI: 10.21203/rs.3.rs-2586058/v1.

596. Phan, A. T. Hypoxia-inducible factors regulate T cell metabolism and function / A. T. Phan, A. W. Goldrath // Mol. Immunol. -2015. - Vol. 68, Issue 2. Part C. – P. 527-535.

597. PPAR gamma and human metabolic disease / Semple R.K., Krishna V., Chatterjee K, O'Rahilly S // J. Clin. Invest. - 2006. - Vol. 116 (3). - P. 581-589. - DOI: 10.1172/JCI28003.

598. Psoriasis and microbiota: a systematic review / F. Benhadou, D. Mintoff , B. Schnebert, H. B. Thio // Diseases. – 2018. - Vol. 6, Iss. 2. - DOI: 10.3390/diseases6020047.

599. Pulmonary echinococcal cyst with a filamentous fungus co-infection / P. Pandey, A. K. Dixit, A. Tanwar, N. C. Mahajan // Ghana Med. Journal. - 2013. -Vol. 47. - № 3. - P. 148–152.

600. Quantitative cytokine level of TNF-α, IFN-γ, IL-10, TGF-β and circulating Epstein-Barr virus DNA load individuals with acute Malaria due to P. falciparum or P. vivax or double infection in a Malaria endemic region in Indonesia / I. Budiningsih, Y. P. Dachlan, U. Hadi, J. M. Middeldorp // PLoS One. - 2021. - № 16 (12). - DOI: 10.1371/journal.pone.0261923.

601. Recombinant paramyosin (rec-Sj-97) tested for immunogenicity and vaccine efficacy against Schistosoma japonicum in mice and water buffaloes / D. P. McManus, J. Y. M. Wong, J. Zhou [et al.] // Vaccine. – 2001. - Vol. 20. - Iss. 5–6. – P. 870-878.

602. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants / I. H. Ismail, F. Oppedisano, S. J. Joseph [et al.] // Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. – 2012. – Vol. 23. - № 7. – P. 674–681. - DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01328.x.

603. Richie, T. L. Interactions between malaria parasites infecting the same vertebrate host. / T. L. Richie // Parasitology. - 1988. - Vol. 96, № 3. - P. 607-639. - DOI: 10.1017/s0031182000080227.

604. Risk of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular complications in KCNJ11, HHEX and SLC30A8 genetic polymorphisms carriers: A case-control study / T. D. Aka, U. Saha, S. A. Shati [et al.] // Heliyon. - 2021. - Vol. 7 (11), e08376. - DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08376.

605. Role of the htrA gene in Klebsiella pneumoniae virulence / G. Cortes, B. Astorza, V. J. Benedi, S. Alberti // Infection Immunity. - 2002. - Vol. 70, № 9. - P. 4772-4776. - DOI: 10.1128/iai.70.9.4772-4776.2002.

606. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma / P. Sithithaworn, P. Yongvanit, K. Duenngai [et al] // Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. - 2014. - Vol. 21. - P. 301–308. - DOI: 10.1002/jhbp.62.

607. Secretome-mediated interactions with intestinal epithelial cells: a role for secretome components from Lactobacillus rhamnosus R0011 in the attenuation of Salmonella enterica Serovar Typhimurium secretome and TNF-α-induced proinflammatory responses / M. P. Jeffrey, C. W. MacPherson, O. Mathieu [et al.] // Journal Immunology. - 2020. - Vol. 204, № 9. - P. 2523–2534. - DOI: 10.4049/jimmunol.1901440.

608. Single-Cell Sequencing Identifies the Heterogeneity of CD8+ T Cells and Novel Biomarker Genes in Hepatocellular Carcinoma / H. Wang, Y. Fu, B. B. Da, G. Xiong [et al.] // Journal of healthcare engineering. - 2022. - Vol. 2022, Art. 8256314. - DOI: 10.1155/2022/8256314.

609. Soulsby, E. J. L. Immunity to Animal Parasites / E. J. L. Soulsby. - New York: Academic Press, 1972. - 425 p.

610. Sripa, B. Gall bladder and extrahepatic bile duct changes in Opisthorchis viverrini-infected hamsters / B. Sripa, S. Kaewkes // Acta Trop. – 2002. – Vol. 83 (1). – P. 29-36.

611. Sripa, B. Histological analysis of cholecystitis in relation to opisthorchiasis in endemic areas of Thailand / B. Sripa, M. R. Haswell-Elkins, P. Sinawat // Acta Trop. – 2003. – Vol. 88. - № 3. – P. 239-246.

612. Sripa, B. Pathobiology of opisthorchiasis / B. Sripa // Acta Trop. – 2003. – Vol. 88. - № 3. – P. 209-220.

613. Swartz, E. P. Klebsiella (Friedlander's Bacillus) infections in an army hospital // E. P. Swartz, P. A. Rohde // American Journal of Clinical Pathologyю - 1946. - Vol. 16, Iss. 2. - P. 88–97. - DOI: 10.1093/ajcp/16.2.88.

614. T Cell Factor 4, beta-catenin and SFRP1 Expression of Wnt Signaling Pathway in Colorectal Carcinoma and the Prognosis = Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi / Y. Ou, G. Jing, J. Liu [et al.] // Journal of biomedical engineering = Shengwu yixue gongchengxue zazhi. - 2015. - Vol. 32. - № 4. - P. 854–861.

615. Takata, Y. PPAR-delta mediated antiinflammatory mechanisms inhibit angiotensin ИЛ- accelerated atherosclerosis / Y. Takata, J. Liu // Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A. - 2008. - Vol. 105 (11). - P. 4277-4282.

616. Tang, Z. L. Clonorchis sinensis and clonorchiasis: epidemiology, pathogenesis, omics, prevention and control / Z. L. Tang, Y. Huang, X. B. Yu // Current status and perspectives of. Infectious diseases of poverty. - 2016. - 5(1), 71. - DOI: 10.1186/s40249-016-0166-1.

617. Tavolari, S. Mutational Landscape of Cholangiocarcinoma According to Different Etiologies: A Review / S. Tavolari, G. Brandi // Cells. - 2023. -Vol. 12 (9). - P. 1216. - DOI: 10.3390//cells12091216.

618. Taylor, L. H. Risk factors for human disease emergence / L. H. Taylor, S. M. Latham, M. E. J. Woolhouse // Philosophical Transactions of the Royal Society. - 2001. - Vol. 356. - P. 983-989.

619. The characteristics of CD4+ T-helper cell subset differentiation in experimental Clonorchis sinensis - infected FVB mice / D. Kong, X. Li, B. Zhang [et al.] // Iran. J. Basic Med. Sci. – 2020. – Vol. 23, № 12. – P. 1538-1543.

620. The Gastrointestinal Microbiome: A Review / P. C. Barko, M. A. McMichael, K. S. Swanson, D. A. Williams // Journal of Veterinary Internal Medicine. – 2018. – Vol. 32. – P. 9-25. - DOI: 10.1111/jvim.14875.

621. The human microbiome and cancer / S. V. Rajagopala, S. Vashee, L. M. Oldfield [et al.] // Cancer Prevention Research. – 2017. - Vol. 10, № 4. - P. 226–234. - DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249.

622. The integrative human microbiome project / L. M. Proctor, H. H. Creasy, J. M. Fettweis [et al.] // Nature. – 2019. - Vol. 569, № 7758. – P. 641–648. -DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8.

623. The Impact of the Gut Microbiota on Humoral Immunity to Pathogens and Vaccination in Early Infancy / Q. N. Nguyen, J. E. Himes, D. R. Martinez, S. R. Permar // PLoS Pathog. – 2016. - № 12(12): e1005997. - DOI: 10.1371/journal.ppat.1005997.

624. The mechanisms behind helminth's immunomodulation in autoimmunity / T. Bashi, G. Bizzaro, D. Ben-Ami Shor [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2015. – Vol. 14. - № 2. – P. 98-104.

625. The Molecular Basis of Cancer / J. Mendelsohn, P. M. Howley, M. A. Israel, L. A. Liotta. - 2nd ed. - Philadelphia: WB Saunders Co., 2001. – 863 p.

626. The role of intestinal microbiota and the immune system / F. Purchiaroni, A. Tortora, M. Gabrielli [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2013. - № 17. – P. 323-333.

627. The zoonotic, fish-borne liver flukes Clonorchis sinensis, Opisthorchis felineus and Opisthorchis viverrini / N. Trevor, R. H. Andrews, S. Weerachai [et al] // International Journal for Parasitology. - 2013. – Vol. 43. - P. 1031–1046.

628. Tillett, W. S. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus / W. S. Tillett, T. Jr. Francis // Journal of Experimental Medicine. - 1930. – Vol. 52 (4). - P. 561–571. - DOI: 10.1084/jem.52.4.561.

629. Toxoplasma gondii and Schistosoma mansoni synergize to promote hepatocyte dysfunction associated with high levels of plasma TNF-alpha and early death in C57BL/6 mice / A. J. Marshal, L. R. Brunet, Y. Gessel [et al.] // Journal Immunology. – 1999. – Vol.163. - № 4. – P. 2089-2097.

630. Triplex polymerase chain reaction assay for detection of major soil-transmitted helminths, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Necator americanus, in fecal samples / O. Phuphisut, T. Yoonuan, S. Sanguankiat [et al.] // The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. - Vol. 45 (2). - P. 267–275.

631. Van Kaer, L. Innate immunity: NKT cells in the spotlight. / L. Van Kaer, S. Joyce // Current Biology. - 2005. - № 15 (11). - P. 429-431. - DOI: 10.1016/j.cub.2005.05.032.

632. Virulence characteristics of Klebsiella and clinical manifestations of K. pneumoniae bloodstream infections / V. L. Yu, D. S. Hansen, W. C. Ko [et al.] // Emerging Infectious Diseases. - 2007. - Vol. 13. - № 7. - DOI: 10.3201/eid1307.070187.

633. Wang, J. Association between APOC3 polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease risk: a meta-analysis / J. Wang, C. Ye, S. Fei // African Health Sciences. - 2020. - Vol. 20, Iss. 4. - P. 1800-1808. - DOI:10.4314/ahs.v20i4.34.

634. WHO. Review on the epidemiological profile of helminthiases and their control in the Western Pacific Region, 1997–2008. MVP/WPRO, The Western Pacific Region, World Health Organization; 2008.

635. Yoo, W. G. Current status of Clonorchis sinensis and clonorchiasis in Korea: epidemiological perspectives integrating the data from human and intermediate hosts / W. G. Yoo, W. M. Sohn, B. K. Na // Parasitology. - 2022. Sep; Vol. 149(10). - P. 1296-1305. - DOI: 10.1017/S0031182022000798.

636. Zhang, X. Z. Epidemiology of trichinellosis in the People's Republic of China during 2009-2020 / X. Z. Zhang, Z. Q. Wang, J. Cui // Acta tropica. - 2022. - Vol. 229. - N. 106388. - DOI: 10.1016/j.actatropica.2022.106388.

Приложение А

Таблица А.1 – Динамика общей паразитарной заболеваемости в отдельных возрастных группах на территории Российской Федерации в 2010–2022 гг. (0/0000)

Год	Общая паразитарная заболеваемость	Уровень заболеваемости по возрастным группам							
		0-17 лет	0-14 лет	До 1 года	1-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет	18 лет и старше
2010	289,67	1096,11	1225,38	183,57	816,67	1932,28	1145,99	371,68	78,90
2011	270,27	1137,39	1296,81	154,58	726,12	1746,39	1404,04	316,02	72,96
2012	261,50	1085,82	1224,15	153,92	670,34	1676,88	1317,35	315,48	70,96
2013	246,42	1025,20	1153,17	125,62	595,48	1611,28	1238,57	275,33	63,10
2014	232,10	990,94	1121,43	110,13	569,42	1595,83	1191,62	244,53	55,32
2015	226,89	969,81	1094,03	82,43	519,89	1554,02	1178,67	223,66	50,19
2016	233,42	999,50	1123,12	77,07	514,04	1612,16	1200,27	236,16	46,74
2017	216,34	915,77	1026,29	69,64	468,65	1464,49	1091,17	222,52	41,79
2018	210,41	879,26	985,33	63,87	443,66	1393,18	1038,70	213,82	40,28
2019	202,17	833,79	934,46	59,47	397,01	1292,17	987,17	216,17	39,31
2020	118,17	496,17	558,17	44,29	260,32	848,58	526,21	126,71	19,86
2021	123,34	528,29	596,91	34,73	259,78	839,53	600,95	130,02	17,37
2022	128,76	538,22	608,59	37,65	295,39	866,09	599,38	134,09	21,16
Среднее	212,27	884,33	995,99	92,07	502,83	1417,91	1040,01	232,78	47,53
СМП	211,88	876,51	986,47	94,29	504,76	1394,95	1020,36	232,07	47,49
$K_t^б$22/10	-55,5	-50,9	-50,3	-79,5	-63,8	-55,2	-47,7	-63,9	-73,2
Kt 22/21	4,4	1,9	2,0	8,4	13,7	3,2	-0,3	3,1	21,8
Тпр	-6,5	-5,8	-5,7	-12,4	-8,1	-6,5	-5,3	-8,1	-10,4

Приложение Б

Таблица Б. 1 – Кластеры интегральных показателей заболеваемости в регионах Российской Федерации за 2010–2022 гг.

Субъект	Наименование нозологии
Экстремально высокий (превышение по 10 и более нозологиям)	
Пермский край	лямблиоз, криптоспоридиоз, прочие протозоозы, аскаридоз, энтеробиоз, токсокароз, тениоз, дифиллоботриоз, дирофилляриоз, альвеококкоз
Ханты-Мансийский автономный округ	малярия, лямблиоз, криптоспоридиоз, амебиаз, трихоцефалез, энтеробиоз, трихинеллез, тениоз, гименолепидоз, дифиллоботриоз, эхинококкоз, описторхоз, другие гельминтозы
Ямало-Ненецкий автономный округ	лямблиоз, криптоспоридиоз, амебиаз, лейшманиоз, трихоцефалез, энтеробиоз, трихинеллез, токсокароз, тениаринхоз, тениоз, дифиллоботриоз, эхинококкоз, альвеококкоз, описторхоз, другие гельминтозы
Красноярский край	лямблиоз, аскаридоз, энтеробиоз, трихинеллез, токсокароз, тениоз, гименолепидоз, дифиллоботриоз, альвеококкоз, описторхоз
Высокий (превышение по 8-9 нозологиям)	
Республика Карелия	лямблиоз, токсоплазмоз, амебиаз, прочие протозоозы, бластоцистоз, энтеробиоз, токсокароз, дифиллоботриоз
Республика Коми	лямблиоз, амебиаз, аскаридоз, энтеробиоз, тениаринхоз, тениоз, дифиллоботриоз, описторхоз
Ненецкий автономный округ	лямблиоз, аскаридоз, энтеробиоз, тениаринхоз, тениоз, гименолепидоз, дифиллоботриоз, эхинококкоз, другие гельминтозы
Калининградская область	малярия, лямблиоз, амебиаз, аскаридоз, трихинеллез, тениоз, гименолепидоз, альвеококкоз, другие гельминтозы
Алтайский край	лямблиоз, аскаридоз, энтеробиоз, трихинеллез, токсокароз, тениаринхоз, дирофилляриоз, альвеококкоз, описторхоз
Кемеровская область	лямблиоз, прочие протозоозы, бластоцистоз, аскаридоз, энтеробиоз, токсокароз, тениоз, альвеококкоз, описторхоз
Новосибирская область	лямблиоз, криптоспоридиоз, амебиаз, лейшманиоз, энтеробиоз, трихинеллез, альвеококкоз, описторхоз
Республика Алтай	аскаридоз, трихоцефалез, энтеробиоз, трихинеллез, токсокароз, тениаринхоз, эхинококкоз, альвеококкоз, описторхоз

Продолжение Таблицы Б.1

Субъект	Наименование нозологии
Республика Тыва	аскаридоз, энтеробиоз, трихинеллез, тениаринхоз, тениоз, гименолепидоз, эхинококкоз, альвеококкоз
Республика Хакасия	лямблиоз, бластоцистоз, аскаридоз, энтеробиоз, тениоз, гименолепидоз, дифиллоботриоз, другие гельминтозы
Томская область	лямблиоз, криптоспоридиоз, токсоплазмоз, аскаридоз, энтеробиоз, трихинеллез, тениаринхоз, описторхоз
Амурская область	аскаридоз, трихоцефалез, энтеробиоз, трихинеллез, тениоз, гименолепидоз, дирофиляриоз, клонорхоз, другие гельминтозы
Республика Саха (Якутия)	криптоспоридиоз, амебиаз, прочие протозоозы, бластоцистоз, энтеробиоз, гименолепидоз, дифиллоботриоз, эхинококкоз, другие гельминтозы
Средний (превышение по 4-7 нозологиям)	
Белгородская область	малярия, энтеробиоз, дирофиляриоз, другие гельминтозы
г. Москва	малярия, криптоспоридиоз, токсоплазмоз, лейшманиоз, дирофиляриоз, эхинококкоз, альвеококкоз
Липецкая область	токсоплазмоз, энтеробиоз, трихинеллез, дирофиляриоз
Смоленская область	лямблиоз, аскаридоз, трихоцефалез, альвеококкоз
Архангельская область	малярия, лямблиоз, амебиаз, лейшманиоз, энтеробиоз, тениоз
Вологодская область	лямблиоз, криптоспоридиоз, энтеробиоз, дифиллоботриоз
Мурманская область	малярия, лямблиоз, криптоспоридиоз, амебиаз
Астраханская область	малярия, амебиаз, энтеробиоз, тениаринхоз, дифиллоботриоз, эхинококкоз, другие гельминтозы
Волгоградская область	лямблиоз, энтеробиоз, гименолепидоз, дирофиляриоз
Республика Адыгея	трихинеллез, токсокароз, тениоз, гименолепидоз, дирофиляриоз, другие гельминтозы
Республика Калмыкия	амебиаз, энтеробиоз, тениаринхоз, эхинококкоз, альвеококкоз, другие гельминтозы
Республика Крым	малярия, лейшманиоз, дирофиляриоз, эхинококкоз
Кировская область	аскаридоз, токсокароз, дирофиляриоз, альвеококкоз
Мордовская Республика	лямблиоз, аскаридоз, гименолепидоз, альвеококкоз
Пензенская область	малярия, токсокароз, дирофиляриоз, другие гельминтозы
Республика Марий Эл	амебиаз, энтеробиоз, токсокароз, дирофиляриоз, альвеококкоз
Удмуртская Республика	лямблиоз, энтеробиоз, токсокароз, альвеококкоз

Продолжение Таблицы Б.1

Субъект	Наименование нозологии
Чувашская Республика	лямблиоз, амебиаз, энтеробиоз, токсокароз
Курганская область	лямблиоз, энтеробиоз, токсокароз, дирофиляриоз, эхинококкоз, альвеококкоз, описторхоз
Свердловская область	токсоплазмоз, прочие протозоозы, бластоцистоз, аскаридоз, токсокароз, тениоз, описторхоз
Тюменская область	малярия, токсоплазмоз, энтеробиоз, токсокароз, эхинококкоз, альвеококкоз, описторхоз
Омская область	энтеробиоз, дирофиляриоз, альвеококкоз, описторхоз
Еврейская автономная область	аскаридоз, энтеробиоз, трихинеллез, дирофиляриоз, клонорхоз, другие гельминтозы
Магаданская область	лямблиоз, аскаридоз, трихинеллез, тениоз, другие гельминтозы
Приморский край	аскаридоз, трихинеллез, токсокароз, клонорхоз другие гельминтозы
Чукотский автономный округ	амебиаз, трихинеллез, гименолепидоз, эхинококкоз, другие гельминтозы
Ингушская Республика	токсоплазмоз, амебиаз, аскаридоз, токсокароз, другие гельминтозы
Карачаево-Черкесская Республика	тениаринхоз, эхинококкоз, альвеококкоз, другие гельминтозы
Республика Дагестан	амебиаз, аскаридоз, трихоцефалез, тениаринхоз, гименолепидоз, эхинококкоз
Республика Северная Осетия	токсоплазмоз, аскаридоз, трихоцефалез, токсокароз
Чеченская Республика	аскаридоз, трихоцефалез, токсокароз, тениаринхоз, гименолепидоз
Низкий (превышение по 1-3 нозологиям)	
Брянская область	аскаридоз
Владимирская область	энтеробиоз, токсокароз
Воронежская область	дирофиляриоз
Ивановская область	дирофиляриоз, альвеококкоз, другие гельминтозы
Костромская область	энтеробиоз, дирофиляриоз, другие гельминтозы
Курская область	токсокароз, дирофиляриоз
Орловская область	малярия
Рязанская область	Дирофиляриоз
Тамбовская область	дирофиляриоз, другие гельминтозы
Тверская область	аскаридоз
Тульская область	трихинеллез

Продолжение Таблицы Б.1

Субъект	Наименование нозологии
Ярославская область	лямблиоз, аскаридоз, токсокароз
г. Санкт-Петербург	малярия, лямблиоз
Новгородская область	дирофиляриоз, другие гельминтозы
Псковская область	аскаридоз
Ростовская область	лейшманиоз, тениаринхоз
г. Севастополь	малярия, лейшманиоз
Нижегородская область	дирофиляриоз, другие гельминтозы
Оренбургская область	тениаринхоз, тениоз, эхинококкоз
Республика Башкортостан	лейшманиоз, эхинококкоз, альвеококкоз
Республика Татарстан	энтеробиоз
Саратовская область	тениоз, дирофиляриоз, эхинококкоз
Ульяновская область	дирофиляриоз, эхинококкоз
Челябинская область	прочие протозоозы, токсокароз, альвеококкоз
Иркутская область	энтеробиоз, трихинеллез, дифиллоботриоз
Республика Бурятия	энтеробиоз, трихинеллез, дифиллоботриоз
Забайкальский край	энтеробиоз, трихинеллез, эхинококкоз
Камчатский край	трихинеллез
Сахалинская область	другие гельминтозы
Хабаровский край	трихинеллез, клонорхоз, другие гельминтозы
Кабардино-Балкарская Республика	тениаринхоз, эхинококкоз
Ставропольский край	эхинококкоз

Приложение В

Таблица В.1. - Динамика пораженности населения Российской Федерации по отдельным паразитарным болезням в 2011–2022 гг. ($^0/_{00}$)

Год	Суммарная пораженность	Уровень пораженности отдельными возбудителями паразитозов												
		Enterobius	Ascaris	Trichuris trichiura	Strongyloides stercoralis	Hymenolepis nana	Trematoda	T. solium, T. saginatus	Diphyllobothrium	Giardia lamblia	Cryptosporidium	Blastocystis hominis	Dirofilaria	Прочие возбудители
2011	10,2	10,3	0,90	0,085	0,002	0,041	1,77	0,032	0,32	6,50	0,000	0,62	0,026	0,023
2012	10,0	10,3	1,05	0,022	0,003	0,015	2,13	0,025	0,36	6,01	0,001	0,62	0,028	0,025
2013	9,5	9,5	0,93	0,018	0,006	0,017	1,90	0,027	0,31	5,59	0,000	0,67	0,028	0,016
2014	9,7	19,3	1,27	0,019	0,001	0,041	2,91	0,042	0,40	13,06	0,005	1,42	0,083	0,086
2015	11,5	12,5	0,87	0,023	0,003	0,015	1,76	0,029	0,20	8,12	0,009	1,35	0,033	0,044
2016	14,8	16,8	1,07	0,038	0,002	0,017	1,54	0,021	0,19	10,73	0,004	2,53	0,023	0,657
2017	12,2	11,6	1,22	0,020	0,002	0,013	1,26	0,017	0,22	6,57	0,010	2,00	0,047	0,194
2018	14,5	14,7	1,27	0,019	0,002	0,019	1,21	0,040	0,23	8,58	0,027	2,40	0,079	0,872
2019	15,2	16,1	1,51	0,022	0,002	0,015	1,43	0,027	0,20	10,02	0,005	2,74	0,032	0,082
2020	13,3	13,3	1,60	0,029	0,001	0,015	1,35	0,012	0,17	8,40	0,002	1,63	0,021	0,084
2021	14,1	15,0	1,74	0,021	0,001	0,018	1,34	0,016	0,19	9,73	0,003	1,49	0,029	0,445
2022	14,7	15,1	1,67	0,015	0,001	0,035	1,26	0,023	0,20	10,12	0,002	1,57	0,057	0,116
Среднее	12,5	13,7	1,26	0,03	0,00	0,02	1,66	0,03	0,25	8,62	0,01	1,59	0,04	0,22
$K_t^б$22/10	43,6	45,9	84,9	-82,1	-70,6	-14,1	-28,6	-27,5	-38,6	55,6	-	153,0	115,9	404,7
Kt 22/21	4,0	0,2	-4,0	-26,6	-44,1	91,8	-5,9	49,1	3,2	3,9	-16,1	5,1	93,9	-74,0
Тпр	3,3	3,5	5,7	-14,5	-10,5	-1,4	-3,0	-2,9	-4,3	4,1	-	8,8	7,2	15,9
$\overline{Тпр}$	2,06	1,36	3,03	-4,61	-4,70	-1,43	-2,72	-2,25	-3,33	1,52	3,64	3,77	0,89	5,78

Приложение Г

Таблица Г.1. - Динамика обеспеченности населения Российской Федерации серологическими исследованиями на паразитозы ($^0/_{0000}$) в 2010–2022 гг.

Год	Суммарная обеспеченность	Обеспеченность серологическими исследованиями на отдельные паразитозы:							
		Эхинококкоз	Описторхоз	Трихинеллез	Токсокароз	Аскаридоз	Токсоплазмоз	Лямблиоз	Прочие
2010	194,71	12,71	24,32	7,51	23,33	12,00	77,64	35,35	1,85
2011	195,86	20,76	22,87	6,71	31,91	12,73	65,93	34,15	0,80
2012	146,15	10,14	21,92	6,70	21,35	13,97	37,19	34,01	0,86
2013	146,60	9,82	21,95	6,89	36,43	14,13	36,46	34,37	1,50
2014	127,26	9,31	20,16	6,95	20,65	13,97	24,02	30,40	1,80
2015	106,89	8,92	17,44	5,93	17,29	12,92	18,58	24,69	1,12
2016	102,96	9,20	16,15	6,45	16,01	11,65	20,89	21,23	1,37
2017	95,40	9,13	14,62	5,89	15,77	11,35	18,42	18,73	1,49
2018	89,21	9,18	13,07	5,63	15,96	11,09	15,11	17,83	1,33
2019	81,11	8,53	12,45	5,67	14,70	9,80	12,07	16,55	1,34
2020	50,54	5,81	7,19	3,26	8,55	6,03	10,65	9,00	1,09
2021	47,51	5,14	6,72	2,98	8,68	5,57	8,03	10,75	0,70
2022	48,25	5,62	7,14	3,80	8,84	5,88	6,32	9,05	1,59
Среднее	110,19	9,56	15,85	5,72	18,42	10,85	27,02	22,78	1,30
$K_t^б$22/10	-75,2	-55,8	-70,6	-49,4	-62,1	-51,0	-91,9	-74,4	-13,9
Kt 22/21	1,6	9,4	6,4	27,7	1,9	5,5	-21,3	-15,8	126,4
Тпр	-11,0	-6,6	-9,7	-5,5	-7,8	-5,8	-18,9	-10,7	-1,2

Приложение Д

Таблица Д.1. - Динамика частоты проб, не отвечающих санитарно-гигиеническим нормативам (НСГН) по паразитологическим показателям по отдельным объектам окружающей среды (на 100 СПП) в 2010–2022 гг.

Год	Суммарная частота проб НСГН	Частота проб НГСН по паразитологическим показателям отдельных объектов окружающей среды									
		Питьевая вода		Вода бассейнов	Вода поверхностных объектов	Сточные воды, остаток сточных вод, ила	Песок, почва	Смывы	Продовольствие	Упакованная питьевая вода	Прочие
		ЦВС	НЦВС								
2010	0,50	0,18	0,16	0,52	1,59	3,75	1,96	0,18	1,11		2,03
2011	0,44	0,11	0,10	0,38	1,31	3,08	1,78	0,15	0,96		2,23
2012	0,42	0,17	0,21	0,49	1,34	3,31	1,79	0,14	0,90		2,40
2013	0,39	0,11	0,20	0,31	1,41	3,23	1,62	0,13	0,66		1,88
2014	0,35	0,09	0,13	0,28	1,05	2,84	1,49	0,12	0,57		5,64
2015	0,31	0,11	0,10	0,27	1,04	2,37	1,23	0,11	0,54		0,75
2016	0,40	0,20	0,05	0,72	1,16	2,52	1,30	0,19	0,61		4,85
2017	0,31	0,06	0,23	0,35	0,97	1,96	1,38	0,11	0,50		1,80
2018	0,27	0,11	0,89	0,45	1,00	1,96	1,31	0,08	0,42	0,36	0,77
2019	0,23	0,11	0,33	0,35	0,87	1,75	1,03	0,06	0,44	0,11	4,88
2020	0,23	0,03	0,12	0,19	0,80	1,40	1,01	0,05	0,37	0,00	1,57
2021	0,18	0,08	0,10	0,15	0,73	1,38	0,73	0,05	0,27	0,00	0,74
2022	0,18	0,12	0,14	0,18	0,67	1,29	0,80	0,06	0,26	0,00	2,23
Среднее	0,32	0,11	0,21	0,36	1,07	2,37	1,34	0,11	0,59	0,10	2,44
$K_t^б$22/10	-63,29	-37,17	-12,49	-66,23	-58,07	-65,67	-59,01	-70,04	-76,95	-100,00	9,79
Kt 22/21	1,94	40,40	46,07	18,34	-9,31	-6,53	10,51	22,00	-6,13	-	200,16
Тпр	-8,01	-3,80	-1,11	-8,65	-6,99	-8,52	-7,16	-9,56	-11,51	-100,00	0,78

Приложение Е

Таблица Е.1 - Динамика частоты обнаружения возбудителей паразитозов на ООС на территории Российской Федерации в 2010–2022 гг. (на 0/00 СПП)

Год / Возбудитель	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	$\overline{Tпр}$
Ascaris	1,64	1,46	1,20	1,21	1,06	0,95	0,84	0,86	0,76	0,61	2,99	0,50	0,42	-3,67
Enterobius	1,47	1,20	1,08	1,06	0,95	0,88	0,92	1,03	0,58	0,55	2,62	0,35	0,41	-3,56
Toxocara	0,98	1,14	1,07	1,01	0,93	0,86	0,81	0,83	0,62	2,35	0,70	0,50	0,51	-2,38
Giardia lamblia	0,36	0,24	0,31	0,30	0,24	0,28	0,28	0,20	0,17	0,22	0,22	0,22	0,17	-4,54
Diphyllobothrium	0,17	0,17	0,17	0,19	0,19	0,16	0,14	0,08	0,08	0,07	0,05	0,05	0,07	-10,73
Trematoda	0,07	0,07	0,10	0,11	0,08	0,06	0,11	0,08	0,15	0,37	0,06	0,08	0,09	4,55
Anisakidae	0,11	0,20	0,13	0,06	0,08	0,09	0,06	0,04	0,04	0,10	0,04	0,02	0,02	-12,64
Trichuris trichiura	0,12	0,10	0,07	0,06	0,06	0,02	0,05	0,06	0,05	0,04	0,04	0,02	0,03	-10,96
Strongyloides stercoralis	0,04	0,03	0,03	0,05	0,05	0,05	0,06	0,05	0,03	0,03	0,02	0,01	0,03	-4,41
Cryptosporidium	0,006	0,001	0,000	0,015	0,009	0,022	0,020	0,019	0,039	0,028	0,045	0,038	0,044	17,12
T. solium, T. saginatus	0,033	0,023	0,021	0,017	0,017	0,015	0,020	0,014	0,010	0,077	0,012	0,012	0,011	-1,52
Trichinella	0,004	0,002	0,004	0,001	0,002	0,002	0,007	0,000	0,000	0,064	0,010	0,017	0,000	16,55

Приложение Ж

Таблица Ж.1. - Ранжирование уровня обсеменения ООС возбудителями паразитозов на территории Российской Федерации в 2010–2022 гг.

Год / Возбудитель	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Ascaris	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	2	2
Enterobius	2	2	2	2	2	2	1	1	3	3	2	3	3
Toxocara	3	3	3	3	3	3	3	3	2	1	3	1	1
Giardia lamblia	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	4	4	4
Diphyllobothrium	5	6	5	5	5	5	5	6	6	8	6	6	6
Trematoda	8	8	7	6	7	7	6	5	5	4	5	5	5
Anisakidae	7	5	6	8	6	6	8	9	9	6	8	9	10
Trichuris trichiura	6	7	8	7	8	9	9	7	7	10	9	8	9
Strongyloides stercoralis	9	9	9	9	9	8	7	8	10	11	10	11	8
Cryptosporidium	11	12	12	11	11	10	10	10	8	12	7	7	7
T.solium, T.saginatus	10	10	10	10	10	11	10	11	11	7	11	11	11
Trichinella	12	11	11	12	12	12	12	12	12	9	12	10	12