

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Официальные оппоненты:

Попов Александр Федорович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Школа медицины и наука жизни, Департамент ординатуры и дополнительного образования, руководитель образовательной программы «Инфекционные болезни»

Бибик Оксана Ивановна - доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологии с основами генетики и паразитологии, заведующий кафедрой

Твердохлебова Татьяна Ивановна - доктор медицинских наук, Федеральное бюджетное учреждение науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита состоится «30» июня 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.16 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 20, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.16
кандидат медицинских наук, доцент



Турбабина Наталья Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Паразитарные болезни человека не теряют актуальности. Заболевания снижают защитные силы организма, влияют на результативность прививок, приводят к задержке умственного и физического развития детей являясь основой для формирования вторичных иммунодефицитов и опухолевого процесса [Сергиев В.П., 2008; Nembasat T. et. al., 2023; Sithithaworn D. et.al., 2014; Tavolari S., 2023]. В структуре инфекционной заболеваемости населения Российской Федерации на гельминтозы и протозоозы приходится более 8% случаев. По данным Роспотребнадзора (2019 год) экономические потери от энтеробиоза, аскаридоза, стронгилоидоза, трихинеллеза, дифиллоботриоза и тениаринхоза в год насчитывают свыше двух миллиардов рублей. Ежегодно в нашей стране регистрируются до 40 нозологических форм, более 300 тысяч впервые выявленных случаев паразитозов. Повсеместное распространение этих заболеваний и совпадение нозоареалов определяет формирование микст-патологии.

Степень разработанности темы исследования

В 1937 году Е.Н. Павловским была разработана теория паразитоценозов. Этот исторический факт можно считать началом изучения сочетанной паразитарной патологии. Исследованиями прошлых лет изучалось влияние описторхозной инвазии на течение инфекционных заболеваний, особенность их эпидемического проявления и клиники [Лепехин А.В., 1984, 2001; Дорошенко К.Б., 1979]: брюшнотифозной инфекции и ее исходов, сальмонеллезов, псевдотуберкулеза, вирусных гепатитов В и С [Пурлик И.Л., 2001; Мефодьев, 2015], ВИЧ-инфекции [Пальгова Г.С. 2006], туберкулеза [Степанова Т.Ф., 2002; Карапузиков, 2019], иксодового клещевого боррелиоза [Степанова К.Б., 2004, 2005]. Сведения об изучении сочетанного течения различных паразитарных заболеваний носят фрагментарный характер. Новые возможности появляются с внедрением иммунологических и генетических методов. Изучение патологического процесса при описторхозе и некоторых паразитозах и

протозоозах при моно- и микст-патологии послужило поводом проведения данного исследования.

Цель и задачи исследования

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

Задачи исследования:

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 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, эозинофилий.

Активация клеточного звена адаптивного иммунного ответа проявлялось 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 кислородозависимой бактерицидности нейтрофилов – миелопероксидазы, концентрации IL-8, снижение показателей адаптивного иммунитета - снижение количества CD8, концентрации иммуноглобулина A, 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 НКТ-клеток при хроническом описторхозе – риск повышения восприимчивости к инфекциям и обострениям хронических инфекций. Иммунологические исследования выявили дисбаланс иммунных показателей сохранялся в ранние сроки резидуального периода после устранения инвазии.

Описан характер иммунного ответа при хронической приобретенной 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 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 хроническим описторхозом, хроническим приобретенным токсоплазмозом, 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 факторов 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. При наличии мутаций в генах *PPARG*² и *TCF7L2*, *HHEX*, *IGF2BP2* и *SLC30A8* отмечается повышение амилазы, щелочной фосфатазы и уровня билирубина. При наличии редкого аллеля гена *IGF2BP2* выявлен нормальный показатель ГГТ, редкого аллеля генов *CDKAL1* 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* показатели активности АЛТ и редкого аллеля *PCSK9rs11206510* показатели ЩФ выявлялись, 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 комплексной диагностики и мер профилактики данных заболеваний.

Проведенная оценка данных статистического анализа современной эпидемиологической ситуации по паразитарным болезням в Российской Федерации позволила выявить проблемы, связанные с организацией и качеством диагностики, охватом обследования населения на региональных уровнях. Проведенные сероэпидемиологические исследования выявили широкую распространенность паразитарных болезней и их сочетаний, доказывают целесообразность комплексной диагностики на паразитозы с учетом региональных особенностей.

Электронные базы данных «Биогельминтозы в Российской Федерации», содержащие сведения о заболеваемости, состоянии окружающей среды, диагностике, охвате населения паразитологическими обследованиями, могут быть использованы регионами для формирования программ профилактики, принятия управленческих решений. 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.

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, 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. Теоретической основой 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. 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 результатов исследования и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется репрезентативным объемом, использованием современных аналитических, лабораторных методов, применением статистических методов, адекватных поставленным задачам. Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных. В работе применен комплекс эпидемиологических, клинических, серологических, клинико-иммунологических, биохимических, микробиологических, молекулярно-генетических методов. Работа выполнена в соответствии с планами 5 тем научно-исследовательских работ ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора. Лабораторные исследования выполнены на оборудовании, имеющем сертификаты качества, свидетельства и аттестаты о метрологической поверке. Апробация диссертации проведена на заседании Ученого Совета ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора (протокол № 3 от 12.03.2024).

Основные положения диссертации и результаты исследований доложены на конгрессах и научно-практических конференциях: Всероссийских конференциях «Актуальные аспекты паразитарных болезней» (Тюмень, 2008, 2013, 2015); Международной конференции «Молекулярные основы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2018); Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Оптимизация подходов в решении вопросов современной инфектологии» (Тюмень, 2018); XI, XII Терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 2020, 2023); XIII, XIV, XV, XVI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (Москва, 2021, 2022, 2023, 2024); II Казахстанском Конгрессе

инфекционистов «Инфекционные болезни в условиях глобализации: Вызовы и решения» (Алма-Аты, в режиме ВКС, 2021); IX, XII Всероссийских междисциплинарных научно-практических конференциях с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2021, 2024); XXI Ежегодном конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2022); Межрегиональной научно-практической конференции Северо-Западного и Уральского федеральных округов «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Санкт-Петербург, 2023); Форуме медицинских микробиологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2023); II, III Международных Инфекционных Форумах (Москва, 2023, 2024); Региональных совещаниях в Федеральных округах «Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за паразитарными болезнями» (Сургут, ХМАО, 2018; Калининград, 2019; Казань, 2019; Ростов-на-Дону, 2021).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования используются при формировании планов научно-исследовательских работ, внедрены в учебный процесс образовательного центра ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора по программам дополнительного образования по разделу «Паразитология», на кафедре инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии Тюменского государственного медицинского университета, в работу медицинских организаций, при подготовке медицинских работников Уральского федерального округа. Материалы диссертации использованы в 18 методических документах федерального уровня и при составлении Санитарных правил и норм Сан.ПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных заболеваний», Глава XLIII. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации, опубликованы 2 методических пособия для врачей, студентов и ординаторов, фельдшеров. Получены свидетельства о государственной регистрации 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 г. (№2024623795, 28.08.2024 г.).

Личный вклад автора

Личное вклад 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 и 171 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 28 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование пациентов проводилось в клиническом отделении ФБУН ТНИИКИП и в экспедиционных выездах в субъекты РФ. У всех пациентов оформлялось письменное информированное добровольное согласие. Исследование одобрено комитетом по этике ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора (протокол № 2 от 01.02.2023 г.). Эпидемиологический анамнез собран в соответствии с разработанной анкетой. Проведено комплексное клиническое лабораторное и инструментальное обследование. Всего проведено 121440 серологических исследований в клинике института, в экспедиционных выездах обследовано 3854 человек (Ямало-Ненецкий автономный округ – 214, Ханты-Мансийский автономный округ -916, Курганская область- 596, Омская область – 359, Амурская область -103, Тюменская область -1666). Специальные методы включали 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* и 17 *K. pneumoniae*, исследования генетических полиморфизмов предрасположенности к сахарному диабету II типа и нарушениям липидного обмена – 94. Ретроспективный анализ данных официальной статистики за 2010-2022 гг. Исследования образцов кала осуществляли микроскопическим методом по Като и Миура и эфир-уксусным обогащением на микроскопе Olympus CH по МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная

диагностика гельминтозов и протозоозов». Иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови проводили российскими тест-системами (Акционерное общество «Вектор-Бест»; международный сертификат ISO 13485) на фотометрах Molecular Devices SpectraMax iD3. Биохимические методы включали активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (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 в сыворотке крови с использованием коммерческих наборов реагентов на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200. У пациентов исследован комплекс показателей до начала лечения и через 1-3 дня после специфической антигельминтной терапии бильтрицидом. 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). Концентрацию иммуноглобулинов, интерлейкинов (IL-4, IL-8, IL-10) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов.

Неспецифическая резистентность определялась в тесте поглотительной активности нейтрофильных гранулоцитов с латексом, в тесте восстановления нитросинего тетразолия (спонтанный и стимулированный варианты), активность фермента миелопероксидазы нейтрофилов - спектрофотометрическим методом. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации раствором ПЭГ-6000, с оценкой результата на спектрофотометре (марка Multiskan FC Thermoscientific). Исследовали генетические полиморфизмы генов углеводного и липидного обмена.

Выделение тотальной ДНК человека из образцов крови проводили методом сорбции на силике с использованием коммерческих наборов, генетические

полиморфизмы выявляли методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа PyroMark24 и коммерческих наборов реагентов.

Для оценки влияния генетической предрасположенности нарушений углеводного обмена исследовали полиморфизмы 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 E), rs5742904 и rs754523 гена APOB (аполипопротеин B), rs11206510 гена PCSK9 (сериновая протеаза), rs2230806 гена ABCA1 (ABCA1 транспортер), rs2854116, rs2854117 и rs5128 гена APOC3 (аполипопротеин C3), rs268 и rs328 гена LPL (липопротеиновая липаза), rs854560 и rs662 гена PON1 (параоксоназа-1). Микробиологические методы.

Исследование микробиоценоза кишечника и выделение степени дисбиоза проводили по стандартной методике и отраслевым стандартом. Исследованы штаммы микроорганизмов, выделенных от пациентов с хронической описторхозной инвазией. Посев фекалий осуществлялся классическим бактериологическим методом. Выросшие 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 свидетельствовал о высокой степени достоверности и отсутствии других бактериальных культур. 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), 17 - *Klebsiella spp.* осуществлено на платформе Illumina

MiSeq с использованием наборов Nextera DNA Library Preparation Kit и MiSeq Reagent Kits v3 (600-Cycle Kit) согласно рекомендациям производителя.

Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка выполнена лицензионным программным обеспечением SPSS версия 22, предназначенным для эпидемиологических исследований, отвечающих требованиям клинической эпидемиологии и on-line калькулятором <https://www.statskingdom.com>.

Проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). 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). Рассчитывали разность между сравниваемыми средними и медианами, определяли 95%-й доверительный интервал. С помощью таблиц сопряженности осуществлялся расчет относительного риска, отношения шансов и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Гипотеза о равенстве относительного риска и отношения шансов встречаемости отвергалась в том случае, когда величина соответствующего критерия не равна 1, а его 95% доверительные интервалы не включали в себя 1. В ряде случаев использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия. Для объединения показателей в группы, использован кластерный анализ методом К-средних.

Анализ современных тенденций эпидемиологического процесса паразитозов в России

За 2010-2022 гг. в России зарегистрировано 4 006 132 случая паразитозов. Доля контактных гельминтозов составляет более 66 %, геогельминтозов - 8,5%, биогельминтозов - 9,0%, протозоозов, включая малярию, - 16,5%. В 2010-2022 гг.

на территории России отмечалась умеренная тенденция к снижению паразитарной заболеваемости с 289,7 ‰ до 202,2 ‰ (темп снижения – 1,87 %).

Показатели ежегодно снижались у взрослых на 10,4%, детей на 5,8%. О высоком вкладе детей в паразитарную заболеваемость свидетельствует доля детей и подростков 82% (3 286 207 случаев). Показатель паразитарной заболеваемости у детей превышал в 24,7 раз показатель взрослых (соответственно 1174,3 ‰ и 47,5 ‰). Более 98% всех случаев гельминтозов приходилось на энтеробиоз, лямблиоз, аскаридоз, описторхоз и дифиллоботриоз. У детей энтеробиоз составлял 78 %, лямблиоз – 13,3 %, аскаридоз - 6,6%. У взрослых описторхоз - 36%, лямблиоз - 25,8%, аскаридоз - 11,9%. Выявлена выраженная дисперсия регионов и отдельных паразитозов. Самый большой разброс территорий выявлен для амебиаза (17 стандартных отклонений), наименьший – для энтеробиоза (5 стандартных отклонений). На разброс показателей влияют обеспеченность населения паразитологическими исследованиями. Уровень обеспеченности населения исследованиями на паразитозы паразитологическими, серологическими, молекулярно-биологическими методами в России снизился с 52,7‰ в 2010 году до 16,3‰ в 2022 году.

Снижение этого показателя коррелирует с тенденцией снижения показателя общей заболеваемости паразитарными болезнями. 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 2010г. увеличилась в 10,3‰ до 14,7 ‰ или на 42,4%. При обследовании объектов окружающей среды отмечено увеличение объемов санитарно-паразитологических проб, за исключением 2020г. (начало пандемии новой коронавирусной инфекции). К

оличество проб несоответствующих санитарно-гигиеническим нормам (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. ($R^2=0,93$) (Рисунок 1). 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%). В 81% проб выявляли возбудителей аскаридоза (28,9%), энтеробиоза (26,2%) и токсокароза (25,9%). На долю всех возбудителей биогельминтозов приходилось 9,3%, в том числе лентецы – 3,3%, трематоды – 3,0%, анисакиды – 2,1%, тенииды – 0,6%, трихинеллы – 0,24%.

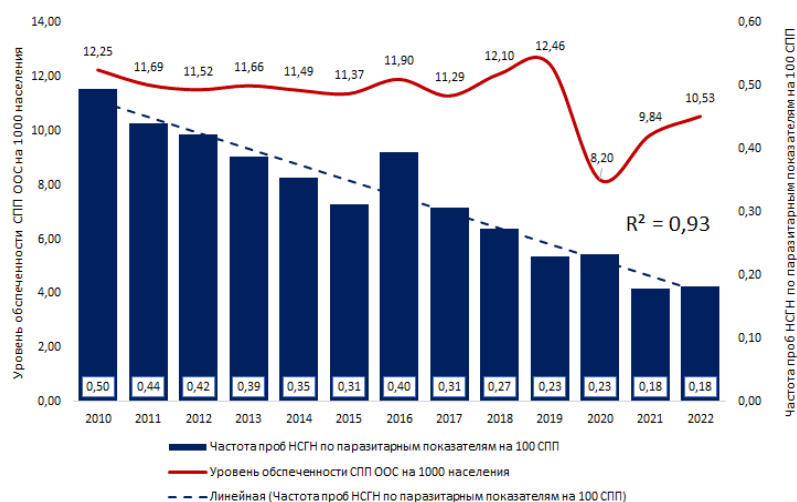


Рисунок 1 – Динамика уровня обеспеченности населения СПП (0/00) и частоты проб НСГН по паразитологическим показателям (0/0) в 2010-2022 гг.

Оценка данных обследования объектов внешней среды показывает широкое распространение возбудителей, что демонстрирует наличие высокой потенциальной угрозы инвазирования населения (Рисунок 2).

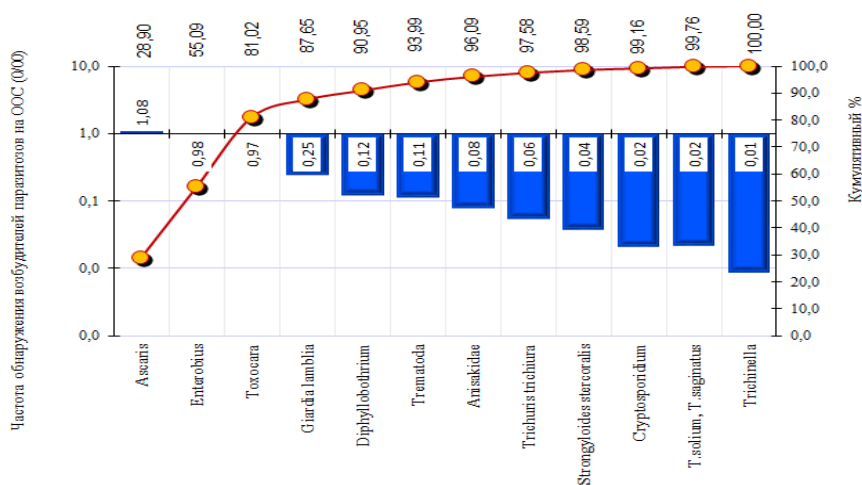


Рисунок 2 – Значимость возбудителей отдельных нозологий паразитозов в формировании значений паразитарного загрязнения объектов окружающей среды в регионах Российской Федерации (2010-2022 гг.)

Среди особенностей эпидпроцесса паразитозов отмечена «мозаичность» в различных регионах, совпадение нозоареалов, что может обеспечивать формирование сочетанных форм. Высокая зараженность детей возбудителями гельминтозов указывает на состояние паразитарной заболеваемости среди всего населения и является интегральным показателем социально-экономических аспектов. Это подтверждают случаи заражения возбудителями описторхоза и дифиллоботриоза у детей до года, так как указывают на сохранение многолетних пищевых привычек коренных жителей Северных регионов. Отсутствие разницы заболеваемости среди жителей города и села в современный период можно объяснить не только высокими лечебно-диагностическими возможностями медицинских организаций города и сельской местности, но и широким распространением паразитов среди населения.

Сероэпидемиологические исследования распространения паразитозов

В 2008-2022 гг. в Тюменской области выявлено 79384 случаев гельминтозов и протозоозов по 19 нозоформам. К ведущим заболеваниям относятся энтеробиоз, описторхоз, лямблиоз, аскаридоз, токсокароз, токсоплазмоз. В клиническом отделении ФБУН ТНИИКИП проведено комплексное обследование пациентов, обратившихся за медицинской помощью. Из числа 14787 обследованных положительные реакции на описторхоз выявлены у 2009 человек, что составило 13,59% (95% ДИ 13,01-14,15). Положительные реакции к антигену эхинококков в ИФА выявлены в 14,83% (95% ДИ 13,65 -16,10).

Среди обследованных на токсокароз сероположительные реакции установлены в 20,52% (95% ДИ 20,02-21,03). Обследование на лямблиоз 41108 пациентов установило серопревалентность в 24,45% случаев (95%ДИ 24,04-24,87). Из числа 15917 обследованных положительные реакции на токсоплазмоз выявлены у 4671 пациентов, 29,35% (95% ДИ 28,64-30,06). Определение антител класса G к возбудителю трихинеллеза выявило положительные реакции в 2,27% случаев (95% ДИ 1,55-3,34). В группе с положительными сыворотками на паразитозы и инфекционные заболевания, 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 достоверно выше, чем у детей до 17 лет ($\chi^2=5,8$; $df=1$; $p=0,02$). 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).

Сочетания двух патологий диагностированы у 1311 больных (75,9%, 95% ДИ 73,88-77,391), 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 (43,5%, 95%Д И 41,2-45,9), с токсокарозом у 663 человек (38,4%, 95% ДИ 36,2-40,7), с аскаридозом - у 377 (21,8%, 95% ДИ 20,0-23,9), с лямблиозом - у 541 человека (31,3%, 95% ДИ 29,2-33,6).

Из 1666 здоровых обследованных антитела к возбудителям паразитарных заболеваний выявлены в 781 случае (46,9%, 95% ДИ: 44,5-49,3) в возрасте от 3 до 93 лет (Рисунок 3). 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) одновременно антитела к различным возбудителям. Чаще выявлялись антитела к четырем паразитам – это токсоплазма, описторх, аскарида и токсокара в различных сочетаниях. У 114 человек (48,31%, 95% ДИ 42,01-54,68) выявлены антитела к описторхам и другим гельминтам в 11 вариантах.

В возрастной группе 60 лет и старше сочетание паразитозы возникают достоверно чаще, чем в более молодом возрасте ($8,93E-09$). Среди жителей сельской местности микст-инвазии выявлены в 41,7% случаев, что достоверно в 3,5 раза чаще, чем среди жителей города ($OR=0,286$ 95% ДИ 0,232-0,353).

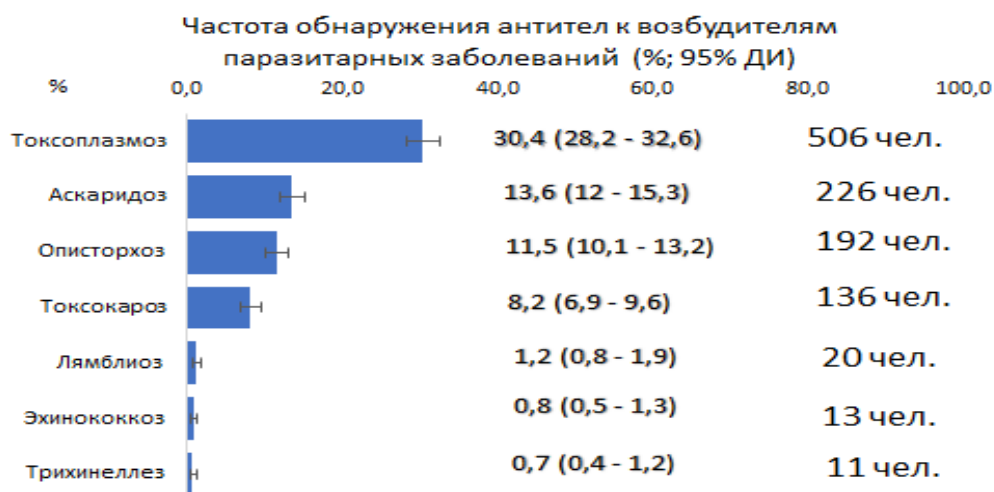


Рисунок 3 – Частота обнаружения антител к возбудителям паразитарных заболеваний (95%ДИ)

Анализ результатов серологических исследований в Ямало-Ненецком автономном округе выявил положительные реакции на антитела к возбудителю описторхоза в 7,06% случаев (95% ДИ 4,08-11,83), токсоплазмоза в 30% (95% ДИ 23,62-37,27), эхинококкоза в 5,29% (95% ДИ 2,81-9,75), трихинеллеза – 2,35% (95% ДИ 0,92-5,89), лямблиоза 6,47% (95% ДИ 3,65-11,21). Микст-паразитозы зарегистрированы в 17,54% (95% ДИ 13,00-23,23%). Наиболее частым было сочетание с описторхозом. Регистрировались сочетания 2-х, 3-х и 4-х нозологий.

Многообразие сочетаний можно объяснить особенностями бытового уклада: проживание в частом секторе, содержание домашних животных и скота, посещение леса для сбора грибов и ягод, производственный необходимости – заготовки дров.

Влияние природных и социальных условий демонстрируют и результаты обследования жителей Кондинского района Ханты-Мансийского автономного округа с пораженностью 44,66% (95% ДИ 40,81-48,57). Различные «миксты» выявлены у 256 человек, 29,22% (95% ДИ 26,31-32,32). Отмечается 21 вариант различных сочетаний нозологий, из них 11 вариантов с описторхозом. Число сочетаний с описторхозом составило 64,45% от числа всех микстпатологий.

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

описторхоза (55 человек), ВЛКЭ, ИКБ и описторхоза (50 человек), ВЛКЭ и описторхоза (39 человек).

Выявлены двойные, тройные миксты и сочетание четырех нозологий. На территории Курганской области наиболее часто регистрируются описторхоз, эхинококкоз, трихинеллез.

Исследование сывороток на наличие иммуноглобулинов класса G к антигенам описторхисов выявлено в 18,6% случаев. Пораженность составила 13,04% (95% ДИ: 6,12-25,67%). Специфические антитела к антигену эхинококков обнаружены у четырех из 144 человек (2,8%). Территория Курганской области является эндемичной по инфекциям, передаваемыми клещами. Уровень серопревалентности к вирусу клещевого энцефалита был 24,41% - 41,94% в различных населенных пунктах, иксодовому клещевому боррелиозу 30,11%-37,25%.

Высокая серопревалентность к «клещевым» инфекциям определила и характер сочетаний. Сочетание различных нозологий зарегистрированы 15,46% - 35,29%. В 50% наблюдений регистрировались сочетания «клещевых» инфекций и паразитозов в 10 различных вариантах. Омская область находится на территории Обь-Иртышского очага описторхоза. Сочетание антител к возбудителю описторхоза и токсокароза выявлены у 65 из 359 обследованных (18,38%) от 21,62% случаев до 53,57% в различных населенных пунктах.

Это обусловлено комбинированием экологических и социальных факторов: высокой инвазированностью личинками описторхов рыбы семейства карповых, выявлением яиц токсокароз при исследовании почвы в 29,3% очагов токсокароза, поведенческими и бытовыми особенностями. На Дальнем Востоке России эндемичными инвазиями является клонорхоз, метагонимоз, нанофиетоз. Существование очагов обусловлено разнообразием спектра гидрологических, фаунистических комплексов и своеобразием бассейна реки Амур.

Обследование 685 жителей населенных пунктов Хабаровского края выявило серопревалентность на токсокароз 33,66 (95% ДИ 30,04-37,47), описторхоз 24,11% (95% ДИ 20,90-27,64), клонорхоз – 12,80% (95% ДИ 10,40-15,67). Выявлено 20

вариантов микст-форм от двух до пяти нозологий. Выявлялось сочетания антител к возбудителям токсоплазмоза, токсокароза, эхинококкоза, трихинеллеза, клонорхоза, описторхоза и к инфекциям, передающимся иксодовыми клещами (КЭ, ИКБ) эндемичным для Дальнего Востока.

Иммунореактивность на различных стадиях описторхозной инвазии

Выявлена стадийность включения всех звеньев иммунореактивности на разных стадиях инвазии. В ранние сроки - активация микробицидной и поглотительной активности нейтрофилов, увеличение количества эозинофилов, повышение количества Т-лимфоцитов ($CD45^+CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4$), повышение концентрации иммуноглобулинов классов G и M и циркулирующих иммунных комплексов.

В поздней стадии возрастала активность миелопероксидазы, повышалась поглотительная активность нейтрофилов, возрастало количество нейтрофилов, снижалась эозинофилия. В клеточном звене специфического иммунного ответа повышено относительное количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD19^-$, $CD16^-/CD56^-$), повышен уровень Т-хелперов ($CD3^+CD4$), снижен абсолютный уровень Т-киллеров цитотоксических ($CD3^+CD8^+$), повышен индекс $CD4/CD8$, повышен уровень активированных Т-лимфоцитов с маркером HLA. В гуморальном звене достоверно снижена концентрация общего иммуноглобулина A и повышена концентрация циркулирующих иммунных комплексов.

Снижалась концентрация цитокинов ИФН- γ и ИЛ 4. В ранний период после дегельминтизации у больных сохранялась активация Т-клеток со значительным усилением хелперного и киллерного потенциала, высокий уровень активности В-лимфоцитов. При токсоплазмозе выявлено достоверное повышение миелопероксидазы нейтрофилов по сравнению с контролем ($417 \pm 39,5$ и $218 \pm 14,2$ у.е., соответственно), снижение поглотительной активности нейтрофилов до $47 \pm 4,8$ (у здоровых $75 \pm 10\%$), повышение метаболической активности фагоцитов в спонтанном НСТ-тесте в три раза, снижение количества моноцитов ($205,3 \pm 56,5$ кл/мкл против $254,0 \pm 8,9$ кл/мкл у здоровых).

В клеточном звене лимфоцитоз, относительное снижение Т-л на 47% ($p < 0,05$) при повышении их функциональной активности, увеличение В-лимфоцитов и концентрация Ig M, уменьшение популяции Т-цитотоксических клеток ($p < 0,001$), высокая концентрация ИЛ-4. У больных с микст-патологией - хронический описторхоз и токсоплазмоз - регистрируется полиморфизм изменений: выявлена моноцитопения ($167 \pm 18,4$ кл/мкл против $244 \pm 9,0$ кл/мкл в контроле), увеличение количества лейкоцитов, лимфоцитов, Т-клеток, Т-активной фракции лимфоцитов, Т-хелперных и нулевых клеток, снижение уровня Т-цитотоксических клеток ($p < 0,001$), повышено количество В-лимфоцитов и иммуноглобулинов А, G и М. Установлен высокий уровень интерлейкина-8 у больных с микстинфекцией ($123 \pm 15,5$ пг/мл против $30 \pm 2,2$ пг/мл).

Повышение миелопероксидазы нейтрофилов ($737 \pm 70,5$ у.е. против $218 \pm 14,2$ у.е. у здоровых). При токсокарозе показатель цитотоксических Т-клеток существенно ниже, чем в контроле ($20,03 \pm 1,5$ и $24,0 \pm 1,2$ соответственно). При сочетании токсокароза и токсоплазмоза уровень МП нейтрофилов ниже ($564 \pm 46,8$ у.е.), чем при токсокарозе ($737 \pm 70,5$ у.е.).

Значение этого показателя превышает показатель контрольной группы в 2,5 раза. Коэффициент стимуляции нейтрофилов снижен в 2,6 раза. Содержание Т-лимфоцитов и Т-хелперов ниже значений в контрольной группе на 16% и 15% соответственно. Отмечено увеличение активных Т-лимфоцитов в 3 раза, чем в контроле. Количество В-лимфоцитов на 31% выше, чем в контроле.

Результаты биохимических исследований при описторхозе

К особенностям реагирования ферментов при ХО является увеличение показателей желчеотделения (ЩФ, ГГТ, уровень холестерина) и маркеров цитолиза (АСТ, АЛТ) в сравнении с контролем. В ранние сроки после лечения бильтрицидом снижается только уровень прямого билирубина.

Сохранение гипербилирубинемии и повышение ферментов (АЛТ, ЩФ, ГГТ), возможно, связано с усилением сенсibilизации организма в результате разрушения гельминтов и отека слизистых органов гепатобилиарной системы.

Эти наблюдения диктуют необходимость продолжения комплексного патогенетического лечения и после устранения инвазии.

Нормализация показателей «печеночных» проб после антигельминтной терапии происходит поэтапно: сначала показатели, характеризующие цитолиз гепатоцитов, затем отражающие состояние желчевыделительной системы.

В III порции желчи при хроническом описторхозе зафиксировано снижение концентрации билирубина, достоверно повышен уровень холестерина и снижена концентрация желчных кислот в сравнении с контролем ($991,2 \pm 117,9$ против $1400,4 \pm 95,5$ в контроле).

Выявлены положительные связи концентрации билирубина ($r=0,68$) и холестерина ($r=0,65$) во внутripеченочной желчи с индексом ГГТ/АСТ, отражающим интенсивность холестатических процессов в печени. При лямблиозе активность аминотрансфераз статистически выше, чем в контроле, не изменяется и после лечения. Активность АЛТ у взрослых выше, чем у детей и сохраняется повышенной. Показатель холестаза (ЩФ) превышает уровень у здоровых взрослых и детей до и после лечения лямблиоза.

Отмечены положительные связи показателей активности АЛТ с концентрацией ИЛ-4 ($r=0,35$), ГГТ и активностью микробицидных ферментов нейтрофилов в спонтанном тесте с нитросиним тетразолием ($r=0,29$), активности ГГТ и концентрации иммуноглобулина А ($r=0,38$), между концентрацией IgE и билирубина ($r=0,46$).

Выявленные корреляции оцениваются как связь сенсibilизации и аллергизации организма и тяжести патологического процесса описторхоза.

Характеристика микробиоценоза толстого отдела кишечника при некоторых паразитозах

При обследовании микробиоценоза 453 больных хроническим описторхозом, 425 больных токсоплазмозом, 290- лямблиозом выявлено однотипное снижение нормальной микрофлоры. Снижение содержания лактобактерий 10^5 и ниже отмечены в 84,9% наблюдений, бифидумбактерий 61,5% -60,67%, нормальных эшерихий и энтерококков в 19,2% случаев. На фоне

снижения нормальной микрофлоры выделялись лактозонегативные (10^5 - 10^8 КОЕ/г) и гемолитические (10^5 - 10^6 КОЕ/г) кишечные палочки в 15,4% и 11,5% наблюдений, бактерии семейства Enterobacteriaceae 10^7 КОЕ/г (у 34,6% больных): рода *Klebsiella* (23,1%), *Enterobacter* и *Citrobacter* (11,5%). Золотистый стафилококк выявлен у 15,4%, в 2,8 % наблюдений – грибы рода *Candida*. Выявленные однотипные нарушения микробиоценоза кишечника на примере 3 паразитарных заболеваний (описторхоз, токсоплазмоз, лямблиоз) обусловлены иммунным воспалением и влиянием иммунодепрессии.

Более тяжелые нарушения микрофлоры выявлены у пациентов с длительностью инвазии более 10 лет и частыми суперинвазиями. У 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 и менингиты. В 38,5% штаммы от больных описторхозом по O-антигену представляют собой патотип ETEC.

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 decarboxylase (gad)* – фермент, катализирующий процесс декарбоксилирования в микробной клетке. Ген *enteroaggregative immunoglobulin repeat protein (air)* считается причиной диарейных заболеваний. Среди штаммов *E. Coli* от пациентов с описторхозом в 39,3% случаях зарегистрированы комплексы генов вирулентности. Таким образом, описторхозная инвазия влияет на колонизацию организма человека штаммами *E. Coli*, носителями факторов патогенности и вирулентности, что обусловлено воздействием продуктов жизнедеятельности описторхов и иммунодепрессии.

Показатели функциональных проб печени и генетические полиморфизмы предрасположенности к сахарному диабету II типа и нарушениям липидного обмена

Исследование функции печени у 94 больных хроническим описторхозом в зависимости от наличия генов предрасположенности к сахарному диабету II типа установило особенности реагирования функциональных проб. Активность щелочной фосфатазы была достоверно выше в группе с мутациями, чем при их отсутствии: PPARG2 rs1801282: 209 (IQR 164-230, n=9) против 172 (IQR 135-206,5, n=31) Ед/л, U-тест $p = 0,0341$, TCF7L2 rs12255372: 214 (IQR 185-229, n=13) против 164 (IQR 137-206, n=29) Ед/л, U-тест $p = 0,0115$, IGF2BP2 rs4402960: 200 (IQR 160,75-230, n=28) против 174 (IQR 159,5-211, n=31) Ед/л, U-тест $p = 0,0366$.

У больных с наличием минорного аллеля rs4402960 гена IGF2BP2 зарегистрирована активность ГГТ, как у здоровых: 17 (IQR 13-21, n=27), U-тест $p = 0,01$. У больных с минорным аллелем rs7903146 гена TCF7L2 зарегистрирована высокая активность амилазы нежелезы 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 этот 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 $p = 0,0205$. При наличии минорного аллеля rs7756992 гена CDKAL1 уровень глюкозы был ниже, чем без него 5,05 (IQR 4,725-5,765, n=35) против 5,355 (IQR 4,99-5,88, n=28) ммоль/л, U-тест $p = 0,0464$. У больных с минорным аллелем rs1111875 гена HNF1A нежелезы без этой мутации регистрировался более высокий уровень общего билирубина: $10,57 \pm 0,48$ (n=44) против $8,71 \pm 0,76$ (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 $p = 0,16$). При анализе полиморфизмов гена APOE (аполипопротеин E) в группе с минорным аллелем rs7412 мутации обнаружена достоверно более высокая активность АСТ нежелезы в группе без него. В группе без мутации в локусе rs7412 отмечено снижение активности АСТ, АЛТ и концентрации билирубина, повышение активности ГГТ после антигельминтной терапии. В группах как с наличием, так и

с отсутствием мутации в локусе rs429358 активность АСТ после лечения отмечена одинаковая тенденция снижения. При наличии мутантного аллеля rs2854117 выявлены достоверно высокие значения активности АСТ, АЛТ и ГГТ, чем в группе без мутации. После антигельминтной терапии в обеих этих группах активность АЛТ и АСТ снижается. Наличие мутантного аллеля в локусе rs5128 приводит к снижению активности АЛТ после лечения по сравнению с нормальным аллелем. 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. Мутация в локусе rs2854117 гена APOC3 «ускоряет» нормализацию активности АСТ и АЛТ после лечения.

Иммунореактивность и генетическая предрасположенность к нарушениям углеводного и липидного обмена

В большинстве случаев гены, контролирующие углеводный обмен PPARG, TCF7L2 rs12255372, CDKAL1, CDKN2A/2B, SLC30A8, угнетают реакцию гуморального иммунитета на инвазию, влияя на снижение числа В-лимфоцитов. Повышенное количество В-лимфоцитов и другие показатели активации гуморального звена иммунитета выявляются в группах с наличием мутаций в генах, контролирующих липидный обмен APOE (rs429358), PCSK9, ABCA1, APOC3 rs2854117. Изменения субпопуляций Т-лимфоцитов усугубляются при наличии мутаций в генах PCSK9, ABCA1, APOC3 rs2854117. Мутации в генах APOC3 rs5128, LPL rs268 активируют неспецифическую резистентность больных ХО.

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.

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 регионах, преобладание в возрастной структуре заболеваний детей, отсутствие различий в заболеваемости между жителями города и сельской местности, совпадение нозоареалов и формирование сочетанных форм, тенденция снижения заболеваемости на фоне снижения охвата населения паразитологическими и серологическими обследованиями.

3. По данным серологического обследования 121440 пациентов, обратившихся в клиническое отделение ТНИИКИП, жителей Тюменской области, серопревалентность в возбудителю описторхоза составило 13,59% (8,57%- у детей; 15,17%- у взрослых); серопревалентность на эхинококкоз составила 14,83% (у детей – 14,39%, у взрослых – 14,88%); на лямблиоз – 24,45% (31,05% у детей, 18,4% у взрослых); на токсоплазмоз – 29,35% (6,83% у детей, 37,35% у взрослых; на аскаридоз - в 11,98% (10,73% - у детей, 13,47%) - у взрослых); трихинеллез (2,27% случаев выявлены антитела класса G (3,97% - у детей, 2,06% - у взрослых). Это свидетельствует о выраженной иммунной прослойке к различным паразитозам 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, нежели у женщин, у лиц старше 60 лет, в 1,7 раза у рыбаков-любителей. Риск 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 – токсоплазмоз, токсокароз, Курганская область – «клещевые инфекции», Омской области – токсокароз, что обусловлено экологическим и социальным факторами. В Хабаровском крае, Амурской области (бассейн р. Амур) сочетания паразитозов установлены в 19,12% наблюдений при доминирующем гельминтозе- клонорхозе.

7. Ответная реакция иммунных механизмов на инвазию в острую фазу описторхоза характеризуются включением факторов врожденного иммунитета - активация 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 – повышением 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 IL-8; снижением возможностей адаптивного иммунитета реагирования - уменьшением количества эффекторных CD8 и снижением концентрации общего иммуноглобулина А, снижением уровня

ИФН-γ и IL-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, HNF1B и SLC30A8, APOE, APOB) и как «протективный» эффект на течение патологического 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 эпидпроцесса и на основе комплексного обследования больных (биохимического, иммунологического, микробиологического, молекулярно-генетического) обосновано патогенетическое лечение до, во время 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 в гендерных, возрастных группах и по месту проживания, уровня пораженности, серопревалентности, учитывая обеспеченность населения санитарно-паразитологическими исследованиями объектов окружающей среды, уровень контаминации отдельных объектов окружающей среды возбудителями паразитозов, обеспеченность населения паразитологическими, серологическими, молекулярно-биологическими исследованиями биоматериала.

2. Учитывая широкое распространение и совпадение 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 комплексе патогенетического лечения препаратов, нормализующих желчевыделение, и «гепатопротекторов».

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 проведении реабилитационных мероприятий.

Рекомендуется применение методов для оценки характера, тяжести течения, риска прогрессирования патологического процесса, в частности, пиросеквенирование с использованием генетических полиморфизмов, определяющих наследственную предрасположенность метаболических нарушений (предрасположенность к сахарному диабету II типа, липидного обмена).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Микросимбиоз моллюсков рода *Codiella* как основа формирования симбиотических отношений в системе «паразит-хозяин» при описторхозе / Л. В. Катаева, Н. Ф. Карпухина, Т. Ф. Степанова, К. Б. Степанова, О. Н. Колотова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2014. - № 3. - С. 13-16

2. Функциональная активность нейтрофилов у больных хроническим описторхозом / Л. В. Курлаева, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, Г. А. Кальгина, Т. А. Созонова // 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.

3. Степанова, К. Б. Структура моно- и микст- паразитарных заболеваний в Тюменской области / **К. Б. Степанова** // 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.

4. Клинико-лабораторные особенности первично-хронического приобретенного токсоплазмоза / **К. Б. Степанова**, Е. И. Швед, Ю. В. Чирко, К. Г. Сухарева // 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.

5. 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

6. 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

7. Степанова, К. Б. Опыт лечения пациентов с хроническим описторхозом на базе дневного стационара ТНИИКИП. Алгоритм действия и регистр ведения диспансерной группы / **К. Б. Степанова** // Всероссийский национальный конгресс «Человек и лекарство. Урал-2014»: сборник материалов конгресса (тезисы докладов). Посвящается 70-летию Тюменской области. - Тюмень : Печатник, 2014. - С. 93.

8. 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

9. Динамика распространенности лямблиоза на территории юга Тюменской области / Т. Ф. Степанова, В. В. Ташланова, Л. В. Катаева, **К. Б. Степанова**, Д. Р. Сабирова // Здоровье населения и среда обитания. - 2015. - Том 264, N 3. - С. 48-50

10. 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 // 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.

11. Степанова, Т. Ф. Новые подходы к совершенствованию эпидемиологического надзора за гельминтозами. Опыт проведения оздоровительных работ / Т. Ф. Степанова, И. В. Бакштановская, **К. Б. Степанова** // 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.

12. Современные подходы к оценке состояния иммунной системы у пациентов, серопозитивных по токсокарозу / Л. А. Курлаева, Т. Ф. **Степанова**, **К. Б. Степанова**, Г. А. Кальгина, С. А. Григорьева // Иммунопатология и иммунореабилитация: от теории к практике: материалы Всероссийской научно-практической конференции, 21-22 мая 2015 г. – Пенза, 2015. – С. 51-52.

13. Частота встречаемости антител к лямблиям (*Lambliia intestinalis*) у жителей юга Тюменской области / Н. А. Иванова С. С. Смирнова, Г. А. Велижанина, Н. Ю. Магизова, О. Н. Сидоренко, Ц. А. Панина, **К. Б. Степанова** // 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.

14. Первый опыт ведения регистра больных описторхозом в Тюменской области / **К. Б. Степанова**, Н. Г. Замогильных, Е. В. Охотникова, Е. И. Швед, О. Е. Даниленко, О. Н. Арапова, К. Г. Сухарева, Ю. В. Чирко // 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.

15. Биохимические показатели функций печени у больных с микстинфекцией лямблиоз+хронический приобретенный токсоплазмоз / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, Е. И. Швед // 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.

16. Функционирование иммунной системы у людей с паразитарными заболеваниями / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева, Т. А. Созонова, Н. В. Фадеева // 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.

17. Сравнительная характеристика микробиоценоза больных лямблиозом и воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Л. В. Катаева, В. В. Ташланова, **К. Б. Степанова**, Е. И. Швед // 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.

18. Клинические особенности микст-заболевания: хронический описторхоз и токсоплазмоз первично-хронический приобретенный / **К. Б. Степанова**, Е. И. Швед, Ю. В. Чирко, О. Е. Даниленко, К. Г. Сухарева, О. Н. Арапова, Е. В. Охотникова, Р. А. Соломонян // 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.

19. Степанова, Т. Ф. Новые подходы к совершенствованию надзора за эпидемическим процессом паразитарных заболеваний / Т. Ф. Степанова, А. С. Корначев, **К. Б. Степанова** // 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.

20. Характеристика эпидемического процесса описторхоза в Тевризском и Черлакском районах Омской области / Т. Ф. Степанова, А. С. Крига, **К. Б. Степанова**, А. Н. Летюшев, Р. Г. Фаттахов, А. С. Корначев // 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.

21. Эпидемиология и профилактика вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи в гиперэндемичном очаге описторхоза: монография /

В. В. Мефодьев, Т. Ф. Степанова, Н. А. Ефимова, М. И. Беляева, **К. Б. Степанова**. - Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. - 128 с.. - ISBN 978-5-400-01079-8.

22. Степанова, К. Б. Некоторые клинико-лабораторные особенности течения первично-хронического приобретенного токсоплазмоза / **К. Б. Степанова** // 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.

23. Гуморальный иммунитет у больных хроническим описторхозом / Н. В. Фадеева, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, Г. А. Кальгина, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Ижевск: ООО «Принт-2», 2016. – С. 208-209.

24. Анализ эпидемической ситуации по описторхозу в динамике за двадцатилетний период наблюдений / Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, И. В. Бакштановская, Р. Г. Фаттахов, Т. Ф. Постникова, А. А. Шепоткова // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Ижевск: ООО «Принт-2», 2016. – С. 174-180.

25. Бакштановская, И. В. Основные биохимические показатели функций печени при микст-инфекции хронический описторхоз - хронический приобретенный токсоплазмоз / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, Е. И. Швед, Ю. В. Чирко, И. В. Новикова, Т. Ф. Постникова, С. С. Смирнова, Г. А. Велижанина // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. – Ижевск: ООО «Принт-2», 2016. – С. 12-17.

26. Фагоцитарная активность нейтрофилов у людей с хроническим описторхозом, хроническим приобретенным токсоплазмозом и их сочетании / Г. А. Кальгина, Л. В. Курлаева, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии. - Ижевск: ООО «Принт-2», 2016. – С. 43-46.

27. Функциональная активность нейтрофилов у людей с хронической описторхозной инвазией / С. А. Григорьева, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, Г. А. Кальгина, Л. В. Курлаева, Н. В. Фадеева // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / ТНИИКИП. – Ижевск: ООО «Принт-2», 2016. – С. 40-42.

28. Современные подходы к оценке фенотипа лимфоцитов у пациентов с токсокарозом / Л. В. Курлаева, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, Г. А. Кальгина, С. А. Григорьева, Н. В. Фадеева, Ц. А. Панина, О. Н. Сидоренко // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: сборник научных работ / ТНИИКИП. – Ижевск: ООО «Принт-2», 2016. - С. 59-61.

29. Выявление некоторых генетических полиморфизмов у здоровых и больных описторхозом жителей эндемичного очага / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, Е. А. Зматракова, И. В. Ожирельева // 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.

30. Основные биохимические и иммунологические показатели у больных хроническим описторхозом / И. В. Бакштановская, **К. Б. Степанова**, Г. А. Кальгина, Т. Ф. Степанова // 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.

31. 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**, Е. А. Зматракова, А. Н. Озерова // 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.

32. Дисбаланс иммунной системы при хроническом описторхозе / С. А. Григорьева, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, Г. А. Кальгина, Л. В. Курлаева, Н. В. Фадеева // 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.

33. Особенности показателей иммунной системы у больных с сочетанием хронического приобретенного токсоплазмоза и хронического описторхоза / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // 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.

34. Клеточный и гуморальный иммунитет у пациентов с токсокарозом / Л. В. Курлаева, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, Г. А. Кальгина, С. А. Григорьева, Н. В. Фадеева // 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.

35. **Степанова, К. Б.** Опыт ведения регистра описторхоза на территории Тюменской области / **К. Б. Степанова** // 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.

36. 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** // 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.

37. Результаты мониторинга параметров эпидпроцесса паразитарных болезней в Российской Федерации / Т. Ф. Степанова, И. В. Бакштановская, А. А. Шепоткова, **К. Б. Степанова** // 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.

38. Степанова, Т. Ф. Новые подходы к проблеме медико-профилактического лечения описторхоза / Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова** // 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.

39. Генетические полиморфизмы и функции иммунной и эндокринной систем при описторхозе / И. В. Бакштановская, Т. Ф. **Степанова**, **К. Б. Степанова**, С. А. Григорьева, Г. А. Кальгина, Е. А. Зматракова, Л. В. Курлаева // 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. 8-17.

40. Показатели неспецифической резистентности у людей с хронической описторхозной инвазией в Тюменской области / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева, Н. В. Фадеева // 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.

41. 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. - N 2. - С. 13-19 [Chemical Abstracts].

42. Популяции лимфоцитов и цитокины у людей с хронической описторхозной инвазией и хроническим приобретенным токсоплазмозом / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2018. – № 19. – С. 176-178.

43. Особенности функционирования иммунной системы у людей с хронической описторхозной инвазией в сочетании с хроническим токсоплазмозом / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Шестой сборник научных работ. – Ижевск: ООО «Принт», 2018. – С. 35-40.

44. Степанова, К. Б. Клинический случай хронического токсоплазмоза: трудности верификации диагноза / **К. Б. Степанова**, Ц. А. Панина // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Шестой сборник научных работ. – Ижевск: ООО «Принт», 2018. – С. 121-123.

45. Результаты обследования на токсокароз пациентов клиники ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора / С. С. Смирнова, Г. А. Велижанина, **К. Б. Степанова**, Ц. А. Панина, О. Н. Сидоренко, Е. Ф. Степанова // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Шестой сборник научных работ. – Ижевск: ООО «Принт», 2018. – С. 119-120.

46. Неспецифическая резистентность у людей с хронической описторхозной инвазией в Тюменской области (миелопероксидаза, интерлейкин-8, фагоцитоз) / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // 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. - Нижний Новгород, 2019. - С. 344-346.

47. Фенотип лимфоцитов у пациентов, инфицированных *Toxoplasma gondii* / С. А. Григорьева, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, Л. В. Курлаева // 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.

48. Влияние генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, на некоторые лабораторные показатели у больных хроническим описторхозом, вызванным *Opisthorchis felinus* / А. Н. Косырева, И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, Г. А. Кальгина, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // 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. - Нижний Новгород, 2019. - С. 228-230.

49. Популяция НКТ-клеток у больных хроническим описторхозом / Л. В. Курлаева, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, Г. А. Кальгина, С. А. Григорьева // 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.

50. Двойные негативные Т-лимфоциты у больных хроническим описторхозом / С. А. Григорьева, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, Г. А. Кальгина, Л. В. Курлаева // 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. 198.

51. 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.

52. Случай рецидивирующего течения висцерального лейшманиоза / **К. Б. Степанова**, О. Н. Сяюткина, Е. Н. Семенюк, Н. В. Горохова, Е. Т. Тропина, Е. Ю. Хорошева, Л. Ю. Иванченко, Е. С. Гаврилина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2019. – № 4. – С. 48-50. – DOI 10.33092/0025-8326mp2019.4.48-50

53. Выявление субпопуляции Т-лимфоцитов с фенотипом CD45+CD3+CD4-CD8- у пациентов с хроническим описторхозом / С. А. Григорьева, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, Г. А. Кальгина, Л. В. Курлаева // 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.

54. Особенности иммунного ответа у людей с хронической описторхозной инвазией, осложненной хроническим токсоплазмозом / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // 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.

55. Цитокиновый баланс у людей с паразитарными заболеваниями / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // 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.

56. Взаимосвязь дисбиотических нарушений содержимого толстой кишки и иммунологических показателей при хроническом описторхозе / Л. В. Катаева, Н. Ф. Карпухина, А. А. Вакарина, С. А. Григорьева, Т. Ф. **Степанова**, **К. Б. Степанова** // 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.

57. Анализ показателей НКТ - клеток у больных хроническим описторхозом / Л. В. Курлаева, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, Г. А. Кальгина, С. А. Григорьева // 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.

58. Степанова, К. Б. Случай тотального поражения печени при альвеококкозе / **К. Б. Степанова** // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2020. – № 1. – С. 52-55

59. Малярия в Российской Федерации в 2019 году / Т. Ф. Степанова, А. М. Баранова, М. И. Беляева, **К. Б. Степанова**, Т. В. Бабицына, И. В. Трушникова, А. А. Шепоткова // **Медицинская паразитология и**

паразитарные болезни. – 2020. – № 3. – С. 3-9. – DOI 10.33092/0025-8326mp2020.3.03-09 [**Chemical Abstracts**].

60. Роль нейтрофильных гранулоцитов и мононуклеарных клеток в процессе фагоцитоза у людей с паразитозами / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева // **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.

61. Фагоцитоз у людей с паразитарными моно- и микст-заболеваниями / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, Л. В. Курлаева, С. А. Григорьева // **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.

62. Показатели иммунной системы у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от полиморфизма генов, ассоциированных с развитием ишемической болезни сердца / С. А. Григорьева, А. Н. Косырева, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, И. В. Бакштановская, Г. А. Кальгина, Л. В. Курлаева // **Инфекция и иммунитет.** - 2021. - Т. 11, № 1. - С. 177-183[**Scopus**].

63. Микробиота толстой кишки при некоторых паразитозах / Л. В. Катаева, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова**, В. В. Ташланова, Н. Ф. Карпухина // **Бактериология.** - 2021. - Том 6, № 3. - С. 38-39.

64. **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. – DOI 10.33092/0025-8326mp2021.4.9-17 [**Chemical Abstracts**].

65. 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. – DOI 10.33092/0025-8326mp2021.4.51-52

66. 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, О. Н. Сидоренко, Т. Ф. **Степанова**, **К. Б. Степанова** // **Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Девятый сборник научных работ / ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии».** - Тюмень: Печатник, 2021. - С. 24-26.

67. 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, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Девятый сборник научных работ / ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии». - Тюмень: Печатник, 2021. - С. 27-30.

68. Смертельные исходы больных малярией в Российской Федерации в 2020 году / Т. Ф. Степанова, М. И. Беляева, **К. Б. Степанова**, А. М. Баранова, И. В. Трушниковая, Н. С. Малышева // **Медицинская паразитология и паразитарные болезни.** – 2021. – № 3. – С. 21-24. [Chemical Abstracts].

69. 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. [Chemical Abstracts].

70. 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, **К. Б. Степанова**, Е. А. Зматракова // 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.

71. 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 // 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.

72. Степанова, К. Б. Анализ эпидемической ситуации по клонорхозу в Российской Федерации в 2010-2021 гг. / **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, А. А. Шепоткова // 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.

73. Смертельные исходы от завозной тропической малярии в Российской Федерации в 2021 году / Т. Ф. Степанова, М. И. Беляева, **К. Б. Степанова**, И. В. Трушниковая // **Медицинская паразитология и паразитарные болезни.** – 2022. – № 3. – С. 3-5 [Chemical Abstracts].

74. Факторы резистентности бактерий *Klebsiella pneumoniae* в период пандемии COVID-19 / О. Н. Колотова, Л. В. Катаева, И. В. Бакштановская, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова // **Инфекция и иммунитет**. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 563-568[Scopus].

75. 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, Т. Ф. Степанова, Е. А. Зматракова // **Медицинская паразитология и паразитарные болезни**. - 2023. - № 1. - С. 3-9 [Chemical Abstracts].

76. 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, Г. А. Кальгина, Л. В. Курлаева // **Инфекция и иммунитет**. - 2023. - Т. 13, № 2. - С. 363-368[Scopus].

77. 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 [Chemical Abstracts].

78. Показатели функций гепатобилиарной системы у больных хроническим описторхозом с генетической предрасположенностью к нарушениям липидного обмена / И. В. Бакштановская, **К. Б. Степанова**, А. Н. Озерова, Т. Ф. Степанова, Е. А. Зматракова // **Медицинская паразитология и паразитарные болезни**. - 2023. - № 4. - С. 22-29 [Chemical Abstracts].

79. 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**, А. Н. Косырева, И. В. Бакштановская, Г. А. Кальгина, С. А. Григорьева // **Инфекция и иммунитет**. - 2023. - Т. 13, № 5. - С. 923-930[Scopus].

80. Влияние фенотипических характеристик *Esherichia coli* на их антагонистическую активность при описторхозной инвазии / Л. В. Катаева, Н. Ф. Карпухина, А. А. Вакарина, О. Н. Колотова, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова** // **Инфекция и иммунитет**. - 2023. - Т. 13, № 6. - С. 1049-1057[Scopus].

81. 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**, А. Н. Озерова, И. В. Бакштановская, Г. А. Кальгина, С. А. Григорьева // **Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ**. - Ижевск: ООО «Принт», 2023. - С. 88-90.

82. Минорные субпопуляции Т-лимфоцитов у пациентов, инфицированных *Toxoplasma gondii* / С. А. Григорьева, Т. Ф. **Степанова**, **К. Б.** Степанова, Г. А. Кальгина, Л. В. Курлаева // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО «Принт», 2023. - С. 24-27.

83. Фагоцитоз и цитокины при описторхозной инвазии / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО «Принт», 2023. - С. 36-43.

84. 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 // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО «Принт», 2023. - С. 134-146.

85. Степанова, К. Б. Анализ эпидемической ситуации по энтеробиозу в Российской Федерации в 2010-2022 гг. / **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, А. А. Шепоткова // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО «Принт», 2023. - С. 147-155.

86. 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 // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск : ООО «Принт», 2023. - С. 177-197.

87. 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, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова** // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО «Принт», 2023. - С. 28-30.

88. 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, О. Н. Сидоренко, Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова** // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО «Принт», 2023. - С. 93-96.

89. 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, Ц. А. Панина,

Т. Ф. Степанова, **К. Б. Степанова** // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО «Принт», 2023. - С. 131-133.

90. Результаты обследования на токсокароз пациентов клиники ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора в 2022 году / О. Н. Сидоренко, Н. А. Иванова, Ц. А. Панина, С. С. Смирнова, **К. Б. Степанова** // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО «Принт», 2023. - С. 128-130.

91. Нейтрофильные гранулоциты у людей с паразитарными заболеваниями / Г. А. Кальгина, **К. Б. Степанова**, Т. Ф. Степанова, С. А. Григорьева, Л. В. Курлаева // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: Одиннадцатый сборник научных работ. - Ижевск: ООО «Принт», 2023. - С. 31-35.

92. 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**, Т. Ф. Степанова, А. Н. Озерова, Г. А. Кальгина, Л. В. Курлаева // **Инфекция и иммунитет.** - 2024. - № 1. - С. 115-124 [Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

IL – интерлейкин

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВЛКЭ – весенне-летний клещевой энцефалит

ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза

ДИ – доверительный интервал

ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз

ИЛ -4- интерлейкин 4

ИЛ-6 - интерлейкин 6

ИЛ-8 - интерлейкин 8

ИФА - иммуноферментный анализ

ИФН γ – интерферон гамма

КЭ – клещевой энцефалит

НСГН – несоответствующие санитарно-гигиеническим нормам

НЦВС – нецентрализованное водоснабжение

СПП – санитарно-паразитологические пробы

ЦВС - централизованное водоснабжение

ХО - хронический описторхоз

ХПТ – хронический приобретенный токсоплазмоз