

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, директора федерального бюджетного учреждения науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Твердохлебовой Татьяны Ивановны на диссертационную работу Степановой Ксении Борисовны на тему «Эпидемиологические и патогенетические аспекты паразитарных болезней при моно- и микст-инвазиях: описторхоз, токсокароз, токсоплазмоз, лямблиоз», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.17. Паразитология в диссертационный совет ДСУ 208.001.16.

Актуальность диссертационного исследования

Паразитарные болезни продолжают сохранять лидирующее положение в структуре инфекционной и паразитарной заболеваемости. По данным ВОЗ, в мире паразитозами поражено более 4,5 млрд человек, среди которых более 3,5 млрд инвазировано кишечными гельминтозами. Паразитарные болезни являются причиной формирования у инвазированных людей аллергии, вторичных иммунодефицитов, опухолевых процессов, отягощают течение многих сопутствующих заболеваний.

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 300 000 впервые выявленных случаев паразитарных заболеваний, что практически равно числу больных всеми инфекциями без гриппа и ОРЗ. К настоящему времени известно более 350 паразитарных патогенов возбудителей гельминтозов и протозоозов. В России циркулируют около 90 видов, 40 из которых имеют распространение на популяционном уровне.

Несмотря на значительные успехи в борьбе с паразитарными болезнями, направленные на выявление, лечение, организацию профилактических мероприятий для снижения риска заражения, проблема массовых паразитарных болезней — описторхоза, токсоплазмоза, лямблиоза — остается существенной из-за микст-патологии и роста сочетанных форм паразитарной и инфекционной патологии.

В связи с вышесказанным диссертационное исследование Степановой Ксении Борисовны, цель которого — изучение основных тенденций эпидемического процесса паразитозов на современном этапе, установление частоты микст-паразитозов, их структуры и вскрытие эпидемиологических и патогенетических особенностей паразитозов при моно- и микст-патологии для

совершенствования эпидемиологического надзора и лечебно-профилактической тактики, представляется весьма актуальным и своевременным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Для достижения цели исследования диссертантом предложены масштабные и многопрофильные решения четко определенных задач. Опираясь на результаты многолетних собственных исследований и исследований, выполненных совместно с сотрудниками ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора диссертантом сформулированы научные положения, выводы по различным вопросам изучения эпидемиологических и патогенетических аспектов паразитарных болезней при моно- и микст-инвазиях на примере описторхоза, токсокароза, токсоплазмоза и лямблиоза. Основные положения диссертации опубликованы в научных статьях и апробированы на многочисленных научно-практических конференциях.

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным количеством материала, полученного и исследованного автором разнообразными методами научного анализа эпидемиологических, клинико-лабораторных (иммунологических, серологических, биохимических, микробиологических, молекулярно-генетических) данных и статистического анализа.

Корректный подбор и анализ отечественных и зарубежных литературных источников, большой объем исследований собранного материала (более 133 000), многолетнее наблюдение (с 2010 по 2022гг.), статистическая обработка полученных результатов дают основание для заключения о научной обоснованности положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций выполненной диссертационной работы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность научных положений выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основана на тщательном и глубоком анализе отечественной и зарубежной литературы (636 источников), правильном определении цели и задач, комплексном и системном

методологическом подходе к диссертационному исследованию, верном выборе и высоком уровне методического обеспечения для проведения анализа значительного объема материалов и репрезентативной выборки исходных данных, необходимых для характеристики современной эпидемиологической ситуации по паразитарным болезням в Российской Федерации, изучения структуры, вариабельности сочетаний паразитарных болезней, оценки их эпидемиологической и клинической значимости, а также на статистической обработке полученных результатов современными методами, необходимыми для установления автором определенных закономерностей.

Диссертационное исследование, без сомнения, обладает научной новизной, которая заключается в том, что впервые на основе математического анализа многолетних данных официальной статистики с применением системы многоуровневого мониторинга дана характеристика особенностей эпидемического процесса паразитарных заболеваний в Российской Федерации. По результатам масштабных сероэпидемиологических исследований определена частота и структура сочетанных паразитарных заболеваний, их региональные особенности. Показана стадийность иммунного реагирования и разнонаправленность изменений в различные фазы течения описторхоза. Выявлены особенности иммунного ответа при сочетании хронического описторхоза и хронического приобретенного токсоплазмоза. Охарактеризован иммунный ответ при токсокарозе при моноинвазии и сочетании с хроническим приобретенным токсоплазмозом.

Представлена комплексная характеристика дисбиоза толстой кишки у пациентов с хроническим приобретенным токсоплазмозом, лямблиозом, которая проявлялась в снижении содержания нормальной микрофлоры и выявлении разнообразной условно-патогенной флоры.

Новизна полученных результатов в диссертационной работе заключается также и в том, что 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. 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.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Степановой Ксении Борисовны имеет высокую значимость и важность для науки и практики. На основе системного подхода дана современная оценка эпидемиологической ситуации паразитарных болезней в Российской Федерации, которая показала необходимость совершенствования диагностики и мер профилактики данных заболеваний. С использованием комплекса новых медицинских технологий и математического моделирования выявлены закономерности течения инвазионной болезни при моно- и микст-паразитах. Предложены дополнительные маркеры прогноза тяжести клинического течения для совершенствования диагностики и повышения эффективности терапии. 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. Данные, полученные на основании комплексной оценки клинико-лабораторных показателей, позволяют оптимизировать организационные мероприятия, диагностические и терапевтические подходы для пациентов с 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.

Результаты исследования внедрены в работу клинического отделения ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, используются в учебном процессе Тюменского государственного медицинского университета, где автор является доцентом кафедры инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии. Основные положения диссертационного исследования используются для подготовки медицинских работников Тюменской области и в целом Уральского федерального округа на циклах повышения квалификации.

Полученные автором результаты исследований использованы при разработке 18 методических документов федерального уровня и при подготовке СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Содержание диссертационной работы Степановой Ксении Борисовны, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, полностью соответствует паспорту специальности 1.5.17. «Паразитология». Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности, обозначенным пунктами 8,10,12.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации автором опубликованы 92 научные работы, отражающие основные результаты диссертационного исследования. Из них 15 статей в изданиях, входящих в международные базы данных (Scopus, Chemical Abstracts). В иных изданиях – 9 публикаций, монографий – 2; статей, входящих в сборники материалов международных научных конференций и сборники научных трудов – 66.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 339 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, а также 7-ми приложений. Список литературы включает 636 источников: 465 отечественных и 171 зарубежных. Текст иллюстрирован 36 таблицами и 28 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность и степень разработанности проблемы исследования, определены цель и задачи, научная новизна результатов исследования, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования. Автором

сформулированы положения, выносимые на защиту, показана степень достоверности и апробация результатов исследования, определен личный вклад диссертанта, соответствие диссертации паспорту научной специальности, приведен список публикаций по теме диссертации, отражено внедрение результатов исследования.

Глава 1 «Эпидемиологические и клинические проявления гельминтозов при моно- и микстпатологии» посвящена обзору литературы, в котором освещены современные данные о распространении ведущих паразитозов в Российской Федерации, сведения о сероэпидемиологических исследованиях в различных регионах России, особенностях клинического проявления сочетанной патологии гельминтозов и инфекций, описаны иммунные механизмы в развитии патологического процесса при гельминтозах, результаты биохимических исследований при описторхозе, изложены сведения о микробиоценозах в патогенезе паразитозов и молекулярно-генетических методах исследования.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» включает в себя сведения об объектах и объемах исследования, об использовании разнообразных методов исследования (копроовоскопических, серологических, биохимических, иммунологических, генетических, микробиологических, статистических). Виды и количество исследований представлены в таблице. Показано, что в соответствии с задачами исследования было проведено 133 027 исследований, в том числе 125 294 – серологических, 5430 – паразитологических, 698 – клинико-иммунологических, 310 – биохимических, 1188 – микробиологических, 107 – молекулярно-генетических.

Глава 3 «Современная эпидемиологическая ситуация по паразитарным болезням в Российской Федерации» содержит собственный анализ современных тенденций эпидемического процесса паразитозов в России, результаты сероэпидемиологических исследований распространения паразитозов и структуры микст-паразитозов в Тюменской области. Изложен анализ материалов сероэпидемиологического обследования жителей Тюменской, Курганской, Омской, Амурской областей, Ямало-Ненецкого, Ханты-Мансийского автономного округов и Хабаровского края, который выявил высокие показатели серопозитивных реакций на паразитозы и микст-паразитозы у жителей этих регионов.

Глава 4 «Иммунореактивность при описторхозе, токсоплазмозе, токсокарозе и микстпатологии» посвящена исследованиям показателей иммунитета в острой и хронической фазах описторхоза; оценке

иммунологической реактивности после антигельминтной терапии; исследованию иммунологической реактивности больных хроническим приобретенным токсоплазмозом, изучению иммунного статуса с микст-патологией (описторхоз + токсоплазмоз), иммунного статуса у больных токсокарозом. На основании исследований автором обосновано, что иммунные механизмы в ответной реакции на инвазию в острой фазе описторхоза характеризуются включением факторов врожденного иммунитета, активацией клеточного иммунитета, усилением гуморального звена; в хронической фазе описторхоза – активацией неспецифической резистентности, снижением возможностей адаптивного иммунитета реагирования. Дисбаланс иммунной системы сохраняется в ранние сроки после антигельминтного лечения.

Глава 5 «Результаты биохимических исследований при описторхозе, токсоплазмозе, лямблиозе» включает в себя описание и детальный анализ показателей функциональных проб печени при хроническом описторхозе до и после антигельминтной терапии, биохимического состава желчи больных описторхозом, биохимических показателей крови при сочетании хронического приобретенного токсоплазмоза и лямблиоза, корреляционных связей показателей иммунореактивности и функциональных проб печени. В результате комплексного лабораторного обследования метаболических процессов автором выявлены и обоснованы полиморфные изменения функции печени в острой и хронической фазе описторхоза, свидетельствующие о нарушении желчеотделения и синдроме цитолиза. Показано, что резидуальный период характеризуется этапностью восстановления функциональных проб печени. Продемонстрирована взаимосвязь иммунорегуляторных связей и метаболических процессов с показателями иммунореактивности и функциональных проб печени.

Глава 6 «Характеристика микробиоценоза толстого отдела кишечника при некоторых паразитозах» содержит характеристики биоценозов при описторхозе, токсоплазмозе, лямблиозе; молекулярно-генетические характеристики штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* – сочленов микропаразитоценоза при описторхозной инвазии. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении у больных паразитозами микробиоценоза кишечника I, II, III степеней, снижении содержания нормальной микрофлоры, выделении патогенной микрофлоры. Установлено и подтверждено результатами молекулярно-генетических исследований наличие штаммов *E. coli* – носителей факторов

патогенности и вирулентности, штаммов *K. pneumoniae*, обладающих широким спектром антибактериальной резистентности, что расценивается как фактор тяжелого течения описторхозной инвазии и риска его прогрессирования.

Глава 7 «Иммунореактивность и функциональное состояние гепатобилиарной системы при описторхозе и генетические полиморфизмы» посвящена изучению показателей функциональных проб печени при хроническом описторхозе с генетической предрасположенностью к сахарному диабету II типа, к нарушению липидного и углеводного обмена. В выводах по данной главе автор сообщает о выявлении разнонаправленных отклонений, которые интерпретирует как неблагоприятное влияние описторхозной инвазии на функции гепатобилиарной и иммунной систем (наличие мутаций в генах KCNJ11, PPAR α и TCF7L2, HNF1 α и SLC30A8, APOE, APOB) и как «протективный» эффект на течение патогенетического процесса при инвазии (наличие мутаций в генах IGF2BP2, LPL, сериновой протеазы и параоксоназы).

В заключении с учетом данных литературы и собственных исследований представлен подробный анализ результатов диссертационного исследования и подводятся его основные итоги.

По результатам работы сформулированы **выводы**, которые отражают основные положения работы, отвечают цели и поставленным задачам. Содержание **практических рекомендаций** также вытекает из поставленных задач.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в совершенствовании эпидемиологического надзора за паразитозами с помощью молекулярно-биологических методов и методов пространственно-временного прогнозирования, изучение структуры и особенностей течения сочетанных форм паразитозов и патогенеза.

Приложения содержат сведения о динамике заболеваемости и пораженности населения Российской Федерации паразитозами за многолетний период, обеспеченности населения России серологическими исследованиями, а также результаты исследования объектов окружающей среды по паразитологическим показателям.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации Степановой Ксении Борисовны полностью отражает основные результаты и содержание диссертации, соответствует основным ее положениям и выводам. Диссертация и автореферат оформлены согласно требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа построена логично, написана грамотным научным и литературным языком, иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков, которые достоверно представляют полученные результаты. Структура диссертации стандартная. Имеющиеся некоторые стилистические неточности и опечатки технического и редакционного порядка не умаляют научной значимости диссертационного исследования.

К числу достоинств работы следует отнести логически построенный обзор литературы, демонстрирующий глубокий анализ трудов отечественных и зарубежных ученых, огромный объем проведенных исследований, широкий диапазон объектов изучения и методов исследования, а также внедрение полученных результатов (нормативные и методические документы федерального уровня, базы данных).

Основные результаты проведенной работы изложены в 92 публикациях, достаточно полно представлены в автореферате, многократно докладывались и обсуждались на научных форумах различного уровня.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Вместе с тем, в рамках дискуссии, хотелось бы получить ответы на ряд вопросов:

1. В своей работе Вы приводите сведения, отражающие объемы санитарно-паразитологических исследований объектов окружающей среды, которые ежегодно возрастают, при этом доля положительных находок снижается. Возможно ли в данном случае говорить об их взаимосвязи со снижением общей заболеваемости паразитозами?

2. Какие материалы были использованы Вами для анализа и оценки активности эпидемического процесса при паразитозах и какие мероприятия разработаны в целях совершенствования эпидемиологического надзора?

Вопросы не носят принципиального характера, не снижают научной и практической ценности выполненных исследований и не вызывают сомнений в достоверности и значимости основных положений и выводов диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Степановой Ксении Борисовны на тему: «Эпидемиологические и патогенетические аспекты паразитарных болезней при моно- и микст-инвазиях: описторхоз, токсокароз, токсоплазмоз, лямблиоз» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в изучении эпидемиологии и патогенеза паразитарных болезней для дальнейшего развития паразитологии и прикладной медицины, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022г. № 0692/р, (с изменениями, утвержденными: приказом от 29.08.2023г. №1179/р, приказом от 24.05.2024г. №0787/р), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор - Степанова Ксения Борисовна - заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 1.5.17. Паразитология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, директор
федерального бюджетного учреждения науки
«Ростовский научно-исследовательский
институт микробиологии и паразитологии»
Федеральной службы по надзору

в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека
(ФБУН РостовНИИ микробиологии и
паразитологии Роспотребнадзора)
Газетный пер., д.119/262/157, Ростов-на-Дону, 344003
Тел./факс 8(863) 234-91-83
E-mail: rostovniimp@rniimp.ru

Твердохлебова Татьяна Ивановна

Подпись официального оппонента Твердохлебовой Т.И. заверяю
Ученый секретарь ФБУН РостовНИИ микробиологии и
паразитологии Роспотребнадзора
«16» _____ 2025г.

Н.В. Алексанина

Федеральное бюджетное учреждение науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 344003, г. Ростов-на-Дону, пер. Газетный, д.119/262/157. Телефон +7 863 234 91-83.
E-mail: rostovniimp@rniimp.ru

