

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора биологических наук, заведующего кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кемеровский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Бибик Оксаны 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 избранной темы**

Паразитарные болезни остаются актуальной проблемой для здравоохранения Российской Федерации. Повсеместное распространение паразитов формирует условия для сочетания инвазий, вызванных представителями из разных систематических групп. Это создает трудности диагностики, отражается на течении заболеваний, усложняет выбор тактики лечения. Проблема микст-паразитозов в эпидемиологическом и патогенетическом аспектах является, несомненно, актуальной исследовательской задачей и представляет научно-практический интерес для современной медицины, решению которой посвящены результаты диссертационной работы Степановой Ксении Борисовны.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором для достижения поставленной цели исследования и решения задач проведен анализ многолетних данных официальной статистики (2010-2022 гг.) заболеваемости населения паразитарными болезнями, исследования

объектов внешней среды на паразитарные патогены. При оценке эпидемического процесса учитывались гендерные, возрастные характеристики, охват населения паразитологическим обследованием.

Высокие показатели заболеваемости, распространенности во всех регионах Российской Федерации, возможные сочетания различных паразитарных заболеваний делают актуальным выявление частоты, структуры микст-форм, особенностей формирования патологического процесса для совершенствования эпидемиологического надзора, диагностики, лечебной тактики.

Проведенный анализ литературных источников отечественных и зарубежных авторов показал, что исследование сочетанных форм паразитозов носят фрагментарный характер и посвящены, главным образом, описанию клинических особенностей инфекций на фоне гельминтозов.

Углубленных исследований иммунологических, биохимических, микробиологических, молекулярно-генетических в их взаимосвязи в доступной литературе нет. В литературе последних лет встречаются единичные работы, в которых освещаются результаты серологических исследований на гельминтозы.

Сформулированные диссертантом цель и задачи исследования являются обоснованными. Научные положения, выводы, рекомендации логично вытекают из анализа результатов проведенных диссертантом исследований и соответствуют поставленной цели.

### **Достоверность и новизна исследований, полученных результатов**

Результаты проведенных исследований, выводы, рекомендации, несомненно, достоверны. Автор использовал для анализа большой фактический материал, собранный в условиях клиники и при экспедиционных выездах, современные методы исследования и статистической обработки.

Несомненной новизной являются масштабные эпидемиологические исследования, которые позволили вскрыть особенности эпидемиологического

процесса паразитарных заболеваний в Российской Федерации, определили частоту, структуру, региональные особенности сочетанных форм паразитозов.

Системные исследования патологического процесса при моно- и микстпатологии с применением комплекса иммунологических методов, биохимических показателей, микробиологических и молекулярно-генетических механизмов позволили вскрыть особенности реагирования макроорганизма на паразита, оценить динамику восстановления метаболических и иммунных нарушений после антигельминтного лечения.

Исследования при описторхозе, хроническом приобретенном токсоплазмозе, лямблиозе, токсокарозе и их сочетании иммунных показателей и микробиоценоза выявили единообразные изменения иммунного ответа во всех звеньях иммунореактивности, в микробиоценозе – снижение нормальной микрофлоры кишечника (лактобактерий, бифидумбактерий и другие) и заселение условно-патогенной микрофлорой рода *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, золотистый стафилококк, грибы рода *Candida*. Полногеномные исследования *E. coli* от пациентов с хроническим описторхозом выявили гены вирулентности и патогенности, а у *Klebsiella pneumoniae* – резистентность к большому количеству современных антибактериальных средств.

Приоритетными являются исследования с применением пиросеквенирования метаболических и иммунных реакций в зависимости от наличия полиморфизмов, ассоциированных с сахарным диабетом II типа и липидного обмена.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационное исследование Степановой Ксении Борисовны вносит новые знания в характеристику современной эпидемиологической ситуации по паразитарным болезням в Российской Федерации, выявило проблемы, связанные с организацией и качеством диагностики, охватом обследования населения, которые требуют решения.

Широкая распространенность многообразия сочетаний в различных регионах диктует необходимость комплексного обследования на паразитозы.

Систематизированные базы данных «Биогельминтозы в Российской Федерации», содержащие сведения о заболеваемости, распространения паразитарных патогенов во внешней среде, могут применяться при формировании программ профилактики паразитарных заболеваний. Электронные базы данных имеют официальную регистрацию в Роспатенте.

Несомненное научное и практическое значение имеют результаты исследований патогенеза инвазионной болезни, участие иммунных, биохимических, микробиологических, молекулярно-генетических исследований, которые требуют комплексного подхода при обследовании для оценки тяжести болезни и комплексного подхода в лечении до назначения антигельминтных препаратов, во время и после окончания антигельминтного лечения.

Полученные результаты диссертационной работы Степановой К.Б. имеют научное и практическое значение. Результаты исследований использованы при подготовке нормативно-методических документов федерального уровня.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

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

#### **Полнота освещения результатов в печати.**

#### **Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

Основные положения диссертации достаточно полно освещены в печати. По теме диссертации опубликовано 92 научные работы, отражающие основные результаты исследований, из которых 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.

### **Характеристика структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 339 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводы и практические рекомендации, приложения, 36 таблиц и 28 рисунков. Библиографический список включает 465 отечественных источников и 171 зарубежных источников. Четко и ёмко обоснованы актуальность, сформированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Обзор литературы освещает современное состояние изучаемой проблемы, последовательно структурирован.

Результаты работы обоснованы, описаны и проанализированы детально, аргументировано и логично.

Раздел собственных исследований, освещен в 7 главах, отражает объемный материал. В ходе эпидемиологических исследований охарактеризованы тенденции эпидемиологической ситуации – тренд снижения паразитарной заболеваемости, высокая до 90% доля детей в структуре заболеваемости, отсутствие разницы между жителями города и сельской местности, выраженная дисперсия регионов, нозоформ, обсемененность объектов внешней среды возбудителями гельминтозов и протозоозов.

Широкое распространение паразитарных заболеваний, количество нозологий, которых по данным официальной статистики регистрировалось до 40 ежегодно, совпадение нозоареалов способствует формированию микст-форм.

Феномен сочетанности автор диссертации убедительно продемонстрировал, проведя анализ результатов сероэпидемиологического

исследования на примере 7 территорий (Тюменская область, Ямало-Ненецкий автономный округ, Ханты-Мансийский автономный округ, Курганская, Омской, Амурской области) и комплексного углубленного обследования пациентов клиники. Как среди взрослого контингента, так и среди детей регистрировались до 30-40 % случаев сочетаний описторхоза, токсоплазмоза, токсокароза, лямблиоза, аскаридоза, эхинококкоза и эндемичных для Уральского и Дальневосточного регионов инфекций, передаваемых клещами. Важно отметить, что выявлялось многообразие сочетаний 2-х, 3-х, 4-х и выше сочетаний паразитозов.

В главах, посвященных изучению иммунных, биохимических, микробиологических, генетических механизмов в развитии инвазионной болезни представлены результаты исследований состояния факторов неспецифической резистентности, клеточного, гуморального иммунитета, реакции интерлейкинов при хроническом описторхозе, хроническом приобретенном токсоплазмозе, токсокарозе.

Впервые исследованы минорные субпопуляции лимфоцитов: двойные негативные (DN) Т-клетки и НКТ-клеток. Достоверное снижение (DN) Т-клеток и НКТ-клеток у больных острым и хроническим описторхозом в сравнении с группой контроля может свидетельствовать о риске развития опухолевого процесса, снижение противовирусной и противобактериальной защиты.

Представленные данные о состоянии функциональных проб печени свидетельствуют о развитии синдрома цитолиза и нарушении желчевыводящих функций печени, выявлена этапность восстановления функции печени после эффективной антигельминтной терапии: сначала проявления цитолиза, затем холестаза.

Полученные данные изучения микрофлоры толстого отдела кишечника при хроническом описторхозе, хроническом приобретенном токсоплазмозе, лямблиозе свидетельствуют о снижении содержания нормальной микрофлоры (лактобактерии, бифидобактерии и др.) и заселении

условнопатогенными бактериями рода *Klebsiella*, лактозонегативными и гемолитическими штаммами кишечной палочки, грибами р. *Candida*. Важно отметить факт наличия у больных хроническим описторхозом штаммов *Escherichia coli*, носителей факторов патогенности и вирулентности, что, несомненно, может влиять на тяжесть патологического процесса. Наличие штаммов *K. pneumoniae*, обладающих широким спектром резистентности к антибактериальным препаратам, может свидетельствовать о «вкладе» описторхозной инвазии в проблему антибиотикорезистентности в клинической практике.

На примере предрасположенности к нарушениям углеводного и липидного обмена исследованы биохимические пробы печени и иммунореактивность у больных с хроническим описторхозом.

Выявленные отклонения показателей можно расценивать как неблагоприятное влияние на функции гепатобилиарной и иммунной систем при наличии мутации в генах *KCNJ11*, *PRART* и *JC F2BP2*, *HHEX* и *SLC30A8*, *APOE*, *APOB*. Тогда как при наличии мутаций в генах *LPL*, сериновой протеазы и параоксоназы показатели проб не отличались от здоровых, что возможно оценить как «протективный эффект». Результаты эпидемических исследований и многогранное изучение патологического процесса позволяет рекомендовать при оценке эпидемической ситуации применять многофакторный анализ, при обследовании пациентов проводить обследование на ряд паразитов с учетом эпидемиологического анализа, клинических проявлений, комплексное клиническое обследование – с целью уточнения тяжести болезни и назначения адекватного патогенетического и антигельминтного лечения.

В заключении изложены основные итоги диссертационной работы.

Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации основаны на результатах диссертационного исследования.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат соответствует основным положениям, выводам диссертации и является кратким её изложением.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Результаты исследования структурированы, изложены четко, логично, последовательно. Принципиальных замечаний нет. Диссертация легко читается, хорошо воспринимается, материал наглядно информирован.

В процессе рецензирования диссертации к диссертанту возникли вопросы, на которые хотелось бы получить уточнения:

1. Как вы объясняете резкое снижение показателя суммарной паразитарной заболеваемости в России за 2020 год при сравнении с 2019 годом (рис. 1)?

2. Эндемичный гельминтоз описторхоз часто регистрируется в сочетании с разными гельминтозами и протозоозами (табл. 2, 3). Как сочетанный паразитоз влияет на антигельминтную терапию описторхоза бильтрицидом?

### **Заключение**

Диссертационная работа Степановой Ксении Борисовны на тему «Эпидемиологические и патогенетические аспекты паразитарных болезней при моно- и микст-инвазиях: описторхоз, токсокароз, токсоплазмоз, лямблиоз», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.17. Паразитология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения по эпидемиологии и патогенезу микст паразитозов, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии научного направления «Паразитология», 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 № 0692/р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/р от 29.08.2023г., приказом № 0787/р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Степанова Ксения Борисовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 1.5.17. Паразитология.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук 1.5.17. Паразитология, доцент, заведующий кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Бибик Оксана Ивановна

Подпись д.б.н., заведующего кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии Бибики Оксаны Ивановны заверяю:

И.о. ректора

ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России

В.В. Большаков

« 29 » мая

2024



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России).

Адрес: 650056, Сибирский Федеральный округ, Кемеровская область-Кузбасс, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Телефон: +7 9516001961

E-mail: ok.bibik@yandex.ru