

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Попова Александра Федоровича, руководителя образовательной программы «Инфекционные болезни» департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» на диссертацию Степановой Ксении Борисовны «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

Актуальность избранной темы

Паразитарные болезни являются актуальной проблемой в мире. По экспертным данным ВОЗ на земном шаре насчитывается более 4,5 млрд. инвазированных. Паразитарные болезни – причина аллергических проявлений, нарушений детского здоровья. Паразиты влияют на формирование вторичных иммунодефицитных состояний, опухолевого процесса. Мировыми экспертами в 2019 году определено количество потерянных лет здоровой жизни (индекс DAILY) для трематодозов – 10721729, эхинококкозов -427753, аскаридозе -830774.

В Российской Федерации ежегодно регистрируются до 300 тысяч впервые выявленных случаев заболеваний от 28 до 40 нозологических форм во всех регионах. Отмечается совпадение нозоареалов, что определяет формирование сочетанных форм. Сочетание нескольких нозологий затрудняет диагностику, выбор лечебной тактики.

В связи с этим диссертационная работа Степановой Ксении Борисовны, посвященная исследованию эпидемиологических и патогенетических

аспектов паразитарных болезней при моно- и микст-инвазиях (описторхоз, токсокароз, токсоплазмоз, лямблиоз) является, несомненно, актуальной.

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

Высокая заболеваемость паразитарными болезнями, их широкая распространенность, частые сочетания различных заболеваний диктует необходимость изучения эпидемиологии и патогенеза.

Клинические исследования прошлых лет были посвящены изучению особенностей клинических проявлений различных инфекционных заболеваний на фоне описторхозной инвазии. Системных углубленных исследований патогенеза микст-паразитозов в доступной литературе нет.

Таким образом, сформулированная цель и поставленные диссертантом задачи являются обоснованными. Решение их проходит через всю диссертацию, а выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели исследования.

Достоверность и новизна исследований, полученных результатов

Достоверность исследований не вызывает сомнения.

Научные положения и выводы работы основаны на значительном фактическом материале, полученном с помощью комплекса современных методов исследования (паразитологических, иммунологических, биохимических, микробиологических, генетических). Статистическая обработка проведена современными методами математического анализа с использованием лицензионного программного обеспечения SPSS, предназначенного для научных исследований и эпидемиологического анализа.

Проведенный математический анализ данных официальной статистики с применением системы многоуровневого мониторинга позволил

охарактеризовать особенности эпидемиологического процесса паразитарных заболеваний в Российской Федерации.

Анализ результатов масштабных серологических и эпидемиологических исследований позволил определить частоту и структуру сочетанных паразитарных болезней, региональные особенности.

Системные исследования всех звеньев иммунологической реактивности, продемонстрировали стадийность иммунного реагирования и разнонаправленность изменений при описторхозе в различные фазы инвазионной болезни, при хронической приобретенной токсоплазмозе, сочетании хронического описторхоза и токсоплазмоза.

Взаимосвязь биохимических и иммунных механизмов в патогенезе описторхоза, выявленные особенности функционирования позволили выделить интегральные показатели, которые свидетельствуют о нарушениях, требующих коррекции.

Исследования микробиоценоза кишечника у больных описторхозом, токсоплазмозом, лямблиозом выявили снижение нормальной микрофлоры и заселение условно-патогенной микрофлорой рода *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, золотистым стафилококком, грибами рода *Candida*. Современные молекулярно-генетические исследования позволили выявить гены вирулентности и патогенности *E. coli* у больных хроническим описторхозом, что влияет на тяжесть инвазии.

Новизной являются результаты обследования больных с хроническим описторхозом с применением метода пиросеквенирования. Это позволило выявить особенности реагирования биохимических проб и иммунологических показателей при наличии полиморфизмов, ассоциированных с развитием сахарного диабета II типа и нарушением липидного обмена.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Системные исследования эпидемиологической ситуации по паразитарным болезням в Российской Федерации выявили проблемы, связанные с организацией и качеством диагностики, охватом обследования населения на региональном уровне.

Серологические и эпидемиологические исследования в различных регионах выявили широкую распространенность паразитарных болезней, многообразие их сочетаний, региональные особенности, что доказывает целесообразность комплексной диагностики паразитарных болезней.

База данных «Биогельминтозы в Российской Федерации», содержащие сведения о заболеваемости, состоянии окружающей среды, диагностике, охвата населения могут быть использованы регионами при формировании программ профилактики.

Выявлены закономерности течения инвазионной болезни при моно- и микст-паразитах. Показана необходимость комплексного обследования пациентов паразитарными болезнями с использованием биохимических, иммунологических, микробиологических, молекулярно-генетических методов с целью определения тяжести болезни, риска развития осложнений. Это позволяет оптимизировать организационные мероприятия, диагностический и терапевтический подходы для больных с паразитарными заболеваниями.

Соответствие диссертации паспорту специальности

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

По теме диссертации опубликовано 92 научные работы, отражающие основные результаты исследований, из которых 19 - входящих в международные базы данных (Scopus) - 19, иных публикаций - 4, 1 монография, 68 материалов конференций и сборников научных работ.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена литературным языком, наглядно иллюстрирована. Работа представлена на 339 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы и методов исследования, 7 глав с результатами собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 28 рисунками. Список литературы включает 465 отечественных источников и 171 зарубежных источников.

Во введении автор обосновывает актуальность работы. Цель и задачи исследования соответствуют названию диссертации. Новизна и практическая значимость изложена четко и понятно. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Анализ литературы дает полное представление о состоянии проблемы.

В главе «Материалы и методы исследования» обозначена методология решения задач. Изложены паразитологические, биохимические, микробиологические, молекулярно-генетические методы и статистические методы исследования. В соответствии с задачами проведено 121440 серологических исследований в клинике института, 3854 человек – практически здоровых жителей в Тюменской области, Ямало-Ненецком автономном округе, Ханты-Мансийском автономном округе, Курганской, Омской, Амурской областях. Выполнено 5430 паразитологических, 698 клинико-иммунологических исследований по 35 показателям, 310 биохимических, 1188 микробиологических, молекулярно-генетических исследований 13 культур *E. coli* и 17 *K. pneumoniae* от больных описторхозом, генетических полиморфизмов предрасположенности к сахарному диабету II типа и нарушениям липидного обмена у 94 больных.

В 3 главе «Современная эпидемиологическая ситуация по паразитарным болезням в Российской Федерации» представлен анализ современных

тенденций эпидемиологического процесса паразитозов в России по данным официальной статистики за 2010-2022 годы.

Несмотря на тенденцию снижения суммарной паразитарной заболеваемости, ситуация сохраняется напряженной. Многообразие нозологий, совпадение нозоареалов несомненно способствуют формированию сочетанных форм. Результаты исследований объектов окружающей среды свидетельствуют о высоком потенциальном риске заражения населения.

Серологические и эпидемиологические исследования в различных регионах свидетельствует о сочетании паразитарных болезней в 30 % обследований. Так, выявлено сочетание с описторхозом в регионах Обь-Иртышского очага, с клонорхозом - на территориях Дальнего Востока.

В 4 главе «Иммунореактивность при описторхозе, токсоплазмозе, токсокарозе и микст-патологии» изложены результаты исследования иммунного статуса в различные фазы инвазионной болезни при описторхозе.

Автор исследовал в динамике до и после антигельминтного лечения показатели всех звеньев иммунореактивности. Исследование показало поэтапное включение всех звеньев иммунной системы, интерлейкинов, DNT-лимфоцитов и НКТ-клеток. Изложены результаты при хроническом приобретенном токсоплазмозе, токсокарозе и их сочетаний, которые демонстрируют реакцию показателей неспецифической резистентности, гуморального иммунитета.

В 5 главе «Результаты биохимических исследований» описаны изменения функций печени, в острую и хроническую фазы описторхоза, свидетельствующие о нарушении желчеотделения и синдроме цитолиза, этапности восстановления функциональных проб печени после антигельминтного лечения.

В 6 главе «Характеристика микробиоценоза толстого отдела кишечника» представлены результаты исследований микрофлоры кишечника

при описторхозе, токсоплазмозе и лямблиозе. Выявлены однотипные нарушения: снижение нормальной микрофлоры (лактобактерий, бифидобактерий, нормальных эшерихий и энтерококков), выделение лактозонегативных и гемолитических штаммов кишечной палочки, бактерий рода *Klebsiella*, стафилококка.

Полногеномное секвенирование выявило наличие штаммов *E. coli* – носителей факторов патогенности и вирулентности в 39,3% случаев, штаммов *Klebsiella pneumoniae*, обладающих широким спектром антибактериальной резистентности.

В 7 главе «Иммунореактивность и функциональное состояние гепатобилиарной системы при описторхозе и генетические полиморфизмы» изложены результаты исследования функций печени и иммунореактивность у больных хроническим описторхозом в зависимости от генетической предрасположенности к нарушениям липидного и углеводного обменов.

Исследовано возможное влияние полиморфных локусов генов, которые принимают участие во всех этапах и механизмах углеводного обмена и генов аполипопротеинов, обеспечивающих склонность к наследственным формам нарушений липидного обмена.

Проведенные исследования у больных с хроническим описторхозом, имеющих мутантные аллели полиморфизмов, ассоциированных с развитием сахарного диабета II типа и нарушений липидного обмена, выявили разнонаправленные отклонения, которые можно интерпретировать как неблагоприятное влияние на функции гепатобилиарной и иммунной системы и как некий «протективный» эффект на течение патологического процесса. Несомненно, эти исследования следует продолжать.

В заключении обоснованы основные положения диссертации. Суждения автора логичны, последовательны и аргументированы.

Выводы и практические рекомендации логичны, следуют из содержания диссертационной работы.

Автореферат написан в соответствии с действующими требованиями, полностью отражает её содержание, основные положения и выводы. Замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Принципиальных замечаний нет. В тексте имеются отдельные опечатки технического порядка, которые не влияют на научную значимость выполненной диссертационной работы.

Прошу диссертанта ответить на следующие вопросы, возникшие в процессе рецензирования:

1. При проведении исследований на территории Российской Федерации, Вами установлены различные сочетания паразитарных болезней, от 2-х до 4-х нозологий. Чем можно объяснить такое их многообразие? Это региональные особенности? Почему они возникают?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств диссертационной работы.

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 по специальности 1.5.17. Паразитология является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические рекомендации по проблеме сочетанных паразитарных болезней, эпидемиологических и патогенетических аспектов, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в решении проблемы «Паразитология».

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости диссертационное исследование Степановой К.Б.

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 медицинских наук, профессор,
руководитель образовательной программы «Инфекционные болезни»,
профессор департамента ординатуры и
дополнительного образования Школы медицины
и наук о жизни ФГАОУ ВО

«Дальневосточный Федеральный университет»  А.Ф. Попов

Подпись д.м.н., профессора  А.Ф. заверяю:

Директор департамента кадрового администрирования

ФГАОУ ВО ДВФУ

«26» мая 2025 г.



Л.В. Наумова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГАОУ ВО ДВФУ).

690922, Россия, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс,
10. Телефон: 8-914-704-56-20; адрес электронной почты: doctor.popov@mail.ru