

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Федерального бюджетного учреждения науки
«Хабаровский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека

доктор медицинских наук,
Ольга Евгеньевна Троценко

22 мая 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о научно-практической значимости диссертационной работы Степановой Ксении Борисовны на тему «Эпидемиологические и патогенетические аспекты паразитарных болезней при моно- и микст-инвазиях: описторхоз, токсокароз, токсоплазмоз, лямблиоз», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.17. Паразитология.

Актуальность темы выполненной работы

Паразитарные болезни, вызванные простейшими и гельминтами, обуславливают высокую заболеваемость и смертность во всем мире. По данным ВОЗ, на земном шаре насчитывается более 4,5 млрд больных паразитозами, занимающими второе ранговое место после острых кишечных инфекций. В структуре инфекционной заболеваемости населения Российской Федерации на гельминтозы и протозоозы приходится более 8% случаев заболеваний из общего числа инфекционных болезней. Ежегодно регистрируется более 300 тысяч впервые выявленных случаев паразитарных заболеваний.

Гельминты могут способствовать формированию опухолевого процесса. Выделено 10 возбудителей паразитозов «пищевого происхождения», большая часть из которых регистрируется в России.

Паразитарные заболевания характеризуются повсеместным распространением и сходством нозоареалов паразитозов, что определяет формирование микст-патологии. Рост сочетанных форм паразитарной и инфекционной патологии – одна из основных клинико-эпидемиологических тенденций современного этапа развития инфектологии.

В официальной статистике нет обязательной государственной регистрации сочетанных болезней. В настоящее время исследования микст-патологий как паразитарных, так и инвазионно-инфекционных исследуются фрагментарно. «Наслоение» патологических процессов, развивающихся при сочетании нескольких возбудителей, отражается на течении заболевания, затрудняет этиологическую диагностику и выбор оптимальных методов лечения. В ряде случаев формируется более тяжелая патология.

Таким образом, диссертационная работа Степановой Ксении Борисовны, посвященная изучению эпидемиологических и патогенетических аспектов паразитарных болезней при моно- и микст-инвазиях (описторхоз, токсокароз, токсоплазмоз, лямблиоз), является актуальной, перспективной, соответствует научным направлениям паразитологии и представляет значительный научный теоретический и практический интерес.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Ксении Борисовны Степановой выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в рамках:

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

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

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

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

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

Исследования проведены на оборудовании, имеющем сертификаты качества, свидетельства и аттестаты о метрологической поверке.

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационное исследование несомненно обладает научной новизной в вопросах проведения математического анализа многолетних данных многоуровневого мониторинга, позволившего охарактеризовать особенности эпидемического процесса паразитарных заболеваний в Российской Федерации.

Впервые показана стадийность иммунного реагирования и разнонаправленность изменений при описторхозе в различные фазы инвазионной болезни. Результаты масштабных сероэпидемиологических исследований выявили частоту и структуру сочетанных паразитарных заболеваний, их региональные особенности.

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

Выявлены особенности ответной иммунной реакции у больных с хроническим описторхозом: повышение активности показателя неспецифической реактивности – повышение кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов – миелопероксидазы, концентрации IL-8, снижение показателей адаптивного иммунитета - снижение количества CD8, концентрации иммуноглобулина А, уровня ИФН- α и IL-4. Установлено снижение количества двойных негативных (DN) Т-лимфоцитов при остром описторхозе. Сниженный показатель при хроническом описторхозе указывает на риск аутоиммунных процессов, сниженное количество НКТ-клеток при хроническом описторхозе – на риск повышения восприимчивости к инфекциям и обострениям хронических инфекций.

Впервые при сочетании хронического описторхоза и хронического приобретенного токсоплазмоза определены: моноцитопения, лимфоцитоз, повышение количества лейкоцитов, Т-лейкоцитов и фракций Т-активной фракции, Т-хелперов, нулевых клеток, снижение Т-цитотоксических, активное функционирование гуморального звена иммунитета, высокий уровень IL8. Охарактеризован иммунный ответ при токсокарозе при моноинвазии и сочетании с хроническим приобретенным токсоплазмозом.

На различных этапах патологического процесса описторхозной инвазии и изменений иммунологической реактивности при моно- и микст-патологии

впервые проведена оценка системы взаимосвязанных биохимических показателей функции печени до и после антигельминтной терапии.

Определены особенности функционирования иммунорегуляторных связей и метаболических процессов, установлены показатели, свидетельствующие о нарушениях, требующих коррекции.

Представлена комплексная характеристика нарушений микробиоценоза толстой кишки у пациентов с хроническим приобретенным токсоплазмозом, лямблиозом, проявляющихся снижением содержания нормобиоты (лактобактерий, бифидобактерий, эшерихий и энтерококков) и выявлением бактерий родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, золотистого стафилококка и грибов рода *Candida*.

Молекулярно-генетические и протеомные исследования позволили выявить патогенные характеристики штаммов *E. coli* у пациентов 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.

Установлено, что наличие мутаций в определенных генах сочетается с повышением 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 выявлялись показатели активности АЛТ как у здоровых, редкого аллеля PCSK9 rs11206510 – показатели ЩФ были как в контроле.

Научная новизна диссертационной работы Степановой Ксении Борисовны подтверждается участием в создании 18 методических документов федерального уровня (СанПиН, методические указания, методические рекомендации) по

организации лечебно-профилактической работы, эпидемиологическому надзору и профилактике широкого спектра паразитарных заболеваний. Результаты исследований Степановой К. Б. использованы при составлении Санитарных правил и норм СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных заболеваний. Глава XLIII. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации»; методических пособий для врачей, студентов и ординаторов, фельдшеров. Получены свидетельства о государственной регистрации 4 баз данных «Биогельминтозы на территории Российской Федерации» за 2019 год (№2021621660, 04.08.2021 г.), за 2020-2021 гг. (№2022621911, 02.08.2022 г.), за 2022 год (№2023623306, 03.10.2023 г.), за 2023 год (№2024623795, 28.08.2024 г.).

Таким образом, основные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, являются научно обоснованными и достоверными.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Оценка эпидемиологической ситуации паразитарных болезней в Российской Федерации выявила необходимость совершенствования диагностики и мер профилактики данных заболеваний. Применение комплекса новых медицинских технологий, математического моделирования и установленные маркеры прогноза тяжести клинического течения вскрыли закономерности течения инвазионной болезни при моно- и микст-паразитозах, позволили выявить проблемы, связанные с организацией и качеством диагностики, охватом обследования населения комплексной диагностикой на паразитозы с учетом региональных особенностей.

Комплекс сведений о заболеваемости, состоянии окружающей среды, диагностике, охвате населения паразитологическими обследованиями оформлен в электронных базах данных «Биогельминтозы в Российской Федерации», которые могут быть использованы регионами для формирования программ профилактики и принятия управленческих решений. Показана необходимость

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

Совокупная оценка клинико-лабораторных показателей позволила оптимизировать организационные мероприятия, диагностические и терапевтические подходы к пациентам с паразитарными болезнями.

Многофакторная оценка патологического процесса во взаимосвязи биохимических, иммунологических показателей и генетических полиморфизмов позволили определить реакцию организма на паразитарную нагрузку, прогноз клинического течения и оценить эффект лечебных мероприятий.

Личный вклад автора

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

Автором проведен анализ научной отечественной и зарубежной литературы, лично или при его участии выполнены эпидемиологические, клинические, биохимические, иммунологические, микробиологические, молекулярно-генетические исследования, статистический анализ полученных результатов. 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» Роспотребнадзора (ФБУН ГНИПМБ), г. Оболensk.

Рекомендации по использованию результатов работы

Работа имеет несомненную практическую значимость. С целью совершенствования эпидемиологического надзора за паразитарными болезнями рекомендовано ведение эпидемиологического мониторинга с использованием многофакторного анализа: показателей заболеваемости в возрастных группах и по месту проживания, уровня пораженности, серопревалентности, результатов санитарно-паразитологических исследований объектов окружающей среды и молекулярно-биологических исследований биоматериала.

Выявленные нарушения функций гепатобилиарной системы диктуют необходимость включать в комплекс лабораторного обследования больных паразитарными болезнями исследования функциональных проб печени и в комплекс патогенетического лечения препаратов, нормализующих функции печени.

Включение в систему обследований микробиоты кишечника имеет практическое значение для полноценного комплексного патогенетического лечения с применением пробиотиков.

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, пиросеквенирования с использованием генетических полиморфизмов, определяющих наследственную предрасположенность метаболических

нарушений (предрасположенность к сахарному диабету 2 типа, липидного обмена).

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

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

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

Исследования по совершенствованию эпидемиологического надзора с проведением мониторинга паразитарных болезней (структуры и особенностей течения сочетанных форм паразитозов) будут продолжены с применением молекулярно-биологических методов и методов пространственно-временного прогнозирования.

Углубленное изучение клинико-иммунологических особенностей и патогенетических механизмов будет способствовать пониманию формирования сочетанных форм паразитарных болезней различной этиологии.

Изучение взаимосвязи генетических характеристик микробиоты кишечника с тяжестью инвазионного процесса при паразитозах позволит корректировать терапевтические схемы лечения и определять группы риска при сочетании паразитозов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 92 научные работы, отражающие основные результаты диссертации. Их них 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.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа изложена на 339 страницах, написана по традиционному плану, состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Библиографический указатель включает 636 источников: 465 отечественных и 171 зарубежных. Текст диссертации иллюстрирован 36 таблицами и 28 рисунками.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации и отражает основные результаты диссертационного исследования.

Диссертация выполнена по специальности 1.5.17. Паразитология, написана грамотным научным языком и представляется завершенным научным трудом.

Принципиальных замечаний по диссертации не имеется.

Работа заслуживает положительной оценки.

Рекомендации по использованию результатов работы в учебных целях

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

Полученные данные будут применены в учебном процессе образовательного центра для обучения врачей по программам дополнительного образования по разделу «Паразитология» ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора.

Отзыв на диссертационную работу Степановой К. Б. заслушан и одобрен на заседании ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт Эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол №5 от 12.05.2025 года).

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», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.17. Паразитология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и научно-практические разработки, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующего научного направления по паразитологии – проведение многоуровневого и многофакторного анализа для оценки активности эпидемического процесса паразитарных болезней при моно- и микст-инвазиях в целях совершенствования эпидемиологического надзора и выявления патогенетических закономерностей функционирования паразитозов, имеющих принципиальное значение для реабилитации больных паразитарными инвазиями и инфекциями.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/р от 29.08.2023 г., приказом №0787/р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Степанова Ксения Борисовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.17. Паразитология.

Руководитель отдела природно-очаговых инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
кандидат биологических наук Драгомерецкая Анна Геннадьевна

Адрес: 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д.2,
+7(4212) 32-54-63; e-mail: adm@hniiem.ru.

Подпись кандидата биологических наук Драгомерецкой А.Г. заверяю:

Ученый секретарь Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
кандидат медицинских наук Корита Татьяна Васильевна

«22» мая 2025 г.

