

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, доцента Ратниковой Ирины Александровны на диссертационную работу Джумабаевой Салтанат Муқановны на тему: «Иммунологические аспекты трихомонадной инфекции и мониторинг резистентности *T. vaginalis* к препаратам 5-нитроимидазола», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.02.03- микробиология и 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология

### Актуальность темы исследования и связь ее с общенаучным и государственными задачами

По данным экспертов Европейского регионального бюро ВОЗ, в настоящее время во всех новых независимых государствах Восточной Европы наблюдается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

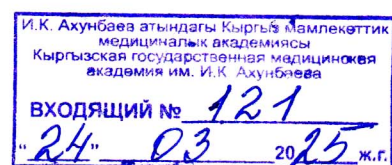
Как и прежде, наибольший удельный вес в структуре всех ИППП занимает трихомониаз (24,7%).

Ежегодно в мире урогенитальным трихомониазом (УГТ) заболевают 170 млн. человек, при этом распространенность трихомониаза среди сексуально активных женщин достигает 30-50%. Почти одна треть всех визитов к врачу по поводу инфекционного вульвовагинита обусловлена инфицированием трихомонадами. Заболевание встречается повсеместно и с одинаковой частотой возникает у мужчин и женщин. Трихомонадная инфекция может служить причиной не только бесплодия, но и различных патологий беременности, родов, послеродового периода, у новорожденных, а также детской смертности.

Проблемы в иммунном статусе у больных различными ИППП в виде иммунодефицита (иммунодисбаланса) априори считаются доказанными, т.к. они были подтверждены во многих мультицентровых исследованиях, проводимых в последние годы в России и за рубежом. Так, например, всеми специалистами признается, что у больных урогенитальным трихомониазом имеется дисбаланс всех звеньев иммунитета, заключающийся в снижении скорости иммунных реакций и преобладании иммунопатологического ответа над нормальными защитными реакциями.

Основным средством терапии урогенитального трихомониаза является метронидазол – представитель группы 5-нитроимидазолов.

Однако, длительное применение (начиная с 1959 года) метронидазола в качестве противопаразитарного препарата при лечении УГТ привело к формированию устойчивых форм *T. vaginalis*. До сих пор неясны механизмы развития резистентности простейшего к метронидазолу. Согласно мнению некоторых авторов [Ю. А. Белькова, С. Н. Козлов, 2007; J. Kulda, 1999; T. Meri et al., 2000; D. Petrin, 1998], лекарственная устойчивость *T. vaginalis* может быть обусловлена в первую очередь снижением активности пируват-ферродоксин-оксиредуктазы микробной клетки, что приводит к снижению накопления цитотоксических нитро-радикальных ионных интермедиатов. Другие исследователи этого феномена утверждают, что резистентность может быть связана с нарушением транспортных систем клетки, включая феномен выброса, либо с тем, что в состав микробиоценоза половых органов могут входить микроорганизмы, способные захватывать нитрогруппы, и тем самым снижать активность метронидазола и его аналогов [В. М. Красовский, 2008; Ж. Г. Морева, 2005; J. D. Sobel, 2001; R. L. Dunne et al., 2003]. Неэффективность терапии урогенитального трихомониаза может быть обусловлена целым рядом факторов, связанных с особенностями как макро-, так и микроорганизмов. К числу наиболее частых причин неэффективности лечения большинство авторов относят недостаточно высокую комплаентность пациентов и реинфекцию, хотя в отдельных статьях ведущее место отводится резистентности *T. vaginalis* к метронидазолу.



Эффект потенцирования антибактериальной активности КС (альбуминового комплекса поли-(1-4)-альфа-D-глюкозо-тетраоида калия) и метронидазола, не способного в обычных условиях проникать через наружную мембрану *T.vaginalis* к внутриклеточным мишеням, заслуживает более детального изучения в отношении возбудителей инфекций, передающихся половым путем с множественной резистентностью.

Вышеизложенное послужило основанием для проведения данного исследования.

### **Научные результаты в рамках требований к диссертациям**

На основании данных микробиологического анализа у РС с трихомонадной инфекцией выявлены качественные изменения вагинального биотопа, свидетельствующие о глубоких нарушениях взаимоотношений между разными видами микроорганизмов. Показано, что хроническое течение заболевания чаще, чем подострое протекает как смешанная инвазия, с микробными ассоциациями из 3-х и более возбудителей ИППП.

Установлены существенные нарушения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у РС с трихомонадной инфекцией, характеризующиеся наличием супрессии в Т-клеточном звене иммунной системы и дисбалансе гуморального иммунитета. Выявленные изменения более выражены у РС с хронической формой трихомонадной инфекции.

Установлена зависимость частоты обнаружения метронидазолустойчивых штаммов *T. vaginalis* от особенностей клинического течения трихомонадной инфекции. Метронидазолустойчивые штаммы *T. vaginalis* встречаются чаще у РС с хроническим течением, чем у РС с подострым трихомониазом.

Данные по определению степени чувствительности *T.vaginalis* к метронидазолу свидетельствуют о высокой резистентности выделенных штаммов *T.vaginalis*. Эффект синергизма КС (альбуминового комплекса поли-(1-4)-альфа-D-глюкозо-тетраоида калия) и метронидазола показал метод «шахматной доски».

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

Диссертационная работа основана на данных, являющихся результатом анализа достаточного объема исследований, основанных на высоком методическом уровне.

Выявленные изменения в иммунном статусе у РС с трихомонадной инфекцией позволят практическому здравоохранению рекомендовать проведение более углубленного лабораторного обследования с изучением иммунной реактивности лиц, страдающих УГТ с целью коррекции выявленных нарушений.

Полученные результаты мониторинга чувствительности и резистентности *T. vaginalis* позволят обосновать необходимость постоянного контроля над распространением резистентных линий указанных штаммов в рамках общегосударственной программы мониторинга резистентности возбудителей инфекционных заболеваний.

Совместное использование КС и метронидазола, позволит не только преодолеть резистентность *T. vaginalis*, но и несколько замедлит дальнейшую селекцию резистентных штаммов *T.vaginalis*. Требуется проведение клинических исследований для обоснования эффективности комбинированной терапии с использованием КС и метронидазола.

Поскольку в настоящее время назначение комбинированной антибиотикотерапии проводится эмпирически и в случае ее клинической неэффективности необходима микробиологическая верификация диагноза с последующим рациональным выбором этиотропного лечения. Описанные методы исследования синергии могут быть адаптированы для микробиологических лабораторий с целью перехода от

исследовательского тестирования комбинаций антибиотиков к рациональному, клинически значимому. Это позволит повысить компетентность специалистов и проводить микробиологическое тестирование изолятов, выделенных от конкретного пациента, в лабораториях любой оснащенности с минимальными экономическими затратами.

Результаты исследований могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов с целью расширения знаний о характере и степени нарушений иммунного статуса у больных урогенитальным трихомониазом.

#### **Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации**

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на научной конференции студентов «Дни науки КГМА-2016», посвященной 125-летию со дня рождения выдающегося ученого, первого ректора КГМА, профессора Б.Я. Эльберта; на 15 ежегодной конференции молодых ученых-медиков стран СНГ, посвященной памяти профессора Б.У. Джарбусынова (Алматы, 2017). Опубликовано 7 статей, в том числе 1 статья в журнале Scopus, 1 статья в журнале РИНЦ с импакт-фактором 1,76, остальные в журналах, вошедших в Перечень рецензируемых научных изданий, утвержденных президиумом ВАК Кыргызской Республики и Республики Казахстан.

#### **Оформление и содержание диссертации**

Диссертационная работа построена по классическому образцу и состоит из обзора литературы, материала и методов и результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 27 рисунками. Библиографический указатель содержит 234 источника, из них 124 работ авторов дальнего зарубежья.

#### **Содержание диссертации**

Во введении обоснована актуальность темы исследования, изложены цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**Во введении** обоснована актуальность, определены цели и задачи исследования, изложены научная новизна, научно-практическая значимость, обозначены основные положения, выносимые на защиту.

В 1 главе (обзор литературы) обобщены данные научной литературы по современному состоянию вопросов урогенитального трихомониаза.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены программа и этапы исследования, изложены общая характеристика пациентов, описаны методы исследования. Исследования проведены в несколько взаимосвязанных и последовательных этапов. Объектом исследования являлись

антибиотикорезистентность как процесс, затрагивающий все больший спектр микроорганизмов, создающий в результате основу для нарушения адаптивного иммунитета, проблемы с возможностью успешного лечения и профилактики инфекционных заболеваний, предметом исследования было антибиотикорезистентность *T. vaginalis*, методы выявления антибиотикорезистентности к противопротозойным препаратам, анализ причин, пути преодоления резистентности.

В третьей главе «Результаты собственных исследований и их обсуждение» представлены результаты, полученные в ходе исследования.

В целом диссертация написана доступным и понятным языком, иллюстрирована таблицами и рисунками. Работа читается и анализируется легко, чему способствует хорошая структуризация содержания диссертации, последовательность изложения материала.

Заключения, выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны, соответствуют цели и поставленным задачам, вытекают из содержания, выполненных исследований.

### **Соответствие автореферата содержанию диссертации**

Автореферат содержит все разделы диссертации и оформлен в соответствии с требованиями НАК ПКР, отражает основные результаты проведенных исследований и основные положения, выдвигаемые на защиту. Замечаний по автореферату нет.

### **Замечания:**

Отмечая позитивные стороны исследования должна сделать следующие замечания по ее форме и содержанию:

1. Координационное соединение – это иммуномодулятор? Где он выпускается?
2. На метод «шахматной доски» на патент не подавали?
3. По тексту диссертации и автореферата имеются ряд стилистических и орфографических ошибок.

Указанные замечания, в том числе касающиеся немногочисленных погрешностей, не носят принципиального характера и не снижает общей положительной оценки диссертации.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Джумабаевой Салтанат Муқановны на тему: «Иммунологические аспекты трихомонадной инфекции и мониторинг резистентности *T. vaginalis* к препаратам 5-нитроимидазола» является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне. Данное исследование, направленное на борьбу с резистентностью возбудителей ИППП. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы.

Диссертационная работа отвечает критериям Положения о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.02.03 – микробиология и 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология.

### **Официальный оппонент:**

Главный научный сотрудник ТОО  
«Научно-производственный центр  
микробиологии и вирусологии»,  
лаборатория микробных препаратов,  
д.б.н., доцент



Ратникова И.А.

