

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата биологических наук, доцента Тюмонбаевой Насиры Бектурсуновны 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.

I. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники).

Актуальность исследования обусловлена высокой распространенностью трихомонадной инфекции, которая является одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем. Указанные в работе эпидемиологические данные, высокие показатели заболеваемости урогенитальным трихомониазом (УГТ), его осложнения и влияние на репродуктивное здоровье и качество жизни обоснованно подтверждают медицинскую и социальную значимость проблемы. Особенно важно, что в работе акцентируется внимание на растущей резистентности возбудителей к метронидазолу, что требует новых подходов к диагностике и лечению. В соответствии с заявленной целью в диссертационной работе было проведено глубокое исследование иммунологических аспектов трихомонадной инфекции и проведен мониторинг резистентности *T. vaginalis* к препаратам 5-нитроимидазола.

Согласно данным экспертов Европейского регионального бюро ВОЗ, на сегодняшний день во всех новых независимых государствах Восточной Европы отмечается неблагоприятная эпидемиологическая обстановка в отношении инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

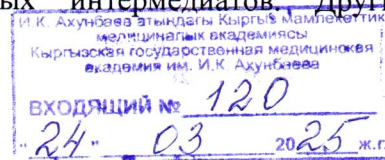
Как и ранее, наибольшая доля в структуре всех ИППП приходится на трихомониаз (24,7%). *Trichomonas vaginalis* – самая распространенная ИППП невирусной этиологии. По приблизительным подсчетам, в 2020 году в мире было зафиксировано 156 миллионов новых случаев инфицирования *T. vaginalis* среди людей 15–49 лет (73,7 млн женщин и 82,6 млн мужчин).

При отсутствии лечения *T. vaginalis* может приводить к негативным результатам беременности, включая недостаточный вес, преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек. В редких случаях может происходить перинатальная передача *T. vaginalis*, вызывающая вагинальные и респираторные инфекции у новорожденных.

Проблемы с иммунитетом у пациентов с различными ИППП, проявляющиеся в виде иммунодефицита (иммунодисбаланса), считаются доказанными, поскольку они были подтверждены во многих многоцентровых исследованиях, проведенных за последние годы в России и за её пределами. Так, например, всеми специалистами признается, что у больных урогенитальным трихомониазом наблюдается дисбаланс во всех звеньях иммунитета, который заключается в снижении скорости иммунных реакций и преобладании иммунопатологического ответа над нормальными защитными реакциями.

Главное средство лечения урогенитального трихомониаза – метронидазол, представитель группы 5-нитроимидазолов.

Однако, продолжительное использование (с 1959 года) метронидазола как противопротозойного препарата для терапии УГТ спровоцировало формирование устойчивых форм *T. vaginalis*. До сих пор не установлены механизмы развития резистентности простейшего к метронидазолу. По мнению ряда исследователей [Ю. А. Белькова, С. Н. Козлов, 2007; J. Kulda, 1999; T. Meri et al., 2000; D. Petrin, 1998], лекарственная устойчивость *T. vaginalis* может быть вызвана, прежде всего, уменьшением активности пируват-ферредоксин-оксиредуктазы микробной клетки, что ведет к снижению накопления цитотоксических нитро-радикальных ионных интермедиатов. Другие



исследователи этого явления полагают, что резистентность может быть связана с нарушением транспортных систем клетки, включая эффект выброса, либо с тем, что в составе микробиоценоза половых органов могут присутствовать микроорганизмы, способные захватывать нитрогруппы, тем самым снижая активность метронидазола и его аналогов [В. М. Красовский, 2008; Ж. Г. Морева, 2005; J. D. Sobel, 2001; R. L. Dunne et al., 2003]. Неэффективность лечения урогенитального трихомониаза может быть обусловлена множеством факторов, связанных с особенностями как макро-, так и микроорганизмов. Среди наиболее частых причин неэффективности лечения большинство авторов указывают недостаточную комплаентность пациентов и повторное заражение, хотя в некоторых статьях ведущая роль отводится резистентности *T. vaginalis* к метронидазолу.

Усиление антибактериальной активности КС (альбуминового комплекса поли-(1-4)-альфа-D-глюкозо-тетраиодида калия) и метронидазола, который не может проникать сквозь внешнюю мембрану *T. vaginalis* к внутриклеточным целям при обычных обстоятельствах, требует более глубокого изучения применительно к возбудителям инфекций, передающихся половым путем, с множественной устойчивостью к лекарствам.

II. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научных положений), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Обоснованность полученных автором результатов и выводов обусловлена использованным комплексом современных высокотехнологичных методов исследования, а также адекватной математической обработкой полученных результатов.

Диссертация базируется на результатах анализа большого количества исследований, выполненных на высоком методологическом уровне.

Установленные сдвиги в иммунном статусе у пациентов с РС и трихомонадной инфекцией дадут возможность практическому здравоохранению рекомендовать более глубокое лабораторное обследование с анализом иммунной реактивности у больных УГТ для коррекции обнаруженных нарушений.

Полученные данные мониторинга чувствительности и устойчивости *T. vaginalis* обоснуют необходимость непрерывного контроля за распространением резистентных штаммов в рамках общегосударственной программы мониторинга резистентности возбудителей инфекционных болезней.

Совместное применение КС и метронидазола не только позволит справиться с резистентностью *T. vaginalis*, но и немного замедлит дальнейший отбор резистентных штаммов *T. vaginalis*. Необходимо проведение клинических испытаний для подтверждения эффективности комбинированной терапии с применением КС и метронидазола.

Внедрение в практику лабораторной диагностики метода Checkerboard (метода «шахматной доски») для определения чувствительности 2-х препаратов к устойчивым штаммам, позволит назначать адекватные схемы лечения УГТ.

Теоретические положения и практически значимые итоги диссертации могут быть включены в цикл лекций и практических занятий для студентов медицинских вузов, в практической медицине - комбинированная терапия с применением КС и метронидазола для резистентных штаммов *T. vaginalis* является одним из путей элиминации резистентных возбудителей инфекции, при определении антибиотикочувствительности используется метод «шахматной доски». Полученные автором результаты, отражают суть исследования, удовлетворяют требованиям и соответствуют названию диссертации, цели и поставленным задачам.

III. Степень новизны исследования и полученных автором результатов.

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-тетраиодида калия) и метронидазола показал метод «шахматной доски».

IV. Оценка внутреннего единства научных результатов, направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи.

По результатам микробиологического анализа у пациенток с трихомониазом обнаружены изменения вагинального биотопа, указывающие на выраженные нарушения взаимодействия между разными видами микроорганизмов. Установлено, что хроническое течение заболевания чаще, чем подострое, протекает как смешанная инфекция, с ассоциациями микробов, включающими три и более возбудителей ИППП.

Выявлены существенные нарушения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациенток с трихомониазом, характеризующиеся подавлением активности в Т-клеточном звене иммунной системы и дисбалансом гуморального иммунитета. Обнаруженные изменения более выражены у пациенток с хронической формой трихомониаза.

Установлена связь частоты выявления метронидазолустойчивых штаммов *T.vaginalis* с особенностями клинического течения трихомониаза. Метронидазолустойчивые штаммы *T.vaginalis* встречаются чаще у пациенток с хроническим течением, чем у пациенток 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-тетраиодида калия) и метронидазола был продемонстрирован методом «шахматной доски».

V. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

Результаты исследования и основные положения диссертации были представлены 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, памяти профессора Б.У. Джарбусынова (Алматы, 2017). Опубликовано 7 статей, включая 1 статью в журнале Scopus, 1 статью в журнале РИНЦ с импакт-фактором 1,76, остальные в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, утвержденных президиумом НАК при Правительстве Кыргызской Республики и Республики Казахстан.

VI. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Несмотря на безусловно большую значимость исследования для науки и практики в области микробиологии и иммунологии считаю возможным высказать некоторые замечания:

1. Статистическая обработка полученных данных преимущественно проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel, вместо этого можно было бы воспользоваться современными статистическими программами, такими как SPSS, R и других программ, для более детальной обработки биомедицинских данных.

2. В работе не указано, что при исследовании соблюдены ли все принципы биоэтики. По международным правилам в научных публикациях часто требуется подтверждение соблюдения этических стандартов, что может быть обязательным для опубликования в научных изданиях.

Означенные замечания, включая небольшие неточности, не являются существенными и не уменьшают положительную оценку диссертации в целом.

VII. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и включает основной материал диссертации.

VIII. Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертациям согласно «Положения о порядке присуждения ученых степеней в КР».

Диссертационная работа Джумабаевой Салтанат Муқановны на тему: «Иммунологические аспекты трихомонадной инфекции и мониторинг резистентности *T.vaginalis* к препаратам 5-нитроимидазола» представляет собой завершенное научное исследование, которое выполнено автором лично на высоком научном уровне. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым НАК КР к кандидатским диссертациям согласно «Положения о присуждении учёных степеней в КР», а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 03.02.03 – микробиология и 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология.

Официальный оппонент:

к.б.н., доцент, и.о.зав. лабораторией
физиологии иммунной системы
института горной физиологии и
медицины НАН КР

 Тюмонбаева Н.Б.

24.03.2025

Подпись Тюмонбаевой Н.Б.  Акмаевой Р.А.
Исполнитель по кадровой работе 

