

Заключение комиссии Диссертационного совета 64.1.004.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по кандидатской диссертации Гудовой Натальи Владимировны на тему: «Изучение микробиоценоза ротоглотки у детей методом микробиом-ассоциированной метаболомики» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.11 – микробиология

Научный руководитель:

Затевалов Александр Михайлович – доктор биологических наук (03.01.06 — биотехнология (в том числе бионанотехнологии), 03.02.03 — микробиология), главный научный сотрудник лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва).

Диссертационная работа Гудовой Н.В. соответствует специальности: 1.5.11 – микробиология.

Работа посвящена оценке функционального состояния микробиоценоза ротоглотки детей, в том числе для этиологической расшифровки острых респираторных заболеваний методом микробиом-ассоциированной метаболомики.

В ходе диссертационного исследования определены критерии нарушений функциональной активности микробиоценоза ротоглотки по концентрациям короткоцепочечных жирных кислот в слюне людей трех возрастных групп (до 4 месяцев, с 4 месяцев до 14 лет, старше 14 лет).

Наиболее чувствительными к изменениям структуры микрофлоры ротоглотки являются структурный индекс (функциональная активность индигенной микрофлоры ротоглотки) и индекс изокислот (протеолитическая активность микрофлоры ротоглотки). Структурный индекс увеличивается единожды в 14 лет. Индекс изокислот снижается в 1,7 раза — в 4 месяца, и еще в 2,4 раза — в 14 лет. Микробный состав микробиоценоза ротоглотки также соответствует возрастным особенностям для каждой из трех установленных возрастных групп, в рамках которых значения показателей функциональной активности микробиоты остаются постоянными.

Для детей в возрасте от 4 месяцев до 14 лет определены референсные значения структурного индекса и индекса изокислот. Для структурного индекса нормальными являются значения от 0,389 единиц и выше. Для индекса изокислот нормальными являются значения от 1,311 единиц и ниже.

Составлены и охарактеризованы четыре математические модели оценки дисбиотических изменений микробиоценоза ротоглотки детей: 1) математическая модель «Дисбиоз» для определения нарушений микробиоценоза ротоглотки, характеризующихся высокой бактериальной колонизацией, которая имеет 95,12% прогностической точности при 100% специфичности и 95,65% чувствительности (Патент на изобретение РФ 2741709 С1 от 28.01.2021); 2) математическая модель «Вирус» для определения нарушений микробиоценоза ротоглотки, характеризующихся присутствием респираторных вирусов, которая имеет 81,40% прогностической точности при 89,47% специфичности и 75,00% чувствительности (Патент на изобретение РФ 2741508 С1 от 26.01.2021); 3) математическая модель «ЧБД», позволяющая определить принадлежность ребенка к группе часто болеющих в остром периоде заболевания, которая имеет 83,72% прогностической точности, при 82,35% специфичности и 88,89% чувствительности (Патент на изобретение РФ 2742756 С1 от 10.02.2021); 4) математическая модель «ЧБД+», позволяющая определить принадлежность ребенка к группе часто болеющих в состоянии клинической ремиссии, которая имеет 76,68% прогностической точности, при 77,14% специфичности и 72,22% чувствительности.

Предложена компьютерная программа «Дисбиоз-скрин» для использования в сфере практического здравоохранения, которая по функциональной активности микробиоценоза ротоглотки ребенка позволяет проводить предиктивную диагностику этиологии острого респираторного заболевания, а также определяет возможную принадлежность его к группе часто болеющих детей (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021610894 от 19.01.2021).

Теоретическая значимость работы заключается в том, что создана интегральная система критериев оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки, которая основана на использовании многофакторного анализа взаимодействия макроорганизма и микробиоты ротоглотки. Микрофлора ротоглотки характеризует состояние здоровья человека. Технология оценки состояния здоровья человека с использованием метаболитов микрофлоры была обозначена термином микробиом-ассоциированная метаболомика.

Обоснована необходимость использования интегральной оценки состояния микробиоценоза ротоглотки при помощи критериев оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки: структурный индекс и индекс изокилот.

Установленные референсные значения критериев функциональной активности микробиоценоза ротоглотки у детей в возрасте от 4 месяцев до 14 лет позволяют оценить структуру (структурный индекс) и протеолитическую активность микробного сообщества (индекс изокилот).

Для оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки целесообразно использовать относительные концентрации короткоцепочечных жирных кислот для снижения дисперсии их значений, связанной с активностью секреции слюнных желез.

Практическая значимость работы заключается в том, что показана возможность применения метода математического моделирования для интегральной оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки. Созданные и охарактеризованные четыре математические модели позволяют с определенной прогностической точностью оценить: бактериальную обсемененности ротоглотки (модель «Дисбиоз»), присутствие респираторного вируса в микробиоценозе ротоглотки (модель «Вирус»), принадлежность ребенка к группе часто болеющих в остром периоде инфекционного заболевания (модель «ЧБД») и в состоянии клинической ремиссии (модель «ЧБД+»).

Для расчета степени изменений функциональной активности микробиоценоза ротоглотки бактериальной и/или вирусной этиологии используется понятие коэффициента уникальности, который является количественной характеристикой дисбиотических нарушений.

Разработанная компьютерная программа «Дисбиоз-скрин» обосновывает возможность применения метода математического моделирования для решения практических задач: предиктивной диагностики этиологии острых респираторных заболеваний детей, а также коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза ротоглотки детей, в том числе в период формирования организованных коллективов (дошкольные, школьные, санаторные, реабилитационные и другие).

Диссертационная работа выполнена с использованием совокупности современных методов исследований. Достоверность результатов обеспечена достаточным массивом фактических данных, адекватно сформулированными целями и задачами, корректно проведенным статистическим анализом результатов, обоснованными выводами, положениями, рекомендациями. Научные положения и выводы, сформулированные Гудовой Н.В., логически вытекают из результатов, полученных в ходе диссертационной работы.

По объему проведенных исследований, их новизне и практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 - микробиология.

Комиссия не установила в диссертации и автореферате фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники. Отчет о проверке на заимствования с помощью системы «Антиплагиат» на сайте [www.antiplagiat.ru](http://www.antiplagiat.ru) показал, что оригинальность текста составляет 86,1%, самоцитирование - 0%, цитирование - 0%, заимствование - 13,9%.



Материалы исследования и основные положения диссертационной работы обсуждались на пятнадцати конференциях различного уровня, в том числе с международным участием.

Диссертация содержит достоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи - в рецензируемых изданиях, 1 статья - в другом издании, 1 тезисы - в рецензируемом издании, 2 тезисов - в материалах конференций, 3 патента, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета 64.1.004.01.

В качестве **ведущей организации** предлагается утвердить Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Согласие ведущей организации имеется.

В качестве **официальных оппонентов** предлагаются:

Ипполитов Евгений Валерьевич - доктор медицинских наук (03.02.03 - микробиология, 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология), профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Червинец Вячеслав Михайлович - доктор медицинских наук (03.00.07 - микробиология), профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Согласия оппонентов имеются.

**Заключение:** комиссия Диссертационного совета 64.1.004.01. рекомендует диссертацию Гудовой Наталии Владимировны «Изучение микробиоценоза ротоглотки у детей методом микробиом-ассоциированной метаболомики» по специальности 1.5.11 - микробиология к приему к защите.

Заключение подготовили члены комиссии Диссертационного совета 64.1.004.01:

**Председатель:**

Заместитель директора по клинической работе  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,  
доктор медицинских наук, доцент

Т.А. Руженцова

**Члены комиссии:**

Главный научный сотрудник  
лаборатории клинической микробиологии  
и биотехнологии  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ

С.С. Афанасьев

Главный научный сотрудник лаборатории  
клинической микробиологии и биотехнологии  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,  
доктор биологических наук, профессор

Г.А. Дмитриев

Главный научный сотрудник  
лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,  
доктор биологических наук

В.М. Лахтин