

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.004.01 НА БАЗЕ 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 ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 15 июня 2023 г. № 8.

О присуждении Гудовой Наталии Владимировны, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изучение микробиоценоза ротоглотки у детей методом микробиом-ассоциированной метаболомики» по специальности 1.5.11 – микробиология принята к защите 02.02.2023 г. протокол № 1 диссертационным советом 64.1.004.01 на базе 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 (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10). Диссертационный совет утвержден Приказом Министерства образования и науки РФ № 714/нк «О советах по защите докторских и кандидатских диссертаций» от 2 ноября 2012 г., приказ № 791/нк от 09.12.2020 г. част. изм., приказ № 1040/нк от 13.10.2021 г. част. изм.

Соискатель Гудова Наталия Владимировна, 1983 года рождения. В 2006 году окончила Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, специальность «Микробиология».

С 01 октября 2008 года по 30 сентября 2011 года прошла обучение в очной аспирантуре 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 (приказ о зачислении № 564 от 26.09.2008 г., приказ об отчислении № 625 от 30.09.2011 г.) по специальности 14.02.02-эпидемиология. Справка об обучении № 408 выдана 29 ноября 2017 года Федеральным бюджетным учреждением науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Для завершения диссертационной работы, апробации и получения заключения организации по специальности 1.5.11 - микробиология была прикреплена соискателем к ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (приказ № 79-2021 от 15.04.2021 года).

С 2014 г. и по настоящее время Гудова Н.В. работает в должности научного сотрудника в 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.

Диссертация выполнена на базе 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.

Научный руководитель: **Затевалов Александр Михайлович** – доктор биологических наук, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, лаборатория диагностики и профилактики инфекционных заболеваний, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты: **Тец Виктор Вениаминович** – доктор медицинских наук (03.00.07 - микробиология), профессор, академик РАЕН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии и вирусологии имени академика Д.К. Заболотного, заведующий; **Червинец Вячеслав Михайлович** – доктор медицинских наук (03.00.07 - микробиология), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, профессор - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Левановой Людмилой Александровной, кафедра микробиологии и вирусологии, заведующая кафедрой, указала, что диссертационная работа Гудовой Наталии Владимировны на тему «Изучение микробиоценоза ротоглотки у детей методом микробиом-ассоциированной метаболомики», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 – микробиология, выполненная под руководством доктора биологических наук Затевалова Александра Михайловича, является законченным научным исследованием, содержащим важные решения в области интегральной системы критериев оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки, которая основана на использовании многофакторного анализа взаимодействия макроорганизма и микробиоты ротоглотки.

Соискатель имеет 7 печатных работ, в том числе 3 статьи - в рецензируемых изданиях, 1 статья – в других изданиях, 1 тезисы – в рецензируемом издании, 2 тезисов – в материалах конференций, 3 патента на изобретения, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Общий объем работ составляет 65 страниц с авторским вкладом – 44 страницы.

Наиболее значимые работы: 1) Затевалов, А.М. Оценка степени микробиологических нарушений микрофлоры ротоглотки и кишечника с помощью методов математического моделирования / А.М. Затевалов, Е.П. Селькова, С.С. Афанасьев, А.В. Алешкин, А.Ю. Миронов, М.П. Гусарова, Н.В. Гудова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2016. - Т. 61, № 2. - С. 117-121. 2) Затевалов, А.М. Возрастная динамика продукции короткоцепочечных жирных кислот микробиотой ротоглотки у пациентов, не имеющих заболеваний респираторного тракта и ротовой полости / А.М. Затевалов, Е.П. Селькова, Н.В. Гудова, А.С. Оганесян // Альманах клинической медицины. - 2018. - Т. 46, № 8. - С. 784-791. 3) Затевалов, А.М. Референсные значения короткоцепочечных жирных кислот в слюне у пациентов ОРИТ без респираторной патологии / А.М. Затевалов, Н.В. Гудова, А.С. Оганесян, Е.П. Селькова, А.Ю. Миронов, О.Г. Гречишникова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - Т. 64, № 3. - С. 153-157.

На диссертацию и автореферат поступило 3 положительных отзыва без замечаний от: 1) д.м.н., профессора, заслуженного работника высшей школы РФ Евстропова А.Н., заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 2) д.м.н., профессора Куярова А.В., заведующего курсами микробиологии, вирусологии и эпидемиологии, профессора кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет» Департамента образования и науки Ханты-Мансийского автономного округа-Югры; 3) д.м.н., профессора Харсеевой Г.Г., заведующей кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования представлены новые данные о критериях нарушения функциональной активности микробиоценоза ротоглотки, определенных по концентрациям короткоцепочечных жирных кислот в слюне. Для детей в возрасте от 4 месяцев до 14 лет определены референсные значения наиболее чувствительных к изменениям структуры микрофлоры ротоглотки критериев - структурного индекса и индекса изокилот. Составлены и охарактеризованы четыре математические модели оценки дисбиотических изменений микробиоценоза ротоглотки детей («Дисбиоз», «Вирус», «ЧБД», «ЧБД+»), положенные в основу компьютерной программы «Дисбиоз-скрин», предназначенной для использования в сфере практического здравоохранения.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в изучении особенностей микробиоценозов различных локусов, в том числе у детей.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **разработаны** четыре математические модели оценки дисбиотических изменений микробиоценоза ротоглотки детей: математическая модель «Дисбиоз» для определения нарушений микробиоценоза ротоглотки, характеризующихся высокой бактериальной колонизацией; математическая модель «Вирус» для определения нарушений

микробиоценоза ротоглотки, характеризующихся присутствием респираторных вирусов; математическая модель «ЧБД», позволяющая определить принадлежность ребенка к группе часто болеющих в остром периоде заболевания; математическая модель «ЧБД+», позволяющая определить принадлежность ребенка к группе часто болеющих в состоянии клинической ремиссии. **Предложена** компьютерная программа «Дисбиоз-скрин», 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. Для каждой из четырех моделей, входящих в компьютерную программу, **доказаны** прогностическая точность, специфичность и чувствительность. Для расчета степени изменений функциональной активности микробиоценоза ротоглотки бактериальной и/или вирусной этиологии **введено** понятие коэффициента уникальности, который является количественной характеристикой дисбиотических нарушений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что создана и **доказана** интегральная система критериев оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки, которая основана на использовании многофакторного анализа взаимодействия макроорганизма и микробиоты ротоглотки. **Применительно к проблематике диссертации результативно** использован комплекс современных валидированных методов: бактериологических, молекулярно-генетических, биохимических, аналитических и статистических. **Изложены** данные о необходимости использования интегральной системы оценки состояния микробиоценоза ротоглотки при помощи критериев оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки - структурного индекса и индекса изокислот. **Раскрыто** применение метода микробиом-ассоциированной метаболомики в изучении микробиоценоза ротоглотки, который строится на исследовании специфических соотношений концентраций короткоцепочечных жирных кислот в слюне. **Изучена** возможность применения метода математического моделирования для интегральной оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки. В результате диссертационной работы **проведена модернизация** способа определения этиологического фактора дисбиоза ротоглотки с помощью метода микробиом-ассоциированной метаболомики.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработана** интегральная система критериев оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки у детей, которая **внедрена** в работу клинко-диагностического центра ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (25.02.2021г.), в работу Общества с ограниченной ответственностью «Центр семейного здоровья» (18.03.2021г.), в работу Закрытого акционерного общества «ЭКОлаб» (12.11.2021г.). **Определены** референсные значения критериев оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки у детей в возрасте от 4 месяцев до 14 лет, которые позволяют оценить структуру (структурный индекс) и протеолитическую активность микробного сообщества (индекс изокислот). **Создан** биоинформационный алгоритм для предиктивной диагностики этиологии острых респираторных заболеваний детей с целью обоснования необходимости назначения антибактериальной или

противовирусной терапии, а также для скрининговых исследований функциональной активности микробиоценоза ротоглотки в детских коллективах с целью формирования групп часто болеющих и эпизодически болеющих детей. В результате работы **представлены** предложения для дальнейшего использования метода микробиом-ассоциированной метаболомики в целях исследования функциональной активности микробиоценоза ротоглотки при других респираторных инфекциях с применением расширенного спектра определяемых метаболитов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что для экспериментальных работ объем фактического материала является достаточным, методы статистической обработки подобраны адекватно, эксперименты проведены на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов и сертифицированного оборудования. **Теория исследования построена** на известных научно-теоретических данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными использованию линейного дискриминантного анализа в микробиом-ассоциированной метаболомике. В ходе подготовки диссертационной работы исследован значительный объем материала - 923 образца слюны исследованы бактериологическими, молекулярно-генетическими, биохимическими методами, методом газовой хроматографии и обработаны современными методами статистики и математическим моделированием. **Идея исследования базируется** на известных теоретических и практических материалах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными роли микробиом-ассоциированной метаболомики в предиктивной диагностике заболеваний. **Использовано** сравнение полученных автором результатов с существующими литературными данными и разработками других авторов, в том числе и зарубежных. **Установлено**, что большинство результатов проведенных автором исследований согласуется с результатами других авторов, представленных в независимых источниках, и дополняет их. **Использованы** классические и современные методы исследования - бактериологические, молекулярно-генетические, биохимические методы метод газовой хроматографии, и обработаны современными методами статистики и математическим моделированием.

Личное участие соискателя заключается в разработке методологии проведения научного исследования (бактериологические, молекулярно-генетические, биохимические исследования); в разработке на основе статистической обработки результатов и математического моделирования системы интегральной оценки микробиоценоза ротоглотки детей; в обосновании выводов; в разработке практических рекомендаций и перспектив дальнейшего исследования. Бактериологические и биохимические исследования автор выполнял совместно с сотрудниками лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора - М.П. Гусаровой, Е.А. Затеваловой, Н.К. Кошкиной. Молекулярно-генетические исследования автор выполнял совместно с руководителем лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, д.б.н., доцентом Е.А. Воропаевой. Формирование групп пациентов для

создания моделей диагностики вирусной респираторной инфекции у детей и выявления часто болеющих детей в острый период заболевания, а также постановка диагнозов острый бронхит, острая внебольничная пневмония пациентам проводилась лечащим врачом детского инфекционного отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Медведевой Е.А., под руко-водством профессора кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей, д.м.н. Е.Р. Мес-киной. Формирование групп пациентов для создания модели для выявления часто болеющих де-тей, находящихся в состоянии клинической ремиссии, проводилось совместно с врачами педи-атрами детского санатория «Поляны» Управления делами Президента Российской Федерации.

На заседании 15 июня 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Гудовой Наталии Владимировны ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 – микробиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 11 докторов наук по специальности 1.5.11 – Микробиология и 5 докторов наук по специальности 1.5.6. – Биотехнология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовал за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Алешкин Владимир Андрианович

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Борисова Ольга Юрьевна

16.06.2023 г

