

Заключение комиссии диссертационного совета Д 208.046.01 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 докторской диссертации Затевалова Александра Михайловича «Интегральная оценка состояния микробиоценозов биотопов желудочно-кишечного тракта и методы коррекции их нарушений» по специальностям 03.01.06 - биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 03.02.03 –микробиология

Научные консультанты:

Селькова Евгения Петровна - заместитель директора по клинико-эпидемиологической работе 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, доктор медицинских наук.

Алёшкин Андрей Владимирович - главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов 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, доктор биологических наук.

Работа Затевалова Александра Михайловича соответствует специальностям 03.01.06 - биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 03.02.03 –микробиология.

Работа посвящена реализации комплексного подхода к интегральной оценке состояния микробиоценоза ЖКТ — необходимого условия многофакторного анализа инфекционного процесса и прогноза развития заболеваний. Созданы алгоритмы для оценки нарушений ферментативной активности и переваривающей способности желудка по копрологическим признакам. Для оценки микробиоценозов ЖКТ, с помощью математических

моделей, разработаны критерии нарушения их функционального состояния, на основе данных концентраций летучих жирных кислот в кале и слюне, а так же интенсивности обсемененности задней стенки глотки и кала микроорганизмами с разной чувствительностью к родственным бактериофагам. Обоснованы референсные значения критериев. Для определения вектора и глубины изменений состава и функциональных нарушений микрофлоры под действием различных факторов разработана интегральная система оценки состояния микробиоценозов ЖКТ. На лабораторной модели антибиотико-ассоциированного дисбиоза у мышей при воздействии антимикробных, противоопухолевых и гормональных препаратов составлена математическая модель, позволяющая оценить функциональные изменения микробиоценоза. На данной модели оценивается протективное действие лактулозы с целью персонафицированного подбора средств микрoэкологической коррекции. Предложен персонафицированный подход к конструированию препаратов на основе пробиотиков, содержащий 2 вида лактобацилл, который способствует повышению эффективности лечения и профилактики основного заболевания. Рекомендована схема комплексного анализа микрофлоры кишечника, включающая определение концентраций летучих жирных кислот методом газожидкостной хроматографии, оценку нарушения ферментации и переваривающей активности желудка и микробиологический анализ кала. Показана эффективность применения результатов комплексного анализа микрофлоры кишечника для оценки дисбиотических изменений у пациентов с заболеваниями различного генеза.

Теоретической и практической значимостью работы является новый комплексный подход оценки состояния микробиоценозов, который включает интегральную систему критериев, полученных методами математического моделирования, оценивающий микробиоценозы как закрытую биологическую систему, состоящую из культивируемых и некультивируемых микроорганизмов и их метаболитов. Благодаря интегральной системе критериев можно более точно оценить состояние микробиоценоза и его метаболома, а так же участие метаболитов,

образующихся в результате жизнедеятельности микроорганизмов и перераспределяющихся между различными полостями организма.

На базе результатов работы созданы федеральные клинические рекомендации «Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по маркерам содержимого кишечника» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Утверждены Протокол №6 24.11.2015 г. МЗ РФ).

При помощи биотехнологических методов доказана необходимость интегральной оценки микробиоценозов разных систем организма, включающая определение характера и глубины изменений микробиоты под воздействием антимикробного и противовирусного лечения патологических состояний, а так же эффективность микрoэкологической коррекции состояния микробиоценозов кишечника и ротоглотки.

Созданные математические модели состояния микробиоценоза и его метаболома увеличивают возможности оценки состояния биотопов ротоглотки у пациентов с острым заболеванием респираторного тракта и дифференциальной клинико-лабораторной диагностики при остром бронхите и острой пневмонии.

Референсные значения критериев, определяющие концентрации летучих жирных кислот и количество фагочувствительной микрофлоры в кале, полученные в исследовании, дают возможность оценить состояние микробиоценоза кишечника и проводить его коррекцию бактериофагами.

Результаты исследований о влиянии антимикробных, противоопухолевых и гормональных средств на концентрации летучих жирных кислот в содержимом кишечника показали необходимость проведения микрoэкологической коррекции биоценозов путем индивидуального подбора пробиотических препаратов, созданных на основе консорциумов двух видов лактобацилл (патент на изобретение №2431492 Российская Федерация RU «Композиция для коррекции дисбактериоза кишечника» от 20.10.2011).

Работа выполнена с применением современных методов исследования и математического моделирования, адекватных поставленным задачам.

Представленные результаты достоверны, что подтверждено достаточным объемом исследований. Научные положения и выводы, сформулированные Затеваловым А.М., логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 03.01.06 - биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 03.02.03 –микробиология.

Согласие оппонентов и ведущей организации имеются.

Комиссия не установила в диссертации и автореферате фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на 12-ти общероссийских и международных конгрессах и конференциях врачей гастроэнтерологов, инфекционистов, специалистов по лабораторной диагностике.

По материалам диссертации опубликовано 55 научных работ, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации, из них 21 статья в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК. Также получены 2 патента на изобретение.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета.

В качестве ведущей организации предлагается утвердить Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России).

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

1. Дерябин Дмитрий Геннадьевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лабораторной диагностики инфекций передающихся половым путем и дерматозов Федерального государственного

бюджетного учреждения "Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии" Минздрава России.

2. Кобринский Борис Аркадьевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заведующий лабораторией систем поддержки принятия клинических решений Института современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН.

3. Червинец Вячеслав Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России)

Заключение: комиссия диссертационного совета рекомендует диссертацию Затевалова Александра Михайловича «Интегральная оценка состояния микробиоценозов биотопов желудочно-кишечного тракта и методы коррекции их нарушений» по специальностям 03.01.06 - биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 03.02.03 — микробиология к приему к защите.

Заключение подготовили члены Диссертационного совета:

Председатель:

Доктор биологических наук, профессор,

Дмитриев Г.А.

Члены комиссии:

Доктор биологических наук, профессор

Лютов А.Г.

Доктор биологических наук

Мануйлов Б.М.

Доктор медицинских наук, профессор

Митрохин С.Д.

Доктор медицинских наук, профессор

Пчелинцев С.Ю.

Доктор медицинских наук, профессор

Степанов А.В.