

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 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 ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 06 октября 2016 г. № 4

О присуждении Затевалову Александру Михайловичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «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 принята к защите 23 июня 2016 г., протокол № 3 диссертационным советом 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 (125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 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. к приказу № 219 от 05.03.15 г.

Соискатель Затевалов Александр Михайлович 1971 года рождения. В 1996 году окончил Московскую государственную академию тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова по специальности «Технология переработки полимеров и эластомеров». Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Структурообразование углеродных и кремнекислотных наполнителей в эластомерах и их прочностные свойства» защитил в 2000 году в диссертационном совете Д063.41.05, созданном на базе Московской академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова. Затевалов А.М. работает в должности ведущего научного сотрудника лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний в 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.

Диссертация выполнена 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.

Научные консультанты:

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

- доктор биологических наук Алешкин Андрей Владимирович, 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 клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, главный научный сотрудник;

Официальные оппоненты: Дерябин Дмитрий Геннадьевич, доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология), профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лабораторной диагностики инфекций, передающихся половым путем, и дерматозов, заведующий; Кобринский Борис Аркадьевич, доктор медицинских наук (14.00.09 – педиатрия), Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, лаборатория систем поддержки принятия клинических решений Института современных информационных технологий в медицине, заведующий; Червинец Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук (03.00.07 – микробиология), профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, заведующий - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова), г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Михайловой Натальей Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по научной работе, указала, что в работе содержится решение актуальной микробиологической проблемы – создание системы интегральной оценки микробиоценозов ЖКТ, основанной на применении биотехнологических методов исследования микробиоты, позволяющее эффективно расширить возможности дифференциальной диа-

гностики социально-значимых и многих других заболеваний.

Соискатель имеет 55 опубликованных работ, все по теме диссертации, в том числе 20 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, 8 — в других изданиях, 22 — в сборниках материалов конференций, 5 монографий (в соавторстве) и 2 патента РФ на изобретения. Общий объем, опубликованных материалов - 211 страниц, с авторским вкладом — 73 страницы.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации: 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. Алёшкин, А.Ю. Миронов, М.П. Гусарова, Н.В. Гудова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2016. - Т. 61(2). - С. 117-121.; 2. Мескина, Е.Р. Респираторные инфекции у частоболеющих детей: новый взгляд на проблему / Е.Р. Мескина, Е.А. Медведева, Е.В. Русанова, А.М. Затевалов // Лечение и профилактика. - 2015. - № 4 (16). - С. 47 - 54.; 3. Амерханова, А. М. Новый синбиотик в программе медицинской реабилитации детей школьного возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения / А.М. Амерханова, О.А. Шапкина, А.В. Алешкин, Т.В. Приходченко, А.М. Затевалов // Детские инфекции. - 2012. - Т. 11, № 1. - С. 50 - 54.; 4. Алешкин, А.В. Коррекция нарушений микробиоценоза желудочно-кишечного тракта с острым лимфобластным лейкозом в период диспансерного наблюдения / А.В. Алешкин, Г.Я. Цейтлин, А.М. Затевалов, М.В. Коновалова, А.М. Амерханова, С.С. Афанасьев, Е.П. Селькова // Медицинский альманах. - 2011. - № 2 (15). - С. 126 - 128.; 5. Караулов, А.В. Показатели колонизационной резистентности слизистых ротоглотки как объективные критерии мукозального иммунитета при бронхитах у детей / А.В. Караулов, В.А. Алешкин, Е.А. Воропаева, В.А. Метельская, В.В. Слободенюк, М.С. Афанасьев, А.М. Затевалов, А.П. Топтыгина, С.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, Ю.Н. Урбан, Е.О. Рубальский, Н.С. Матвеевская // Иммунология. - 2012. - № 5. - С. 255 – 259.

На диссертацию и автореферат поступило 6 положительных отзывов без замечаний от: 1) д.м.н., профессора Мавзютова А.Р., заведующего кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; 2) д.м.н., профессора Харсеевой Г.Г, заведующей кафедры микробиологии и вирусологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; 3) д.м.н., Михайловой Е.А., доцента кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; 4) д.м.н. Краевой Л.А., заведующей лабораторией медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпиде-

миологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора; 5) д.м.н., профессора Пашкова Е.П., профессора кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный Медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ; 6) д.б.н. Шепелина А.П., заместителя директора по научно-производственной работе ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии». В отзывах отмечено, что задачи по совершенствованию методов оценки и коррекции дисбиозов решены с использованием биотехнологических подходов, которые обеспечивают расширение возможностей диагностики и прогноза развития заболеваний, связанных с функциональным состоянием биотопов ЖКТ.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в области биотехнологии, микробиологии и проведения биохимических и бактериологических исследований.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработана концепция интегральной оценки состояния микробиоценозов, которая включает систему критериев, полученных методами математического моделирования. Использование биотехнологических методов конструирования пробиотических препаратов позволяет персонифицировать схему микрoэкологической коррекции с учетом специфичности действия antimicrobных препаратов. Предложена оригинальная схема комплексного биохимического анализа микрофлоры кишечника, включающая определение концентраций летучих жирных кислот методом газожидкостной хроматографии, оценку нарушений ферментативной активности, переваривающей способности желудка и микробиологический анализ кала. Доказана необходимость интегральной оценки микробиоценозов различных систем организма для определения типа и глубины изменений микробиоты, связанных с патологическими состояниями организма и воздействием на него антибактериальных, противовирусных химиопрепаратов, а также для расчета эффективности микрoэкологической коррекции состояния микробиоценозов кишечника и ротоглотки. Введены новые критерии функционального состояния микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. Критерии оценки метаболической активности микрофлоры кишечника определяются значениями концентраций летучих жирных кислот в кале. Критерий дисбиотических изменений состава микробиоценоза кишечника определяется содержанием в кале микрофлоры, чувствительной к бактериофагам. Обоснованы референсные значения предложенных критериев.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано преимущество комплексного подхода к оценке состояния микробиоценозов ЖКТ, как к частично-

открытой системе, состоящей из культивируемых и некультивируемых микроорганизмов и их метаболитов, перераспределяющихся между различными полостями организма. Система интегральной оценки микробиоценозов ЖКТ позволяет рассчитать эффективность пробиотикотерапии и персонафицировать программу лечебных мероприятий для заболеваний, связанных с функциональным состоянием ЖКТ. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс биохимических, микробиологических методов исследования и методов математического моделирования. Изложены принципы оценки микробиоценозов как частично-открытых систем средствами многомерной регрессионной статистики и системами распознавания образов с элементами искусственного интеллекта. С помощью методов математического моделирования раскрыты внутренние противоречия между количественным выражением степени микробиологических нарушений микробиоценоза ротоглотки и соотношением интенсивности обсемененности биотопа микроорганизмами различных видов. Изучены модели антибиотико-ассоциированного дисбиоза на лабораторных мышках с целью расчета эффективности протективного действия лактулозы в определенных дозах и экспозиции. Проведена модернизация технологии приготовления пробиотических препаратов, предназначенных для коррекции микрoэкологических нарушений биотопов желудочно-кишечного тракта, которая заключается в изменении количественного соотношения штаммов лактобацилл в двухвидовой композиции.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан и внедрен комплексный анализ микрофлоры кишечника, определены референсные значения критериев оценки, созданы алгоритмы и математические модели, расширяющие возможности диагностики заболеваний, связанных с функциональным состоянием ЖКТ. Определены классификационные правила линейного дискриминантного анализа концентраций летучих жирных кислот в слюне, и созданы математические модели состояния микробиоценоза на базе искусственных нейронных сетей, которые расширяют возможности дифференциальной диагностики острого бронхита и острой пневмонии. Представлена заявка на изобретение №2015148003 от 16.11.2015 «Способ дифференциальной диагностики острого бронхита и острой пневмонии», получено положительное решение. Создан метод «Оптимизации состава пробиотических препаратов по его метаболическому профилю», который позволяет персонафицировать программу лечебных мероприятий в зависимости от применяемого антимикробного препарата. Представлены 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).

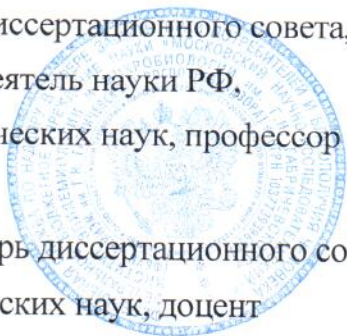
Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа проведена на высоком научно-методическом уровне с помощью классических современных биохимических и микробиологических методов исследования с использованием сертифицированного, поверенного оборудования. Теоретическая часть работы построена на анализе данных литературы и опирается на обширный отечественный и мировой опыт, накопленный в области исследований микробиоты человека и ее роли в поддержании здоровья. Идея базируется на необходимости интегральной оценки микробиоценозов с учетом современных достижений в области исследований метагенома и метаболома микробиоты для персонализации лечения и профилактики заболеваний. В работе использовано сравнение авторских данных с данными литературы, полученными ранее по выбранной тематике. Установлено, что с помощью методов математического моделирования можно более точно рассчитать протективную эффективность дозы и экспозиции пребиотика при действии антимикробных, противоопухолевых и гормональных препаратов на микробиоценоз ЖКТ. Используются современные высокотехнологичные методы исследования и математического моделирования.

Личный вклад соискателя состоит в выборе объектов и методов, которое включает биохимическое, микроскопическое, бактериологическое исследование биоматериалов, проведены расчеты средствами математического моделирования и статистическая обработка результатов. К личному вкладу относится разработка технологии подбора консорциума штаммов лактобацилл, и моделирование антибиотико-ассоциированного дисбиоза на лабораторных мышцах. Личное участие так же заключается в обосновании выводов и практических рекомендаций. Исследования с применением газожидкостной хроматографии проводилось совместно с сотрудниками ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского и ООО НИФ «Ультрасан»: Кондраковой О.А., Бабиным В.Н., Дубининым А.В., Кошкиной Н.К., Гудовой Н.В., Борониной Т.С., Иконниковым Н.С.; Микробиологические исследования - совместно с сотрудниками Гусаровой М.П., Затеваловой Е.А., Воропаевой Е.А.; копрологические исследования — совместно с Гречишниковой О.Г. Исследования, включающие обследование пациентов с бронхо-легочной патологией проводились совместно с сотрудниками ГБУЗ МО МОНИКИ Феклисовой Л.В., Мескиной Е.Р., Медведевой Е.И. Исследования, включающие обследование пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, проводились совместно с сотрудником ФГБУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии» Минздравсоцразвития России Шапкиной Н.И. Исследования, включающие обследование пациентов с онкопатологией, проводились совместно с сотрудниками ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Цейтлиным Г.Г. и Коноваловой М.В.

На заседании 06 октября 2016 г. диссертационный совет принял решение присудить Затевалову А.М. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 12 докторов наук по специальности 03.02.03. -микробиология, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель диссертационного совета,  
Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор биологических наук, профессор



Алешкин Владимир Андрианович

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

Борисова Ольга Юрьевна

06.10.2016 г.