

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

**Кобринского Бориса Аркадьевича на диссертационную работу
Затевалова Александра Михайловича на тему «Интегральная оценка
состояния микробиоценозов биотопов желудочно-кишечного тракта и
методы коррекции их нарушений», представленную на соискание
ученой степени доктора биологических наук,
по специальностям 03.01.06 — Биотехнология (в том числе
бионанотехнологии) и 03.02.03 Микробиология**

Диссертационное исследование А.М. Затевалова является актуальным для биотехнологии и микробиологии. В нем получена интегральная оценка состояния микробиоценозов желудочно-кишечного тракта при использовании методов математического моделирования состояния микробиоты. При этом микробиоценоз человека рассматривается как сложная биологическая система, сложившаяся в результате симбиоза макроорганизма и его микробиоты. В последний период времени микроорганизмы, составляющие микробиоту человека, определяются в omics-технологиях как часть сложной биологической системы, которая реагирует изменением метагенома, протеома и метаболома на воздействие внешних факторов. Для оценки этих изменений в представленной работе широко использован аппарат математического моделирования, методы многомерной статистики и системы распознавания образов. Следует отметить, что исследования биологических систем в целях медицинской диагностики позволяет выйти на качественно новый уровень знаний – персонифицированной, упреждающей и профилактической медицины, приходящей на смену реактивной медицины.

Целью работы, сформулированной достаточно четко, является создание системы интегральной оценки микробиоценозов, основывающейся на использовании биотехнологических методов исследования микрофлоры.

Научная новизна полученных автором результатов несомненна.

Оценка ферментативной активности переваривающей способности желудка на основе копрологических синдромов осуществлена с

использованием специально созданных алгоритмов, использующих формализованные данные макро-, микроскопии и биохимических реакций кала. Степень микробиологических нарушений микробиоценозов ротоглотки и кишечного тракта определена при использовании искусственной нейронной сети (ИНС), позволяющей осуществлять обучение сети на примерах различных ситуаций (диссертантом видимо случайно написано, что искусственные нейронные сети получены, а не обучены).

На основе исходно нечетких критериев оценки микробиоценозов желудочно-кишечного тракта получены новые критерии на обученной нейронной сети и обоснованы их референсные значения. Возможность повысить точность оценки состояния метаболома микробиоценозов ротоглотки пациентов с различными степенями микробиологических нарушений показана при применении дискриминантного анализа.

Полученные с использованием математических методов решающие правила и алгоритмы объединены в интегральную систему оценки состояния микробиоценозов желудочно-кишечного тракта, определяющую вектор и глубину изменений состава и функциональных нарушений микрофлоры под действием различных факторов.

Для расширения возможностей оценки состояния микробиоценозов ротоглотки у пациентов с острым бронхитом и острой пневмонией построены математические модели состояния микробиоценоза ротоглотки и состояния его метаболома. В качестве модели использованы искусственные нейронные сети, позволившие классифицировать микробиоценозы по интенсивности обсемененности задней стенки глотки микроорганизмами.

Получена оценка функциональных изменений микробиоценоза (на модели антибиотико-ассоциированного дисбиоза у мышей) и построена математическая модель состояния метаболома при воздействии антимикробных, противоопухолевых и гормональных препаратов. Исследовано протективное действие пребиотика лактулозы в зависимости от ее дозы и экспозиции. Полученные дискриминантные функции позволили

персонифицировать подбор дозы и экспозиции пребиотиков в зависимости от применяемого препарата.

Несомненную ценность представляет персонифицированный подход к конструированию препаратов на основе пробиотиков, содержащих два вида лактобацилл. Для создания персонифицированного пробиотического препарата для определенного антимикробного химиопрепарата в работе предлагается такой состав консорциума лактобацилл, который покрывает дефицит летучих жирных кислот в кишечнике, синергетически увеличивающих свою концентрацию. Предлагаемая модель персонификации выполнена для варианта антибиотико-ассоциированного дисбиоза у мышей. Полученный результат предполагает возможность переноса данного решения на человека при соответствующей доработке на статистически представительном объеме клинического материала.

Среди теоретических аспектов работы можно выделить предложенную диссертантом концепцию оценки состояния микробиоценозов желудочно-кишечного тракта, включающую интегральную систему критериев, полученных с применением методов математического моделирования. При этом микробиоценоз рассматривается как закрытая биологическая система, которая при использовании методов математического моделирования открывает дополнительные возможности для получения новых данных об исследуемой реальности.

Теоретические положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации А.М. Затевалова, могут быть внедрены для повышения эффективности диагностики и оптимизации схем лечения дисбиозов желудочно-кишечного тракта и расширения возможностей оценки микробиоценоза ротоглотки при диагностике острых респираторных заболеваний. Полученные референсные значения критериев избытка микрофлоры, чувствительной к родственным бактериофагам, а также концентраций летучих жирных кислот в кале и их производных могут быть использованы для интегральной оценки состояния микробиоценоза

кишечника. Для оптимизации средств микроэкологической коррекции в зависимости от применяемого антимикробного, противоопухолевого или гормонального средства следует учитывать синергетический эффект метаболической активности лактобацилл и подбирать их оптимальное соотношение.

Диссертация построена практически по традиционному плану, хотя раздел о материалах и методах исследования включен во введение, а не выделен в качестве отдельной главы. Таким образом представленная работа состоит из введения, обзора литературы, четырех глав полученных результатов собственных исследований с их обсуждениями, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейших исследований, а также списка литературы и приложений.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, четко формулирует цель и задачи по ее достижению, описывает теоретическую и практическую значимость исследования, объекты, методологию и методы исследования, формулирует положения, выносимые на защиту.

Недостатком вводного раздела «Методология и методы исследования» является отсутствие упоминания об использовании математических методов. В подразделе «Статистическая обработка», который правильнее было бы назвать «Математико-статистические методы», доступным языком описаны использованные методы – искусственные нейронные сети, дискриминантный и дисперсионный анализ. К сожалению, не дано определения математической модели – понятия, часто используемого в работе и нет упоминания о методе корреляционного анализа. В подразделе «Метод экспертной оценки» недостатком является описание формы, в которой осуществлялась эта оценка врачом-экспертом. Значительный объем исследования в полной мере соответствует поставленным задачам.

В обзоре литературы описаны современные подходы к оценке микробиоценозов различных биотопов желудочно-кишечного тракта с позиции омикс-технологий, рассмотрены механизмы влияния про-,

пребиотиков на микробиоценозы, подробно описаны методы классификации — линейный дискриминантный анализ и искусственные нейронные сети. В то же время имеется ряд неточностей. Не совсем правильно изложено содержание ссылки №147. Нет ссылки на цитату, определяющую понятие метаболомика (с.35). Ошибочно указано на определение зависимости в конкретных дискриминантных функциях (с.45), правильнее было указать о значении различных переменных. Представляется, что было бы также полезно уделить место методу экспертных оценок.

Во второй главе исследуются критерии оценки микробиоценоза кишечника и ротоглотки. Сформулированы алгоритмы ферментативной активности и переваривающей способности желудка, применение которых в определении копрологических синдромов показало высокую эффективность (98,7% совпадений положительных ответов и отсутствие ложных синдромов). Высокое качество оценки степени микробиологических нарушений микрофлоры кишечника (свыше 90%) показано в результате обучения искусственной нейронной сети. Хорошие результаты применения ИНС получены на данных бактериологического анализа. Что касается отдельных вариантов неэффективного применения ИНС, то это нормальное явление для большого исследования и диссертант дает ясное объяснение для этих случаев. Как показатели метаболического паспорта предложены критерии метаболической активности микрофлоры кишечника, средние значения медиан и интерквартильного размаха. Особо следует отметить предложенное автором разъяснение результатов по полученным решающим правилам дискриминантного анализа для оценки степени микробиологических нарушений микрофлоры. Также в работе определены референсные значения критерия избытка микрофлоры, чувствительной к родственным бактериофагам, а также концентраций летучих жирных кислот в кале. При обработке и анализе полученных данных были корректно использованы различные математико-статистические методы.

В третьей главе исследуются особенности микробиоценозов на модели

антибиотико-ассоциированного дисбиоза мышей. Исследуется влияние на метаболитом кишечника мышей антимикробных, противоопухолевых и гормональных химиопрепаратов методом линейного дискриминантного анализа концентраций летучих жирных кислот в содержимом кишечника. Хорошо представлено в графической форме распределение центроидов в многомерном пространстве дискриминантного анализа с указанием выявленных достоверных отличий и сходства между отдельными препаратами. Представлена математическая оценка эффективности действия лактулозы в различных дозах и экспозиции. По формуле определен ее протективный эффект и установлен наиболее токсичный химиопрепарат – амоксициклин.

В четвертой главе обращает внимание показанная диссертантом возможность выявления инфекционного процесса при обучении искусственной нейронной сети на данных микробиологического анализа микрофлоры ротоглотки при проблемах диагностики прямым методом. Для дифференциальной диагностики пациентов с острым бронхитом и острой пневмонией получены уравнения, использующие показатели состояния микробиоценоза ротоглотки. Достоверность диагностики по решающим правилам в среднем превышает 95%.

В пятой главе описан метод оптимизации состава консорциума лактобацилл для создания персонафицированного средства микробиологической коррекции в зависимости от применяемого антимикробного, противоопухолевого и гормонального химиопрепарата. Оптимальный консорциум базировался на наибольшем числе совпадений дефицитных концентраций ЛЖК в модели антибиотико-ассоциированного дисбиоза и профицитных ЛЖК в двухвидовых консорциумах штаммов лактобацилл.

В заключении А.М. Затеваловым в сжатой форме корректно обсуждены и обоснованы основные результаты работы. Выводы отвечают поставленным задачам. Рекомендации четко изложены.

Работа хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами.

К замечаниям относятся многочисленные опечатки, стилистические и грамматические погрешности и опiski («В исследованиях ряда авторов R. Goodacre (2007 г.) ...» на с.5 другие авторы не приведены; «рассматривать как орган отдельный человека» на с.2; «Наиболее эффективными среди современных биофизических [вместо биоинформационных] методов генома, протеома и метаболома являются использование методов многомерной статистики ...» на с.5-6 и др.).

По теме диссертации автором опубликовано 55 научных работ, в том числе 21 статья в журналах из списка изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора биологических наук, одни Федеральные клинические рекомендации, 5 монографий и 2 патента. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международных и Всероссийских конференциях.

Список литературы включает в себя 200 источников, в том числе 109 отечественных и 91 зарубежный. Работа изложена на 217 страницах, содержит 80 таблиц, 61 рисунок и 4 приложения.

Сделанные замечания не снижают ценность представленной работы.

Автореферат имеет традиционную структуру, отражает основные положения и содержание диссертационной работы. Диссертация и автореферат соответствуют требованиям ВАК при Минобрнауки России ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и оформления». Замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет.

Заключение

Диссертационная работа Затевалова Александра Михайловича на тему «Интегральная оценка состояния микробиоценозов биотопов желудочно-кишечного тракта и методы коррекции их нарушений» соответствует специальностям 03.01.06 — Биотехнология (в том числе

бионанотехнологии) и 03.02.03 — Микробиология и является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научная проблема комплексного подхода к интегральной оценке состояния микробиоценоза ЖКТ, как необходимого условия многофакторного анализа инфекционного процесса и прогноза развития заболеваний пищеварительного тракта с использованием ряда современных математических методов анализа данных.

По своей актуальности, новизне и практической значимости рассматриваемая диссертационная работа отвечает требованиям п.9 Постановления Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Затевалов Александр Михайлович заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальностям 03.01.06 — Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 03.02.03 — Микробиология.

Заведующий лабораторией систем поддержки принятия клинических решений Института современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук

доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН

 Кобринский Борис Аркадьевич

117312, Российская Федерация г. Москва, проспект 60-летия Октября, дом 9
Телефон: +7 499 135 4246

Адрес электронной почты: bak@isa.ru

Подпись Кобринского Бориса Аркадьевича
заверяю

Ученый секретарь ФИЦ ИУ РАН

д.т.н.  В.Н. Захаров



14.09/2016