

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕН, заведующего кафедрой микробиологии и вирусологии имени академика Д.К. Заболотного Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Теца Виктора Вениаминовича на диссертационную работу Гудовой Наталии Владимировны на тему «Изучение микробиоценоза ротоглотки у детей методом микробиом-ассоциированной метаболомики», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 – микробиология

Диссертационная работа Гудовой Н.В. посвящена изучению свойств метаболома микробиоценоза ротоглотки. Оценка функционального состояния микробиоценоза ротоглотки проводилась с помощью метаболомики, которая по изменению соотношений концентраций короткоцепочечных жирных кислот в слюне выявляет особенности реакции микробиоты в ответ на респираторные заболевания. В работе установлены референсные значения концентраций короткоцепочечных жирных кислот в слюне в зависимости от возраста пациента. Значительная часть работы посвящена математическому моделированию функционального состояния микробиоты ротоглотки при избыточной бактериальной колонизации, в присутствии респираторного вируса, а также для часто болеющих детей.

Актуальность исследования хорошо аргументирована. Персоналифицированная медицина, благодаря использованию многомерной статистики для анализа больших массивов данных, позволяет определить новые критерии развития болезни, группы риска и проследить динамику течения заболевания. ОМИК-технологии и метаболомика в частности, позволяют получить результаты, меняющие представление о факторах, влияющих на здоровье человека, и способствуют расширению возможностей диагностики и лечения заболеваний.

Интересным результатом работы является использование новой ветви ОМИК-технологий – микробиом-ассоциированной метаболомики, в основу которой положен принцип оценки состояния здоровья человека по реакции его микробиома, а именно по специфике функциональной активности.

Исходными данными для оценки функциональной активности являются концентрации короткоцепочечных жирных кислот, которые являются одними из основных метаболитов микроорганизмов. Они определяются методом газовой

хроматографии с прямым вводом подкисленной слюны в испаритель хроматографа. По соотношениям концентраций короткоцепочечных жирных кислот в слюне можно определить функциональную активность анаэробной части микробиоценоза, а также выявить интегральную протеолитическую активность микрофлоры. Подобранные математическим моделированием соотношения концентраций короткоцепочечных жирных кислот, специфические для дисбиоза ротоглотки различной этиологии, позволяют определить вариант дисбиоза у пациента и при помощи коэффициента уникальности исследовать динамику функциональной активности микробиоценоза ротоглотки. Так в главе 3.2. автор, используя коэффициент уникальности, показал усиление действия *H.rhinovirus* в случае его ассоциации с *Epstein-Barr virus* и ослабление действия *H.metapneumovirus* в случае его ассоциации с *H.adenovirus*.

Таким образом, микробиом-ассоциированная метаболомика имеет большие перспективы для различных медицинских и биологических исследований, а также может существенно дополнить современные методы диагностики в качестве скринингового метода, определяет безусловную актуальность тема диссертационной работы.

Диссертация Гудовой Наталии Владимировны изложена на 147 страницах, состоит из введения, где, сформулированы цель и задачи исследования, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка использованной литературы, включающего 178 ссылок.

Задачи исследования соответствуют цели и раскрывают ее. Обзор литературы включает основополагающие работы и современные публикации последних лет по теме диссертации. Он хорошо структурирован и позволяет читателю разобраться в современном состоянии вопроса. В обзоре суммированы мнения ведущих специалистов по проблемам, ставшим объектом изучения в диссертации. В частности, в обзоре литературы представлены не только современные представления о роли микробиоценоза для здоровья человека, но и подробно обсуждаются сильные и слабые стороны методов математического моделирования состояния микробиоценозов различных биологических локусов человека. В конце каждого параграфа автор выделяет проблемные вопросы в данной области, ответам на которые посвящена диссертационная работа. В разделах, где рассматриваются вопросы, наиболее близко относящиеся к задачам диссертационной работы, аргументируется выбор методов исследования, применяемых в работе.

Глава собственных исследований содержит краткое обобщение литературных данных, логически подводящих читателя к сути проблемы. Изложение начинается с биохимического исследования концентраций короткоцепочечных жирных кислот в слюне

пациентов, не имеющих дисбиозов и респираторных заболеваний, результаты которых будут использоваться в качестве «нормы». Определены возрастные интервалы до 4 месяцев, от 4 месяцев до 14 лет и старше 14 лет, в которых показатели функциональной активности микробиоценоза ротоглотки могут корректно сравниваться. В следующей главе с помощью ROC-анализа рассчитаны референсные значения концентраций короткоцепочечных жирных кислот в слюне и обоснованы наиболее информативные критерии – структурный индекс и индекс изокилот. Следующая глава посвящена математическому моделированию функционального состояния микробиоценоза ротоглотки при бактериальном дисбиозе, при дисбиозе в присутствии респираторного вируса и дисбиозе у часто болеющих детей. В следующей главе результаты математического моделирования применяют к результатам биохимического анализа слюны из групп детей с острым бронхитом и острой внебольничной пневмонией, а также из групп эпизодически и часто болеющих детей. Результаты исследований используются для уточнения состояния микробиоценоза ротоглотки, исследованного бактериологическим, биохимическим и молекулярно-генетическим методами. Результаты работы показали адекватность расчетов математических моделей. Как пример, было показано, что дисбиозы ротоглотки более выражены при остром бронхите. Также было показано, что при остром бронхите дисбиоз, вызванный респираторным вирусом, не встречается отдельно от бактериального дисбиоза. Заключительная глава собственных исследований посвящена двум вариантам компьютерной программы скрининговой диагностики этиологии дисбиоза ротоглотки у детей и выявлению детей, относящихся к группе часто болеющих. Приведены иллюстрации интерфейсов программ, алгоритмы работы и текст на языке программирования Visual Basic.

Изложение результатов хорошо структурировано и логично, что производит хорошее впечатление: сначала определяются критерии для микрофлоры ротоглотки, находящейся в норме, далее рассчитываются референсные значения для концентраций короткоцепочечных жирных кислот в слюне, затем определяются «метаболические отпечатки» дисбиозов бактериальной, вирусной этиологии, часто болеющих детей, и проводится исследование результатов моделирования на группах пациентов с респираторными заболеваниями. Сравнение полученных результатов с литературными данными позволяет оценить вклад автора в решение проблемы. Результаты диссертационной работы Гудовой Наталии Владимировны отличаются высокой степенью новизны и значимости для дальнейших исследований в этой области. Работа выполнена на высоком методическом уровне, включающем бактериологические, биохимические, молекулярно-генетические методы исследований, математическое моделирование.

Предложенный метод исследования, микробиом-ассоциированная метаболомика, выводит качество работы на новую ступень и обозначает перспективы для новых подходов в исследовании здоровья человека. Предложенные программы для ЭВМ имеют широкое прикладное значение и упрощают работу с результатами математического моделирования для широкого круга исследователей.

Результаты работы и представленные выводы соответствуют поставленной цели и задачам диссертационного исследования Гудовой Н.В. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи и 1 тезисы в рецензируемых изданиях, получено 3 патента на изобретения РФ и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Полученные диссертантом результаты достоверны, выводы и заключение обоснованы. Автореферат полно отражает основное содержание диссертации.

Тема диссертации, основные положения и выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют специальности 1.5.11 – микробиология. Автореферат соответствует ГОСТ 7.0.11-2011 и полностью отражает содержание диссертационной работы.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возник вопрос – встречался ли ранее термин микробиом-ассоциированная метаболомика, или аналогичный подход к оценке здоровья человека по реакции его микробиоты, в отечественной или зарубежной литературе? Если нет, то почему этот подход не обозначен в новизне работы?

Также имеется замечание по стилю изложения выводов, который больше похож на перечисление, а не на умозаключения. Однако указанное замечание в целом не снижает общего положительного впечатления от проделанной работы.

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 законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – предиктивная диагностика этиологии острого респираторного заболевания у ребенка, а также определение возможной принадлежности его к группе часто болеющих детей по функциональной активности микробиоценоза ротоглотки. 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, по своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований,

практической значимости соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 26.05.2020 N 751, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N101, от 18.03.2023 N415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Гудова Наталия Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 – микробиология.

Заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии имени академика Д.К. Заболотного Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России)

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: +7 (812) 338-78-95

e-mail: info@lspbmgmu.ru

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАЕН

25.05.2023 год

Подпись Виктора Вениаминовича Теца заверяю:



Тец Виктор Вениаминович

Проректор по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России)

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: +7 (812) 338-78-95

e-mail: info@lspbmgmu.ru

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН



Полушин Юрий Сергеевич