

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.002.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРИКЛАДНОЙ
МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО
НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ
ЧЕЛОВЕКА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 20.05.2022 г. № 12
о присуждении Безродному Святославу Леонидовичу, гражданину РФ, ученой
степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка метода микробиом-ассоциированной экспосомики для интегральной оценки нарушений липидного и углеводного обмена у лиц пожилого возраста» по специальности 1.5.11. Микробиология принята к защите 15.03.2022 г., протокол № 7 диссертационным советом 64.1.002.01 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, Территория «Квартал А», д. 24, приказ о создании № 714/нк от 02.11.2012 г.

Соискатель Безродный Святослав Леонидович, 1991 г. рождения, в 2013 г. окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет пищевых производств» по специальности «Пищевая биотехнология». С 2013 по 2017 гг. обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Российской Федерации по специальности 1.5.11. Микробиология; в настоящее время работает микробиологом научно-производственного отдела ПЦР в Закрытом акционерном обществе «ЭКОлаб».

Диссертация выполнена в научно-производственном отделе ПЦР Закрытого акционерного обществе «ЭКОлаб».

Научный руководитель – Марданлы Сейфаддин Гашим оглы, доктор медицинских наук (3.2.2. Эпидемиология), доцент, Закрытое акционерное общество «ЭКОлаб», президент.

Официальные оппоненты:

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук (1.5.11. Микробиология), профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, 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 Российской Федерации, главный научный сотрудник, г. Москва,

Червинец Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук (1.5.11. Микробиология), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, заведующий кафедрой, г. Тверь,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, в своем положительном заключении, подписанном Рубальским Олегом Васильевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком Российской академии естественных наук, заведующим кафедрой микробиологии и вирусологии, указала, что диссертационная работа «Разработка метода микробиом-ассоциированной экспосомики для интегральной оценки нарушений липидного и углеводного обмена у лиц пожилого возраста» является научно-квалифицированным трудом, результатом которого явилось решение актуальной народно-хозяйственной задачи – разработка системы интегральной оценки взаимодействия

макроорганизм-микробиота, основанной на применении методов ОМИК-технологий, позволяющей эффективно расширить возможности дифференциальной диагностики нарушений углеводного и липидного обмена.

Соискатель имеет **14** опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано **9** работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано **3** работы и 2 программы для ЭВМ. Общий объем работ – 2,3 п. л.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Безродный, С.Л.** Кишечная микробиота как источник новых биомаркеров старения / **С.Л. Безродный, Б.А. Шендеров** // Вестн. Восстановит. Мед. – 2015. – Т. 66, № 2. – С. 40-47. SCOPUS. IF=2.355. Цит. 10.

2. **Безродный, С.Л.** Оценка состояния кишечного микробиоценоза на основе бактериального эндотоксина и плазмалогена у лиц старшего возраста с патологией сахарного диабета 2 типа / **С.Л. Безродный, С.Г. Марданлы, А.М. Затевалов, Е.В. Терёшина, А.Ю. Миронов, В.В. Помазанов** // Клин. Лаб. Диагн. – 2021. – Т. 66, № 9. – С. 565-570. SCOPUS. IF=0,544. Цит. 1.

3. **Безродный, С.Л.** Оценка состояния микробиома у лиц пожилого возраста с нарушениями углеводного и липидного обмена методом микробиом-ассоциированной экспосомики / **С.Л. Безродный, С.Г. Марданлы, А.М. Затевалов, В.В. Помазанов, Э.Р. Мехтиев** // MIR J. – 2022. –Т. 9, №1. – С. 9–17. IF= 0,842; Цит. 0.

На диссертацию и автореферат поступило **4** положительных отзыва без замечаний от: **(1)** д-ра мед. наук, проф. **Харсеевой Галины Георгиевны**, заведующей кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 Ростовского государственного медицинского университета Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону; **(2)** д-ра биол. наук **Затевалова Александра Михайловича**, главного научного сотрудника лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; **(3)** д-ра мед. наук, проф. **Миронова Андрея Юрьевича**, руководителя отдела микробиологии Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; **(4)** д-ра мед. наук **Малышева Владимира Васильевича**, профессора кафедры микробиологии

Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ **Афанасьев Станислав Степанович** является признанным специалистом в сфере исследований микробиома человека и ОМИК-технологий, имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Безродного С.Л. (**Иммунопатол. Аллергол. Инфектол. - 2020. - №2. - С. 90-95; Клин. Лаб. Диагн. - 2020. - Т. 65, №7. - С. 443-453; 2016. - Т. 61, № 2. - С. 117-121; Журн. Микробиол. Эпидемиол. Иммунобиол. - 2019. - №5. - С. 40-46; 2019. - №6. - С. 13-20; Астрахан. Мед. Журн. - 2019. - Т. 14, №3. - С. 8-20; 2018. - Т. 13, №2. - С. 17-31; 2018. - Т. 13, № 4. - С. 32-42; Вестн. Оториноларингол. 2018. - Т. 83, №5. - С. 31-35; Усп. Мед. Микол. - 2018. - Т. 18. - С. 153-157; Иммунология. - 2017. - Т. 38, № 2. - С. 96-100; Бюлл. Вост.-Сиб. Науч. Центра Сиб. Отд. Рос. Акад. Мед. Наук. - 2016. - Т. 1, № 3-2 (109). С. 168-173; Вестн. Новых Мед. Тех. - 2016. - Т. 23, № 2. - С. 126-133);**

доктор медицинских наук, профессор **Червинец Вячеслав Михайлович** является специалистом в области медицинской микробиологии и имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Безродного С.Л. (**Клин. Лаб. Диагн. - 2021. - Т. 66, № 1. - С. 45-51; 2020. - Т. 65, №1. - С. 42-49; 2019. - Т. 64, № 8. - С. 507-512; Тверск. Мед. Журн. - 2021. - №2. - С. 33-43; Совр. Наука: Актуал. Пробл. Теор. Практ. Сер. Естеств. Тех. Науки. - 2021. - № 8. - С. 16-23; 2020. № 8-2. С. 37-41; 2020. - №12. - С. 41-49; Патол. Физиол. Экспер. Тер. - 2020. - Т. 64, № 1. - С. 84-90; 2020. - Т. 64, №4. - С. 101-105; Бюлл. Оренбург. Науч. Центр. УрО РАН. - 2019. - № 3. - С. 26).**

Назначение ведущей организации обосновано широкой известностью ее достижений в области медицинской микробиологии и исследований микробиома человека, наличием публикаций в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Безродного С.Л. (**Inf. Gen. Evolut. - 2021. - Т. 88. - С. 104711; Вестн. Рос. Военно-Мед. Акад. - 2021. - Т. 23, №4. - С. 79-84; Экспер. Клин. Гастроэнтерол. - 2021. - № 10(194). - С. 109-117; Перм. Мед. Журн. -**

2021. - Т. 38, № 5. - С. 115-122; **Совр. Пробл. Науки Образов.** - 2021. - № 4. - С. 56; Пат. RU195313U1, 22.01.2020. Заяв. № 2019128205 от 09.09.2019; **Бюлл. Экспер. Биол. Мед.** - 2019. - Т. 167, № 6. - С. 783-787; **Астрахан. Мед. Журн.** - 2018. - Т. 13, № 2. - С. 17-31; 2016. Т. 11. № 2. С. 8-16; 2016. Т. 11. № 3. С. 8-17; **Inf. Dis.** - 2016. - V 14, N2. - P. 31-40; **Bacteriophage.** - 2016. - V. 6, N4. - P. e1251379), а также наличием ученых, являющихся безусловными специалистами по теме диссертации Безродного С.Л.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана оригинальная технология микробиом-ассоциированной экспосомики, основанная на определении малых молекул микробного происхождения в крови, позволяющая проводить скрининговую диагностику нарушений углеводного и липидного обмена, применимая также для других заболеваний и групп риска;

предложены критерии интегральной оценки взаимодействия макроорганизма и его микробиома с использованием диагностических коэффициентов математических моделей линейного дискриминантного анализа сахарного диабета СД2 и сочетанной дислипидемии СЧДЛ, которые являются классификационными уравнениями математических моделей линейного дискриминантного анализа;

доказано, что нарушения углеводного обмена у лиц пожилого возраста сопровождаются увеличением количества малых молекул микробного происхождения в крови, в том числе гидроксикислот – компонентов бактериального эндотоксина, и снижением представленности малых молекул микробного происхождения, принадлежащих к флотипу *Bacteroidetes* в микробиоме;

введены основные пороговые показатели критериев интегральной оценки взаимодействия макроорганизма и микробиома, характерных для нарушений углеводного обмена: микробные маркеры бактериального плазмалогена и бактериального эндотоксина;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что пороговые значения уровней микробных маркеров бактериального плазмалогена при нарушениях углеводного обмена выше 20,66 мг/л, а уровень микробных маркеров бактериального эндотоксина - выше 0,48 нмоль/мл. Диагностическая точность для пороговых значений уровней микробных маркеров бактериального плазмалогена и эндотоксина при нарушении углеводного обмена составляют 68,5 и 65,5 %, соответственно.

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования: газовая хроматография масс-спектрометрия (определение концентрации малых молекул микробного происхождения в крови), биохимический анализ крови (определение содержания общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, глюкозы).

изложены принципы стохастического моделирования и зависимости точности соотношений определенных концентраций малых молекул микробного происхождения в крови, определяющих степень изменений микробиома, в зависимости от тяжести и направленности нарушений углеводного и липидного обмена;

раскрыты механизмы эндотоксемии при нарушениях углеводного и липидного обмена, заключающиеся в повышенном уровне гидроксикислот в крови пожилых лиц и повышенной кишечной проницаемости; и роль в нарушениях липидного и углеводного обмена основных фило типов микробиома человека (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Fungi*);

изучены корреляционные связи коэффициентов уникальности математических моделей сахарного диабета СД2 и сочетанной дислипидемии СЧДЛ с биохимическими характеристиками крови: общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, глюкоза при нарушениях углеводного и липидного обмена;

проведено исследование влияния нарушений углеводного и липидного обмена на представленность малых молекул микробного происхождения октадеценового альдегида и 2-, 3-гидроксикислот основных фило типов микробиома человека - *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Fungi* - в крови.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены материалы для учебной программы Б1.О.05.03 Микробиология (специальность 33.05.01 Фармация) фармацевтического факультета Государственного гуманитарно-технологического университета, (Справка о внедрении от 01.09.2021г.) - учрежденческий уровень внедрения;

определены перспективы для практического использования микробиом-ассоциированной экспосомы в медицине и фармацевтике в учебном пособии «Предиктивная диагностика сахарного диабета 2 типа и сочетанной дислипидемии по анализу экспосома человека» / Безродный С.Л. и др., – Орехово-Зуево: ГГТУ. 2021. – 40 с. ISBN 978-5-87471-395-9 (Акт внедрения Государственного гуманитарно-технологического университета от 15.09.2021) - федеральный уровень внедрения;

созданы классификационные уравнения, которые использованы в программе ЭВМ «Дислипидемия – скрин» для скрининговой дифференциальной диагностики дислипидемии и лечения нарушений липидного обмена. Получено авторское свидетельство № 2022612817 от 28.02.2022 - федеральный уровень внедрения;

полученные классификационные уравнения использованы в программе ЭВМ «Диабет – скрин» для скрининговой диагностики сахарного диабета 2 типа. Получено авторское свидетельство № 2022612120 от 08.02.2022) - федеральный уровень внедрения.

представлены математические модели линейного дискриминантного анализа «СД2» и «СЧДЛ», позволяющие с высокой прогностической точностью определять наличие сахарного диабета 2 типа и сочетанной дислипидемии по соотношению концентраций малых молекул микробного происхождения 3-гидроксимиристиновая (3h14); 10-метил-гексадекановая (10Me16); Изононадекановая (i19), 9-изогептатадеценная (i17:1d9); холестендиол (Cholestendiol); транс-9-гексадеценная (16:1d9t); 2-гидрокситетракозановая (2h24), 9-изогептатадеценная (i17:1d9); 11-эйкозеновая (20:1d11); изомиристиновый альдегид (i14a) в крови пожилых лиц.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, воспроизводимость результатов проверена в различных условиях с необходимым количеством повторов;

идея диссертационного исследования об использовании части метаболома человека, связанного с химическими соединениями, привнесенными извне, и имеющими микробное происхождение для интегральной характеристики нарушений углеводного и липидного обмена у лиц пожилого возраста, опирается на анализ имеющихся в научной литературе экспериментальных и теоретических данных, обобщении опыта ведущих исследовательских групп по ОМИК-технологиям и персонализированной медицине;

установлена частичная корреляция полученных автором результатов с опубликованными ранее в научной литературе данными независимых зарубежных авторов в части роли микробиома в развитии нарушений углеводного и липидного обмена;

использованы современные методы получения и обработки информации в рамках систем сбора, обработки и визуализации данных: программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel 2016.

Личный вклад соискателя состоит в:

проведении автором лично следующих этапов работы: анализ научной литературы, определение роли микробиома человека в нарушениях углеводного и липидного обмена; определение малых молекул микробного происхождения в крови методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии; математическое моделирование и его использование в ОМИК-технологиях; апробация результатов исследования, обработка, оформление и публикация результатов.

На заседании 20.05.2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Безродному С.Л. за решение задачи разработки метода микробиом-ассоциированной экспосомики для скрининговой диагностики нарушений углеводного и липидного обмена, важной для медицинской и микробиологической отраслей науки, ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **20** человек, из них **9** докторов наук по специальности 1.5.11. Микробиология, участвовавших в заседании, из **23** человек, входящих в состав совета, проголосовали: за **18**, против **2**, недействительных бюллетеней **нет**.

Председатель
диссертационного совета
академик РАН, д.м.н., профессор



(Дятлов Иван Алексеевич)

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.б.н.

(Фурсова Надежда Константиновна)

Дата оформления Заключения – 20.05.2022 г.

Печать организации, на базе которой создан диссертационный совет.