

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Астраханский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

О.А. Башкина

« 28 » апреля 2022 г.



ОТЗЫВ

ведущего учреждения – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Безродного Святослава Леонидовича на тему «Разработка метода микробиом-ассоциированной экспосомики для интегральной оценки нарушений липидного и углеводного обмена у лиц пожилого возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 – «микробиология» к защите в диссертационный совет Д 64.1.002.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Безродного Святослава Леонидовича посвящена исследованию микробиома человека, а также расширению возможностей диагностики и прогноза развития заболеваний, связанных с нарушением углеводного и липидного обмена у пожилых людей. Известно, что нарушения углеводного обмена сопровождаются эндотоксемией, источником которой может быть микробиом человека. Анализ содержания в крови малых молекул микробного происхождения, или, как их называют в англоязычной литературе, Small molecules originating from microbes

(SMOM), позволяет оценить взаимодействие макроорганизма и микробиоты с помощью интегральных показателей, а также критериев, полученных в результате математического моделирования. Для получения критериев оценки системы макроорганизм-микробиота с помощью математического моделирования, использована современная ОМИК-технология – экспосомика. Предложенная автором система оценки использует только часть экспосома, связана с концентрациями SMOM в крови и называется микробиом-ассоциированная экспосомика. Применение микробиом-ассоциированной экспосомики расширяет возможности персонифицированной, превентивной и профилактической медицины, что оказывает влияние на качество лечения и его результативность. Применение автором комплексного подхода к интегральной оценке системы макроорганизм-микробиота с использованием математического моделирования является современным исследованием, выполненным на высоком технологическом уровне.

Тема диссертационной работы С.Л. Безродного, посвященной реализации системного подхода к интегральной оценке состояния микробиома как необходимого условия многофакторного анализа нарушений углеводного и липидного обмена, является актуальной задачей микробиологии.

Новизна исследований и полученных результатов

Научная новизна работы состоит в том, что предложены интегральные критерии для оценки эндотоксемии при нарушении углеводного обмена, а именно концентрации микробных маркеров бактериального плазмалогена и эндотоксина в крови, для которых с помощью ROC-анализа рассчитаны пороговые концентрации.

Критерием структуры микробиома предложено считать отношение представленности фило типа *Bacteroidetes* к фило типу *Furmicutes* (B/F), рассчитанное по соотношению концентраций SMOM в крови. Для критерия (B/F) также рассчитаны пороговые значения с помощью ROC-анализа.

С помощью методов математического моделирования были построены модели линейного дискриминантного анализа «СД2», «СЧДЛ» и «ДЛП», с помощью которых были получены решающие правила для предиктивной диагностики сахарного диабета 2 типа, сочетанной дислипидемии у лиц пожилого

возраста и решающие правила для дифференциальной диагностики типа дислипидемии по классификации Фредериксона.

Таким образом, исследования С.Л. Безродного полностью соответствуют критериям новизны.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов

О достоверности результатов работы свидетельствует достаточный объем исследований с применением современных высокочувствительных и специфичных методик, средств математического моделирования, адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Достоверность результатов исследований не вызывает сомнения. Работа основана на большом объеме материала: 163 биохимических исследований крови; 163 хромато-масс-спектрометрических анализов крови. Для обработки результатов использованы методы вариационной статистики, реализуемые с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 8.0. Для определения в работе статистически значимых различий между средними значениями двух групп с использованием параметрических методов применялся t-критерий Фишера-Стьюдента, а с использованием непараметрических методов – U-критерий Манна-Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки соответствия полученных результатов теоретической гипотезе использовали χ^2 -критерий. Корреляции оценивали с помощью критерия Пирсона. Для математического моделирования использовали построение дискриминантной функции и линейных классификационных функций, которое проводили с помощью пакета Discriminant Analysis программы Statistica 8.0.

Результаты исследований и основные научные положения диссертации объективны, достоверны и обоснованы. Выводы и рекомендации вытекают из результатов исследований, соответствуют поставленным задачам и логически завершают диссертационную работу. По теме диссертации автором опубликованы 8 работ, в том числе 3 статьи в журналах из списка изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук, одно учебное пособие и

зарегистрированы 2 программы для ЭВМ. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 8 международных и всероссийских конференциях.

Содержание диссертации Безродного Святослава Леонидовича на тему «Разработка метода микробиом-ассоциированной экспосомики для интегральной оценки нарушений липидного и углеводного обмена у лиц пожилого возраста», соответствует специальности 1.5.11 – «микробиология».

Материалы диссертации изложены на 150 страницах машинописного текста, иллюстрированы 31 таблицами, 16 рисунками. Диссертационная работа включает введение, в которое входят методология, материалы и методы исследования, обзор литературы, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы в диссертации содержит 217 источников, из которых 46 работ отечественных и 171 работа зарубежных авторов.

Автореферат имеет традиционную структуру, отражает основные положения и содержание диссертационной работы, соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации и ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и оформления». Замечаний по оформлению автореферата нет.

Значимость результатов исследований, выводов и практических рекомендаций для науки и производства

Диссертационное исследование Безродного С.Л., несомненно, имеет большую практическую ценность. Создан новый подход к оценке взаимодействия макроорганизма и микробиоты. Он включает интегральную систему критериев, полученных методами математического моделирования, и позволяет оценивать систему взаимодействия макроорганизм – микробиота при нарушении углеводного и липидного обмена у лиц пожилого возраста.

Разработано учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей «Предиктивная диагностика сахарного диабета 2 типа и сочетанной дислипидемии по анализу экспосома человека».

Обоснована необходимость интегральной и персонифицированной оценки системы макроорганизм-микробиота с помощью концентраций микробных маркеров в крови.

Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией разработаны математические модели состояния микробиома. Таким образом расширены возможности дифференциальной клинико-лабораторной диагностики этих заболеваний.

Референсные значения критериев, определяющих концентрации в крови малых молекул микробного происхождения, дают возможность оценить состояние системы макроорганизм – микробиом и опираться на них при коррекции лечения.

Все вышеперечисленное подчеркивает практическую значимость работы, так как позволяет расширить диагностические и прогностические возможности исследования микробиома.

Конкретные рекомендации ведущей организации по использованию результатов и выводов диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Безродного С.Л., могут быть внедрены для расширения возможностей диагностики нарушений углеводного и липидного обмена, персонализации средств микроэкологической коррекции.

Заключение

Диссертационная работа Безродного Святослава Леонидовича на тему: «Разработка метода микробиом-ассоциированной экспосомики для интегральной оценки нарушений липидного и углеводного обмена у лиц пожилого возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 – «микробиология», является научно-квалифицированным трудом, результатом которого явилось решение актуальной народно-хозяйственной задачи – системы интегральной оценки взаимодействия макроорганизм – микробиота, основанную на применении методов ОМИК-технологий, позволяющее эффективно расширить возможности дифференциальной диагностики нарушений углеводного и липидного обмена.

По своей актуальности, новизне и практической значимости рассматриваемая диссертационная работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от

02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, с изменениями, внесенными Решением Верховного Суда РФ от 21.04.2014 N АКПИ14-115, Постановлением Правительства Российской Федерации от 26.05.2020 № 751), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Безродный Святослав Леонидович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11 – «микробиология».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры микробиологии и вирусологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8 от 21 марта 2022 года.

Отзыв подготовил

заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук,

профессор



Рубальский Олег Васильевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

414000, Российская Федерация, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Телефон: +7 (8512) 52-41-43, e-mail: post@astgmu.ru

