

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук Топтыгиной Анны Павловны на диссертационную работу Бондаревой Марины Александровны «Антигенная мимикрия как механизм регуляции гуморального иммунного ответа микробиотой», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. «Иммунология»

Актуальность избранной темы

С момента появления многоклеточных организмов на Земле всё развитие жизни сопровождалось противостоянием и взаимодействием микро- и макроорганизмов. Постепенно из антагонистических эти взаимоотношения перешли к комменсальным и мутуальным. Оказалось, что проживание неагрессивных микроорганизмов на барьерных тканях не только не наносит вреда, но даже приносит пользу хозяину. В результате сотни миллионов лет шла коэволюция макроорганизмов и их микробиоты. Например, есть микроорганизмы, живущие только в кишечнике пчёл и больше нигде на Земле, но если пчела лишится этой своей микробиоты, она не сможет производить мёд. Исследования гнотобионтных мышей показали, к каким катастрофическим последствиям для иммунитета и организма в целом приводит отсутствие микробиоты. Совместное формирование и проживание микробиоты и её хозяина подразумевает взаимные влияния и контроль. Интересно, что организм хозяина контролирует состав микробиоты, а та, в свою очередь, контролирует состояние организма хозяина, вплоть до его настроения и поведения, в том числе и пищевого. Многие аспекты таких взаимоотношений подвергались исследованию, но всё ещё остается много белых пятен в этой области. Несомненно, воздействуя на микробиоту, её состав и активность можно добиваться изменений в организме хозяина, что имеет терапевтические перспективы для широкого круга заболеваний. Однако прежде, чем переходить к терапии, необходимо детально понимать какие взаимодействия с микробиотой и её продуктами и как влияют на организм хозяина и не повлечёт ли активное вмешательство в состав микробиоты негативных последствий. В связи с вышесказанным диссертационная работа Бондаревой Марины Александровны,

направленная на исследование взаимодействия и взаимной регуляции микробиоты и иммунной системы хозяина на основе антигенной мимикрии является весьма актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Новизна результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. Впервые было показано, что антитела против комменсальной бактерии *Streptococcus salivarius* способны обеспечивать гетерологичную иммунную защиту против вирусов SARS-CoV-2. Доказан механизм по типу молекулярной мимикрии такого перекрёстного реагирования. Обнаружено, что IgA-антитела против другого компонента микробиоты, *Akkermansia muciniphila* в условиях нарушения толерантности к глюкозе способны перекрёстно реагировать с тканями поджелудочной железы, что может быть одним из механизмов формирования диабета. Доказано, что формирование этих антител зависит от TLR4-сигнального пути.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в полученных новых сведениях о протективных свойствах антител к бактериям нормальной микробиоты слизистых против патогенного вируса SARS-CoV-2. При этом иммунный ответ на вакцину к SARS-CoV-2 изменяет состав бактериальной части микробиоты за счет кросс-реактивности. Показано, что в условиях нарушения толерантности к глюкозе формируются IgA-антитела к нормальной микробиоте по TLR4-зависимому пути, способные связывать антигены поджелудочной железы. Выявленный механизм расширяет наши представления об иммунопатогенезе формирования диабета.

Кроме того, диссертация имеет важное практическое значение. Показано, что применение пробиотического штамма *S. salivarius* K12 способно усиливать антительный ответ в слизистых на вакцинацию против SARS-CoV-2. Обнаружение важной роли IgA-антител против *Akkermansia muciniphila* в иммунопатогенезе диабета открывает новое окно возможности терапии этого заболевания за счёт таргетного воздействия на микробиом хозяина.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Достоверность полученных в работе результатов не вызывает сомнения. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне с использованием современных микробиологических, молекулярно-генетических, иммунологических, биохимических методов на сертифицированном оборудовании. Исследования проводили как на уровне целого организма (линейные мыши, добровольцы), так и на уровне органов, тканей, клеток и отдельных молекул. В процессе выполнения работы были обследованы достаточные для статистического анализа группы добровольцев и лабораторных животных. Для статистической обработки полученных данных были использованы общепринятые методы статистики и стандартные пакеты программ, позволяющие оценить достоверность выявленных изменений.

Основные положения и выводы, сформулированные автором, являются логически обоснованными, полученные данные сопоставлены с результатами других исследователей.

Результаты диссертационной работы Бондаревой М.А. полно представлены в 4 печатных работах в периодических рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для опубликования основных научных результатов диссертационных работ, в том числе 3 из них в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI, и обсуждены на 7 Международных и российских конференциях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует ее основным положениям.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Бондаревой М.А. построена по традиционному плану. Во введении автор обосновывает актуальность исследования, излагает цель и задачи, описывает новизну и практическую значимость работы, представляет положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы подробно описаны роль микробиоты в нормальном функционировании организма, механизмы контроля состава микробиоты и роль IgA в этом процессе, влияние

вирусов SARS-CoV-2 на микробиоту, и участие *Akkermansia muciniphila* в регуляции функций иммунной системы.

В главе Материалы и методы представлена методическая часть работы: подробно изложены различные методы, использованные в исследованиях, что не оставляет сомнений в активном и непосредственном участии диссертанта в выполнении научных исследований.

В главе Результаты описаны этапы проведенных исследований. Так показано, что изменение состава микробиоты ротовой полости при вакцинации мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 индуцировано формированием антител против S-белка в слюне; антитела против S-белка распознают компоненты микробиоты, в частности *S. salivarius* за счёт молекулярной мимикрии; а штаммы *S. salivarius* способны индуцировать антитела, перекрёстно распознающие S-белок SARS-CoV-2. Это дает основание предполагать, что некоторые люди легко и бессимптомно болевшие COVID-19 в начале пандемии могли иметь такие перекрёстно-реагирующие антитела, что облегчило у них течение первичной инфекции вирусом SARS-CoV-2. Во второй части работы была изучена роль микробиоты в иммунопатогенезе сахарного диабета. Было показано, что в условиях диеты с высоким содержанием глюкозы повышается продукция IgA в кишечнике и происходит срыв толерантности к глюкозе и дисбалансу микробиоты кишечника. Обнаружено, что повышенный синтез IgA регулирует путь TLR4 и эти антитела распознают антигены комменсальной бактерии *Akkermansia muciniphila* и перекрёстно реагируют с тканями поджелудочной железы.

В разделе Обсуждение результатов полученные автором результаты сопоставляются с результатами других авторов, опубликовавших работы в смежных областях и определяется место собственных результатов в концепции современных взглядов на изученную проблему.

Заключение диссертационной работы содержит краткое резюме, охватывающее основные моменты проведённых исследований. Выводы обоснованы, логически вытекают из полученных диссертантом в ходе работы результатов, и полностью соответствуют поставленным задачам. Список

литературы включает 223 источника, к сожалению, ни одного источника на русском языке представлено не было, в то время как отечественная школа изучения микробиоты насчитывает несколько десятилетий. Оформление диссертации соответствует требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 44 рисунка и 8 таблиц.

Диссертация «Антигенная мимикрия как механизм регуляции гуморального иммунного ответа микробиотой» по актуальности, научной новизне, научно-практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует специальности 3.2.7. «Иммунология», а именно следующим её направлениям: 3. Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, противопаразитарной иммунной защиты; 4. Исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах (регенерации, репродукции, старении, нейроэндокринных взаимодействиях, взаимодействии с микробиомом и др.); 5. Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний. Принципиальных замечаний к работе нет, а указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бондаревой Марины Александровны «Антигенная мимикрия как механизм регуляции гуморального иммунного ответа микробиотой», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для иммунологии: доказана роль нормальной микробиоты слизистых в формировании перекрестного противовирусного иммунитета хозяина, выявлен механизм (антигенная мимикрия) регуляции микробиотой гуморального иммунитета хозяина.

Диссертационная работа «Антигенная мимикрия как механизм регуляции гуморального иммунного ответа микробиотой» оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова и полностью отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 3.2.7. «Иммунология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а ее автор, Бондарева Марина Александровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. «Иммунология».

Официальный оппонент:

Руководитель лаборатории цитокинов, главный научный сотрудник 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,
доктор медицинских наук

Топтыгина Анна Павловна

«__» _____ 2024

Подпись А.П. Топтыгиной заверяю
Ученый секретарь ФБУН МНИИЭМ
им. Г.Н.Габричевского, к.б.н. _____

Гудова Наталия Владимировна