

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента Боголюбовой-Кузнецовой**

**Аполлинарии Васильевны**

**на диссертацию 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 темы исследования**

В работе Бондаревой Марины Александровны в соответствии с заявленной целью было проведено исследование кросс-регуляции гуморального иммунного ответа, развивающегося в ответ на вакцинацию против вируса SARS-CoV-2, а также в ответ на диету с повышенным содержанием сахара, и кишечной микробиоты в мышинной модели. Несмотря на снижение актуальности изучения новой коронавирусной инфекции, тематика работы ни в коем случае не устаревает, поскольку проливает свет на фундаментальные аспекты влияния терапевтических воздействий (таких как вакцинация) и метаболических нарушений на кишечную микробиоту. Кроме того, результаты работы открывают путь к прицельному изучению некоторых феноменов, таких как кросс-регуляция конкретных пробиотических штаммов и иммунитета слизистых оболочек, и открывает простор для разработки персонализированных стратегий по применению пробиотических штаммов в контексте бустерной вакцинации. Таким образом, работа имеет безусловное фундаментальное и практическое значение, а ее актуальность не вызывает сомнений.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе**

Поставленные в диссертационном исследовании задачи полностью соответствуют используемым методам и подходам к анализу данных. Исследование проведено на высоком методологическом уровне, а достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

## **Научная новизна и значимость исследования**

Диссертация посвящена чрезвычайно важному вопросу о взаимодействии микробиоты и иммунной системы, а результаты, полученные соискателем, вносят значительный вклад в представление о кросс-регуляции компонентов микробиоты и гуморального противовирусного иммунитета и влияния диеты на индукцию IgA антител. Данные успешно опубликованы в высокоимпактных профильных журналах, а, значит, стали доступны широкому кругу лиц и, вне всякого сомнения, лягут в основу новых исследований в этой области.

## **Оценка структуры, содержания и оформления диссертационной работы**

Диссертационная работа изложена на 130 страницах и имеет традиционную структуру. Список литературы включает 223 источника. Диссертация содержит 44 рисунка и 2 таблицы в основной части, а также 3 рисунка и 6 таблиц в приложении.

Диссертационная работа имеет законченный характер, текст выстроен логично и поступенно. Результаты опубликованы в высокорейтинговых научных журналах.

Во введении Бондарева Марина Александровна обсудила актуальность темы исследования, его научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также сформулировала основные положения, выносимые на защиту. Личный вклад в работу подробно описан. Цель работы и поставленные задачи сформулированы четко и ясно.

Обзор литературы включает в себя семь частей, посвященных описанию как базовых знаний о микробиоте и ее значении для организма, так и более высокоспециализированным темам, таким как вклад бактерии *Akkermansia muciniphila* в функционирование иммунной системы и состав IgA-продуцирующих клеток организма.

В разделе «Материалы и методы» подробно представлены основные подходы, использованные автором в экспериментальной работе. Отдельно обращает на себя внимание подробная таблица с указанием всех реактивов.

Изложение результатов занимает более 30 страниц и разбито на две смысловые части исследования. Текст результатов хорошо проиллюстрирован, что помогает в восприятии такого большого массива экспериментальных данных.

Автором на основании полученных результатов сформулировано пять выводов, которые соответствуют задачам исследования, а также положениям, выносимым на защиту. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в высокорейтинговых журналах.

К оформлению диссертационной работы есть несколько замечаний.

1. Текст изобилует опечатками и неточностями формулировок, автор использует просторечные выражения и лабораторный сленг, в таблице 5 количество испытуемых не соответствует тексту.
2. В работе изучается микробиота у лиц, получавших вакцину BNT162b2, однако в тексте нет описания, что она из себя представляет. Кроме того, в разделе «обсуждение» гармонично бы смотрелись рассуждения о том, насколько применимы полученные результаты для других вакцин, как на основе мРНК, так и других типов. Есть ли подобные исследования и показали ли они аналогичные результаты?

3. Необходимы уточнения, какая вакцинация была проведена для испытуемых, принимавших участие в клиническом исследовании роли *S. salivarius BLIS K12* в индукции анти-Spike антител.
4. Не приведены условия культивирования для бактерий *S. salivarius* и *B. pseudocatenulatum* перед оральной иммунизацией мышей.
5. Определение бактериальных антигенов проводили методом вестерн-блоттинга с предварительным проведением электрофоретического разделения белков в денатурирующих условиях. Таким образом, конформационные эпитопы были исключены из анализа. Это важное допущение, которое стоило обсудить в тексте и уточнить, является ли это ограничением метода.
6. В приведенных результатах содержится сравнение покрытия антителами бактерий относительно дня 0, тогда как, на мой взгляд, более корректно говорить о динамике покрытия (изменение относительно предыдущей проанализированной точки).
7. В экспериментах по определению состава микробиоты, на мой взгляд, корректнее было бы сравнивать долю от бактерий не только с днем 0, но и с днем предшествующей оценки, чтобы отследить тренд.
8. В результатах приведены данные об изучении кросс-специфичности антител к *Akkermansia muciphila* и ткани поджелудочной железы. Хотелось бы уточнить, изучали ли другие органы и ткани на предмет кросс-специфичности? Какие именно клетки поджелудочной железы были взяты в анализ?

Указанные замечания не умаляют безусловную значимость диссертационной работы. Диссертация 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 также 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.

Таким образом, соискатель Бондарева Марина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

кандидат биологических наук,

заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Боголюбова-Кузнецова Аполлинария Васильевна

Контактные данные:

тел.: , e-mail: bogoliubova.a@blood.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом

защищена диссертация:

03.03.03 – Иммунология

Адрес места работы:

125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория трансплантационной иммунологии

Тел.: +7 (495) 612-45-51; e-mail: [director@blood.ru](mailto:director@blood.ru)

Подпись сотрудника Боголюбовой-Кузнецовой Аполлинарии Васильевны  
заверяю: