

ОТЗЫВ

**официального оппонента Ильиной Елены Николаевны
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»**

Диссертационное исследование Марины Александровны Бондаревой посвящено выявлению особенностей кросс-регуляции иммунного ответа слизистой кишечника и респираторного тракта и микробиоты, населяющей соответствующие биотопы. В работе рассмотрены ситуации, возникающие при иммунном ответе на вирус SARS-CoV-2 и нарушенной толерантности к глюкозе, развивающейся вследствие диеты с повышенным содержанием сахара.

Сегодня микробиоте, в частности микробиоте кишечника и респираторного тракта, отводится значимая роль в обеспечении нормального (здорового) состояния организма хозяина. Микробита необходима для поддержания процессов пищеварения и гомеостаза, развития иммунной системы и обеспечения барьерных функций, препятствующих инвазии инфекционных возбудителей. Состав микробиоты индивидуален для каждого организма и контролируется компонентами иммунной системы, в частности иммуноглобулинами IgA, IgM, IgG слизистых. Продукция иммуноглобулинов, в свою очередь, индуцируется микроорганизмами, входящими в состав микробиоты. Построенная на сегодняшний день молекулярная модель взаимодействия компонентов иммунной системы с населяющими слизистую микроорганизмами не является исчерпывающей и требует дальнейших уточнений и детализации, что указывает на актуальность выбранной для диссертационной работы темы «антигенная мимикрия как механизм регуляции гуморального иммунного ответа микробиотой», рассмотренной на моделях

формирования иммунного ответа на присутствие вируса SARS-CoV-2 и при развитии толерантности к глюкозе.

Диссертационное исследование представлено в виде монографии объемом 130 страниц и содержит традиционные разделы, включающие введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов и заключение. Список литературы включает 223 источника.

В обзоре литературы рассмотрены роль микробиоты в физиологии человека и основные иммунные механизмы регуляции её состава. Отдельные главы посвящены вкладу микробиоты в формирование ответа организма на инфекцию SARS-CoV-2, перестройкам микробиоты под влиянием диетарных факторов, также рассмотрена роль *Akkermansia muciniphila* в функционировании иммунной системы и регуляции заболеваний. На мой взгляд, разнесение описание роли *Akkermansia muciniphila* и описание диетарных перестроек микробиоты выглядит не очень логично.

Раздел материалы и методы включает детальное описание методик, используемых автором как для экспериментальных работ с биологическим материалом здоровых доноров, так и с экспериментальными мышинными моделями. Однако здесь я также не поняла логики представления материала – раздел содержит громоздкие таблицы с каталожными номерами используемых реагентов, при этом таблицы, описывающие объем вовлеченных в исследование экспериментальных групп и проанализированных образцов, отнесены в приложение, как необязательные.

Результаты и их обсуждение представлены двумя отдельными блоками, посвященными, соответственно, «кросс-регуляция иммунного ответа против Spike-белка SARS-CoV-2 и коменсальной микробиоты путем молекулярной мимикрии» и «Кросс-регуляция микробиоты и мукозальной иммунной системы посредством антител в контексте диеты с повышенным содержанием глюкозы». Из подачи материала очевидно, что эти проекты выполнялись диссертантом без связи друг с другом, однако обидно, что при оформлении результатов в единую

монографию Марина Александровна не приложила усилий для их объединения. Тем не менее, рассматривая каждый проект в отдельности, хочу отметить большой объем проделанной экспериментальной работы и хорошую иллюстрацию полученных данных.

В разделе «кросс-регуляция иммунного ответа против Spike-белка SARS-CoV-2 и комменсальной микробиоты путем молекулярной мимикрии» приведены исчерпывающие доказательства существования молекулярной мимикрии антигенов *Streptococcus salivarius* и Spike-белка SARS-CoV-2, подтвержденной, в том числе, на экспериментах с мышами. Однако, хотелось бы уточнить у автора, проводилось ли сравнение наблюдаемых перестроек микробиоты полости рта под действием РНК-вакцины против SARS-CoV-2 с группой контроля, не подвергавшихся вакцинации? Насколько специфичны наблюдаемые автором сдвиги видового разнообразия и не могут ли они быть вызваны природной нестабильностью микробиоты ротовой полости человека?

В разделе «кросс-регуляция микробиоты и мукозальной иммунной системы посредством антител в контексте диеты с повышенным содержанием глюкозы» автор убедительно демонстрирует увеличение фракции IgA антител в сыворотке крови мышей на фоне диеты с повышенным содержанием глюкозы. При этом показывает перестройку микробиоты кишечника, приводящую к увеличению доли бактерий рода *Akkermansia*, степени их покрытия секреторными IgA антителами и перекрестную реакцию этих антител с клетками поджелудочной железы. Эти данные крайне важные и интересные, поскольку присутствие *Akkermansia muciniphyla* многими авторами рассматривается как один из индикаторов здоровья человека, тогда как её снижение ассоциируют с ожирением и сахарным диабетом. Приведенные диссертантом результаты конкретных экспериментов не вызывают сомнения, есть один уточняющий вопрос. При исследовании кросс-реактивного антительного ответа к тканям поджелудочной железы, какие именно ткани/части поджелудочной железы

исследовались? Поскольку известно, что поджелудочная железа – это комбинированный орган, включающий пространственно разнесенные экзокринную и эндокринную части.

На защиту автор выносит четыре положения, формулировки трех из которых не вызывают вопросов и полностью обоснованы. Однако второе положение «отдельные компоненты микробиоты экспрессируют на поверхности молекулярные мимики (возможно, миметики?) RBD-домена белка Spike вируса SARS-CoV-2» не содержит конкретики и носит характер умозаключения. При этом выводы сформулированы логично, полностью обоснованы и вытекают из представленных результатов экспериментальной работы.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования Марины Александровны Бондаревой. 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 Марина Александровна Бондарева заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. «Иммунология».

Официальный оппонент:

Член-корреспондент РАН, доктор биологических наук,
главный научный сотрудник дирекции

Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Елена Николаевна Ильина

подпись

20.11.2024

Контактные данные:

тел.: , e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 03.01.04 – биохимия

Адрес места работы:

117246, Москва, Научный проезд, д. 18

Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Тел.: +7(495) 332-01-01, доб. 103; e-mail: ilinaen@sysbiomed.ru

Подпись Е.Н. Ильиной удостоверяю:

Заместитель директора Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

М.А. Смирнова

20.11.2024