

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Хасбиуллиной Наили Рамилевны «Репертуар антигликановых антител человека в первые месяцы жизни», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Актуальность

Согласно общим представлениям, антитела образуются в процессе иммунизации организма чужеродными антигенами; уровень антител и их аффинность напрямую зависят от присутствия иммуногена. В то же время, накоплен обширный экспериментальный материал об антителах, уровень которых не меняется в течение жизни, а их аффинность константна. Эти естественные антитела (ЕАТ) являются частью системы врождённого иммунитета и выполняют защитную и регуляторную функции. В числе антигенов, к которым направлены естественные антитела обнаруживаются все классы биомолекул, в том числе и гликаны. Имеются сведения об изменении уровня некоторых антигликановых антител при патологиях. Происхождение естественных антител, а также факторы, влияющие на формирование их репертуара, к настоящему моменту не известны. Именно этому посвящена диссертация Хасбиуллиной Н.Р.

Теоретическая и практическая ценность полученных результатов

Для изучения репертуара антигликановых антител Н.Р. Хасбиуллиной использовался современный метод выявления специфичности антител – гликочип, который позволяет в ходе одного анализа определить антитела к более чем 600 различным гликанам. Основными объектами исследования в рассматриваемой диссертации были сыворотки крови детей в раннем возрасте, их матерей, женщин с нормально и патологически протекающей беременностью, а также группы мышей-гнотобиотов, которых подвергли определенному воздействию. Благодаря детальному рассмотрению полученных данных по связыванию антител с гликанами, иммобилизованными на гликочипе, и статистической обработке данных, удалось выявить ряд закономерностей формирования репертуара антигликановых антител, связанных с внутриутробной передачей антител от матери к плоду, влиянием типа

питания, которое ребенок получал в течение первого года жизни, а также с влиянием бактерий и состава пищи (материал, полученный при работе с животными). Было показано, что контакт выращенных в стерильных условиях животных с ограниченным числом бактерий не приводит к появлению полноценного репертуара антигликановых антител; в группе близкородственных особей, выращенных в сходных условиях, наблюдаются существенные индивидуальные отличия в репертуарах антител; фактор питания оказывает существенное влияние на репертуар антигликановых антител: максимальное разнообразие антигликановых IgM наблюдалось в группе детей, получавших в пищу смеси, изготовленные на основе частично гидролизованного белка молока, минимальное – в группе детей, питавшихся грудным молоком. Также было показано, что репертуары антигликановых иммуноглобулинов при нормальной и патологически протекающей беременности достоверно отличаются, что стало основой разработки молекулярной диагностики отклонений при беременности. Часть работы была посвящена оптимизации методов производства гликочипов, в результате чего была предложена методика, значительно улучшающая морфологию точек гликанов при печати и повышающая достоверность получаемых результатов.

Научная новизна положений и выводов исследования

В современной литературе иммунитет описывается как ответ на антигены преимущественно пептидной природы, в то время как иммунный ответ на гликаны охарактеризован в меньшей степени. К настоящему моменту накоплен обширный фактический материал, доказывающий существенную роль гликанов и антигликановых антител в функционировании иммунной системы, однако систематических исследований в данной области мало, и единой концепции происхождения естественных антигликановых антител, нет.

В рассматриваемой работе было проведено исследование репертуаров антигликановых антител человека с момента рождения до двенадцатого месяца жизни. Автор также отмечает факт избирательной передачи иммуноглобулинов G от матери к плоду в период внутриутробного развития. Были найдены диагностически значимые антигликановые антитела у пациенток, страдающих патологиями беременности. В части работы, посвященной изучению роли микробиоты в процессе формирования репертуара антигликановых антител, было показано, что наибольшее

значение играет разнообразие многочисленных микроорганизмов, а не отдельно взятые комменсальные бактерии. Отдельно следует отметить ту часть работы, где предлагается новый подход к иммобилизации лигандов на активированной поверхности гликоципа.

Достоверность и степень обоснованности выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность представленных в диссертации данных и сделанных выводов обусловлена значительным объемом экспериментального материала, а также использованием адекватных статистических методов.

Оценка структуры, содержания и оформления диссертации

Рукопись оформлена традиционно и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), глава, описывающая использованные материалы и методы (глава 2), описание полученных результатов и их обсуждение (глава 3), заключение, выводы, список использованной литературы, включающий 472 ссылки на различные источники, и приложения.

Во введении Н.Р. Хасбиуллина обосновала выбор цели своей работы и поставила исследовательские задачи, которые необходимо решить для достижения заявленной цели. В обзоре литературы представлен анализ современных данных, касающихся естественных антигликановых антител как части системы врожденного иммунитета, а также онтогенетические особенности иммунной системы в контексте рассмотрения роли различных факторов, влияющих на ее развитие. Сведения, собранные в литературном обзоре, непосредственно связаны с темой диссертации и позволяют объективно оценивать проведенные диссертантом исследования, а также делать обоснованные выводы.

Глава 2 структурирована и содержит основную информацию об объектах исследования, о материалах и методе, использованных в работе. Подробно рассматривается статистический подход к оценке полученных результатов. В соответствие с этим, достоверность результатов, описанных в главе 3, и выводы не вызывают сомнений. Результаты и выводы нашли достаточно полное отражение в 7 публикациях, а также были представлены на 10 конференциях.

Замечания

По диссертации имеются некоторые замечания.

Большой интерес представляют полученные данные о передаче от матери к ребенку антител класса IgG. Диссертантом было отмечено только частичное совпадение репертуаров антител матери и ребенка. Были определены специфичности антител, которые в высоком титре присутствуют у матери, но соответствующие иммуноглобулины совсем не детектируются у детей (таблица 6). Логично было завершить сделанное наблюдение и констатировать, что у детей не обнаруживались антитела, которые отсутствовали у матери.

Не совсем четко описана химия иммобилизации лигандов на гликоципе. В частности, описывая усовершенствованный метод печати, автор констатирует, что «ковалентная связь (сложноэфирная) образуется между первичными гидроксильными группами полимера». При этом не указывается с какими группами реагируют гидроксильные группы полимера.

Хасбиулина Н.Р. справедливо замечает, что у больных раком молочной железы достоверно снижены антитела против дисахарида Le^c , однако формулировка, что «эти иммуноглобулины ассоциированы с раком молочной железы» плохо подходит для описания этого явления. В разделе Выводы дается полностью корректная формулировка, что «для антител к Le^c предполагается функция надзора за появлением опухолевых клеток».

Высказанные замечания не затрагивают достоверности полученных результатов и сущности сделанных выводов, а также не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Наили Рамилевны Хасбиуллиной «Репертуар антигликановых антител человека в первые месяцы жизни», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора химических наук, профессора Бовина Николая Владимировича. Диссертационная работа выполнена на высоком уровне и соответствует требованиям, предъявленным к кандидатским диссертациям. Работа содержит решение актуальной научной

проблемы – влияние окружающих факторов на формирование репертуара антигликановых антител.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Н.Р. Хасбиуллиной «Репертуар антигликановых антител человека в первые месяцы жизни» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительством Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335), предъявляемым ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук, и автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Филатов Александр Васильевич

доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией иммунохимии
Федерального государственного бюджетного учреждения Государственный
научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического
агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)

Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., д. 24

Телефон: +7 (499) 311-67-78

E-mail: avfilat@yandex.ru

Филатов

04

мая

2019 г.



Подпись

Филатова А.В.

ЗАВЕРЯЮ

Учёный секретарь ФГБУ
«ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России

А.В. Филатова

«13»

мая

2019 г.