

Заключение диссертационного совета МГУ.015.1
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от 6 декабря 2024 г. №46

О присуждении Бондаревой Марине Александровне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Антигенная мимикрия как механизм регуляции гуморального иммунного ответа микробиотой» по специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки) принята к защите диссертационным советом МГУ 015.1, протокол № 44 от 31 октября 2024 года.

Соискатель Бондарева Марина Александровна 1995 года рождения.

В 2023 году соискатель окончила аспирантуру факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В.Ломоносова».

Соискатель работает в должности старшего лаборанта отдела иммунологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена в отделе иммунологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова и в Немецком ревматологическом научном центре (г. Берлин, Германия).

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Круглов Андрей Алексеевич, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Ильина Елена Николаевна – доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, ФБУН Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, дирекция, главный научный сотрудник.

Топтыгина Анна Павловна – доктор медицинских наук, ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н.Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов; профессор (по совместительству) кафедры иммунологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Боголюбова-Кузнецова Аполлинария Васильевна – кандидат биологических наук, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая лабораторией трансплантационной иммунологии, дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их компетентностью в специальности «Иммунология» по биологическим наукам, а также наличием публикаций в сфере диссертационного исследования.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 4 работы, из них 4 статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 3.2.7. Иммунология.

Список публикаций:

1. **M. Bondareva***, L. Budzinski*, P. Durek*, M. Witkowski*, S. Angermair*, J. Ninnemann*, J. Kreye, P. Letz, M. Ferreira-Gomes, I. Semin, G. Guerra, S. Momsen Reincke, E. Sánchez-Sendin, S. Yilmaz, T. Sempert, G. Heinz, C. Tizian, M. Raftery, G. Schönrich, D. Matyushkina, I. Smirnov, V. Govorun, E. Schrezenmeier, A. Stefanski, T. Dörner, S. Zocche, E. Viviano, N. Klement, K. Sehmsdorf, A. Lunin, H. Chang, M. Drutskaya, L. Kozlovskaya, S. Treskatsch, A. Radbruch, A. Diefenbach, H. Prüss, P. Enghard, M. Mashreggi, A. Kruglov. Cross-regulation of antibody

* Равноценный вклад в работу

responses against the SARS-CoV-2 Spike protein and commensal microbiota via molecular mimicry. // *Cell Host and Microbe*. – 2023. – V. 31, No. 11. – P. 1866-1881. Импакт-фактор WoS (JIF) = 20,6 (3,1185/0,3)**.

2. **M. Bondareva**, P. Letz, K. Karberg, E. Schrezenmeier, I. Semin, H. Rincon-Arevalo, T. Dörner, M. Mashreghi, A. Stefanski, A. Kruglov. Induction of cross-reactive, mucosal anti-SARS-CoV-2 antibody responses in rheumatoid arthritis patients after 3rd dose of COVID-19 vaccination. // *Journal of Autoimmunity*. – 2022. – V. 133, No. Dec. – P. 102918. Импакт-фактор WoS (JIF) = 7,9 (0,8/0,5).

3. Н. Шаранова, J. Ninnemann, **М. Бондарева**, Я. Семин, А. Номоконова, А. Круглов. Анализ специфичности IgA-антител, продуцируемых в тонком кишечнике мышей. // *Молекулярная биология*. – 2017. – Т. 51, № 6. – С. 938-944. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 1,058 (0,693/0,25).

N. Sharanova, **M. Bondareva**, Y. Semin, A. Nomokonova, A. Kruglov, J. Ninnemann. Analysis of specificity of IgA antibodies produced in murine small intestine. // *Molecular Biology*. – 2017. – V. 51, No. 6. – P. 813-818. Импакт-фактор WoS (JIF) = 1,5 (0,693/0,25).

4. I. Semin, J. Ninnemann, **M. Bondareva**, I. Gimaev, A. Kruglov. Interplay between microbiota, Toll-Like Receptors and cytokines for the maintenance of epithelial barrier Integrity. // *Frontiers in Medicine*. – 2021, – V. 8, No. Feb. – P. 644333. Импакт-фактор WoS (JIF) = 3,1 (0,924/0,25).

На диссертацию и автореферат поступило 2 дополнительных отзыва, оба положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований получены результаты, обладающие теоретической и практической значимостью в иммунологии слизистых оболочек, так и

** В скобках приведен объем публикации в условных печатных листах и вклад автора в условных печатных листах

клинической. В опубликованных работах уже упоминалась роль конкретных видов микробиоты в различных заболеваниях, для некоторых из них были предложены молекулярные структуры (паттерны), опосредующие вклад бактерий в заболевания. Результаты, полученные в первой части работы, демонстрируют, какие бактерии представляют значимость для заболевания COVID-19 и по какому механизму это происходит. Кроме этого, важным является понимание о положительной кросс-регуляции между бактерией *Streptococcus salivarius* и иммунной системой слизистой ротовой полости. Наконец, данные по использованию пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* K12 указывают на возможность применения данного препарата как альтернативного бустерным дозам вакцинации против SARS-CoV-2-инфекции. Во второй части работы получены фундаментальные данные о роли *Akkermansia muciniphila* в индукции IgA по TLR4-TNF-зависимому механизму при нарушенной толерантности к глюкозе. Кроме этого, обнаруженные аутореактивные свойства IgA-антител, вырабатывающихся в условиях нарушения метаболизма, открывают новые возможности для изучения вклада таких антител в патогенез заболевания. С другой стороны, понимание того, как изменяется состав микробиоты, и какие бактерии становятся высокопокрытыми IgA-антителами, например, *Akkermansia muciniphila*, открывает потенциальные возможности таргетной манипуляции бактерий, что представляет клиническую значимость. Наконец, данная работа показывает важнейшую роль микробиоты в индукции гуморального иммунного ответа по механизму молекулярной мимикрии как для поддержания гомеостаза организма, так и для защиты организма от патогенов.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Изменение состава микробиоты людей при вакцинации против SARS-CoV-2 выражается в обогащении *S. salivarius*, что также ассоциировано с индукцией антител против белка Spike вируса SARS-CoV-2 в слюне.

2. Отдельные компоненты микробиоты – *S. salivarius* и *B. pseudocatenulatum* – экспрессируют на поверхности молекулярные структуры, частично воспроизводящие аминокислотную последовательность RBD-домена белка Spike вируса SARS-CoV-2.
3. Применение бактерий, экспрессирующих белки, молекулярно схожие с белком Spike, выполняет защитную роль в мышинной модели заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, а также способствует индукции антител против Spike-белка вируса SARS-CoV-2 у вакцинированных людей.
4. Изменения микробиоты, происходящие при нарушенной толерантности к глюкозе у мышей, ассоциированы с индукцией IgA-антител, которые перекрестно реагируют с антигенами поджелудочной железы и с компонентами микробиоты.

На заседании 6 декабря 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Бондаревой М.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.2.7. Иммунология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 18, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

диссертационного совета

С.А.Недоспасов

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д.Б.Киселевский

6 декабря 2024 г.