

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ворониной Елены Викторовны  
«Созревание Т-фолликулярных хелперов в моделях *in vitro* и при  
*Helicobacter pylori*-инфекции *in vivo*», представленной  
на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Диссертационная работа Е.В. Ворониной посвящена изучению условий созревания Т-фолликулярных хелперов – профессиональных стимуляторов Т-зависимого гуморального иммунного ответа. Они осуществляют помощь В-лимфоцитам в ходе непосредственных взаимодействий и участвует в формировании зародышевых центров в фолликулах лимфоидных органов, стимулируют переключение изотипов иммуноглобулинов, созревание аффинитета антител и генерацию долгоживущих плазмочитов. В настоящее время свойства и физиологическая роль Т-фолликулярных хелперов, процесс созревания этих клеток изучен недостаточно. Считается, что полноценное созревание Т-фолликулярных хелперов индуцируется последовательной стимуляцией наивных Т-хелперов презентирующими антиген дендритными клетками в Т-клеточной зоне лимфоидных органов, а, затем – взаимодействием с В-лимфоцитами в области фолликулов. В данной работе изучали возможность созревания Т-фолликулярных хелперов при взаимодействии с различными типами антигенпрезентирующих клеток в условиях *in vitro*.

Анализ экспрессии хемокиновых рецепторов показал, что наивные циркулирующие Т-хелперы содержат группу клеток, способных к миграции из кровотока не только в Т-клеточную зону лимфоидных органов, но и в область фолликулов. Помимо этого, указанную способность приобретают дендритные клетки под действием определенных стимуляторов. На основании полученных данных автор делает вывод о принципиальной возможности встречи наивных Т-хелперов с В-лимфоцитами и с дендритными клетками в пределах В-клеточной зоны лимфоидных органов и их в экспериментах *in vitro*. Стимуляция наивных

Т-хелперов дендритными клетками в аллогенных смешанных культурах индуцировала созревание эффекторов/эффекторных Т-клеток памяти и экспрессию ядерных факторов, отвечающих за созревание различных субпопуляций Т-хелперов. При этом количество клеток с фенотипом Т-фолликулярных хелперов среди созревающих Т-лимфоцитов оказалось относительно небольшим. В то же время, культивирование наивных Т-хелперов с В-лимфоцитами приводило к преимущественному созреванию клеток с типичным фенотипом Т-фолликулярных хелперов и экспрессией ядерного фактора Вcl-6. Внесение в культуру ингибитора Вcl-6 приводило к угнетению созревания Т-клеток в смешанных культурах с В-лимфоцитами. Кроме того, в смешанных культурах Т-хелперов и В-лимфоцитов зарегистрирована ответная реакция В-лимфоцитов на контакт с созревающими Т-фолликулярными хелперами: усиление экспрессии В-клетками фактора Вcl-6 и уменьшение количества В-клеток с мембранным IgM. Автор приходит к выводу о возможности созревания Т-фолликулярных хелперов в пределах В-клеточных фолликулов без предварительной стимуляции дендритными клетками в Т-клеточных зонах лимфоидных органов.

Несмотря на то, что основной функцией Т-фолликулярных хелперов является стимуляция Т-зависимого гуморального иммунного ответа при некоторых инфекциях желудочно-кишечного тракта эти клетки могут участвовать в запуске воспаления за счет стимуляции созревания Т-хелперов 17 типа. В связи с этим, автор исследовал содержание клеток с фенотипом Т-фолликулярных хелперов в крови при гастродуодените и язвенной болезни, ассоциированной с *H.pylori*-инфекцией. При язвенной болезни выявлено увеличение содержания типичных зрелых Т-фолликулярных хелперов, а при гастродуодените в крови обнаружено увеличение CXCR5<sup>+</sup>Т-клеток с менее зрелым фенотипом.

Таким образом, диссертационная работа посвящена решению актуальных вопросов современной иммунологии – исследованию клеточных механизмов индуктивной фазы гуморального иммунного ответа при помощи моделирования созревания Т-фолликулярных хелперов *in vitro*, а также определено содержание

T-фолликулярных хелперов в крови пациентов с различными формами *H.pylori*-инфекции. Для решения поставленных задач автор использовал современные методы исследования и получил достаточный объем экспериментальных данных. Полученные результаты обладают научной новизной и имеют теоретическую и практическую значимость. Результаты исследования изложены в 14 публикациях, среди которых 6 публикаций – в рецензируемых журналах списка ВАК.

Автореферат диссертации оформлен традиционно. В нем сформулированы цели и задачи исследования, отражены основные результаты исследований, представлены положения, выносимые на защиту, сформулирована научная новизна исследований, дано обоснование теоретической и практической значимости работы.

### **Заключение**


Ознакомление с авторефератом диссертации позволило сделать вывод, что диссертационная работа Вороной Елены Викторовны на тему «Созревание T-фолликулярных хелперов в моделях *in vitro* и при *Helicobacter pylori*-инфекции *in vivo*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 1 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор – Вороина Елена Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая

иммунология, аллергология.

Старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии"

кандидат медицинских наук

Курилин Василий Васильевич

Подпись  (Курилин Василий Васильевич)

заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения "Научно-исследовательский институт фундаментальной и  
клинической иммунологии"

кандидат биологических наук

Гаврилова Елена Давидовна



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии"

Адрес: 630099, г.Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14.

Тел. +7(383)222-26-74, факс +7(383) 222-70-28, e-mail: niiki01@online.nsk.su

Дата: «29» апреля 2019 г.