

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Захаровой Людмилы Алексеевны на диссертационную работу Ворониной Елены Викторовны «Созревание Т-фолликулярных хелперов в моделях *in vitro* и при *Helicobacter Pylori*-инфекции *in vivo*», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология».

Актуальность работы

Отличительной чертой развития иммунологии на современном этапе является ее проникновение в молекулярные механизмы клеточного взаимодействия. Исследование структурно-функциональных особенностей мессенджерных молекул, включающихся в регуляцию иммунных процессов, а также закономерностей их действия на клетки-мишени, открывает возможности для понимания механизмов этого взаимодействия и приобретает особое значение при патологических состояниях иммунной системы. Нарушения молекулярно-генетических и функциональных свойств субпопуляций клеток, участвующих в реализации клеточного или гуморального иммунного ответа, могут привести к развитию инфекционных процессов, аутоиммунных и онкологических заболеваний. В связи с этим, изучение факторов, контролирующих ранние процессы дифференцировки различных субпопуляций лимфоцитов, необходимо для создания новых подходов к терапии этих заболеваний. Ключевую роль в индукции гуморального иммунного ответа играет субпопуляция Т клеток-хелперов CD4 фенотипа – Т-фолликулярные хелперы, характеризующиеся высокой экспрессией молекул, принимающих сигналы от дендритных клеток или В-лимфоцитов. Представленная к защите диссертационная работа Е.В. Ворониной, посвященная изучению специфики ранних процессов дифференцировки Т-фолликулярных хелперов из наивных CD4-Т лимфоцитов при взаимодействии с В-лимфоцитами в моделях *in vitro* и при *Helicobacter Pylori*-инфекции *in vivo*, несомненно, своевременна и актуальна.

Научная новизна

Автором впервые показано, что незрелые Т лимфоциты-хелперы периферической крови человека содержат небольшую группу клеток, несущих хемокиновые рецепторы, обеспечивающие миграцию не только в Т-, но и в В-клеточные зоны вторичных лимфоидных органов, создавая тем самым условия для взаимодействия Т- и В-лимфоцитов.

Впервые в модели *in vitro* показано, что В-лимфоциты способны индуцировать дифференцировку незрелых Т лимфоцитов-хелперов преимущественно в клетки с фенотипом фолликулярных Т-хелперов и повышенной экспрессией транскрипционного фактора Bcl-6, их созревание замедляется в присутствии его ингибитора. В то же время дендритные клетки индуцируют преимущественно дифференцировку Т-хелперов с фенотипом эффекторов и эффекторных Т-клеток памяти с фенотипом, отличным от фолликулярных Т-хелперов.

Впервые показано, что в смешанной культуре Т- и В-лимфоциты оказывают взаимное регуляторное влияние на их созревание – повышается экспрессия фактора Bcl-6 в Т- и В-лимфоцитах, и постепенно снижается экспрессия мембранного иммуноглобулина IgM на В-лимфоцитах.

Впервые показано, что при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных *H. pylori*-инфекцией, увеличивается численность зрелых фолликулярных Т-хелперов, среди которых выделяется небольшая группа Т-хелперов, несущих хемокиновые рецепторы, обеспечивающие их миграцию в лимфоидные ткани желудочно-кишечного тракта.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Из представленных в диссертационной работе результатов следует, что полученные автором данные являются новыми и вносят значимый вклад в изучение важного этапа индуктивной фазы гуморального иммунного ответа –

процесса созревания Т-фолликулярных хелперов. В дальнейшем полученные результаты могут быть использованы для исследования механизмов иммунного ответа при инфекционных, онкологических и аутоиммунных заболеваниях, а также при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, вызванных *H. pylori* -инфекцией. Понимание этих механизмов позволит найти подходы для разработки принципиально новых способов терапии, направленной на коррекцию выявляемых нарушений.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературных данных, описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, списка литературы. Работа изложена на 168 страницах машинописного текста, иллюстративный материал включает 31 рисунок и 6 таблиц. Список литературы содержит 350 наименований, из них 346 англоязычных. Обзор литературы полностью отражает современное состояние проблемы и обосновывает методические подходы. Для решения поставленных задач диссертант выбрал адекватные, современные экспериментальные подходы и методы. Достоверность полученных результатов и статистической обработки данных не вызывают сомнений. Материал адекватно иллюстрирован таблицами и рисунками. Выводы обоснованы и соответствуют полученным результатам. Основные материалы работы представлены и обсуждены на конференциях. Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание работы и позволяет ознакомиться с логикой исследования и выводами автора. Основные положения диссертации отражены в опубликованных автором печатных работах, в число которых входит необходимое количество статей в журналах из списка, рекомендуемого ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. По материалам диссертации опубликовано

14 печатных работ, из них 6 в журналах, рекомендованных ВАК, и 8-ми тезисов докладов на Российских конференциях.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Следует отметить, что в различных разделах обзора литературы наблюдаются повторения. Однако представленное замечание не оказывает влияния на положительную оценку настоящей работы.

Заключение

Диссертационная работа Ворониной Елены Викторовны на тему «Созревание Т-фолликулярных хелперов в моделях *in vitro* и при *Helicobacter pylori*-инфекции *in vivo*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Талаева Владимира Юрьевича, в которой решена актуальная научная задача – автором получены новые данные о специфике ранних процессов дифференцировки Т-фолликулярных хелперов из незрелых Т-лимфоцитов CD4⁺ фенотипа, что позволит в дальнейшем выявить механизмы и конкретные сигнальные молекулы, оказывающие негативное влияние на иммунную систему, а также разработать новые подходы к терапии, направленной на коррекцию выявляемых нарушений, имеющей существенное значение для клинической иммунологии, аллергологии.

Таким образом, диссертационная работа Ворониной Елены Викторовны на тему «Созревание Т-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, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 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 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор – Воронина Елена Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Главный научный сотрудник
Лаборатории биохимии процессов онтогенеза
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Института биологии развития имени Н.К.Кольцова
Российской академии наук»
доктор биологических наук, профессор

Захар

Захарова Людмила Алексеевна

119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, Тел.: +7 (499) 135-33-22,
e-mail: zakharova-l@mail.ru

25.04.2019 г.

«Подпись Людмилы Алексеевны Захаровой заверяю»,
Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Института биологии развития имени Н.К.Кольцова
Российской академии наук»
кандидат биологических наук



Хабарова Марина Юрьевна