

**Заключение Комиссии Диссертационного Совета Д 208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по кандидатской диссертации Ворониной Елены Викторовны на тему: «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.**

Комиссия в составе:

Доктор медицинских наук, профессор Бляхер Мария Сергеевна (председатель)  
Доктор медицинских наук, профессор Афанасьев Станислав Степанович  
Доктор биологических наук Лахтин Владимир Михайлович  
Доктор биологических наук, профессор Шмелева Елена Александровна  
Кандидат медицинских наук Новикова Лидия Ивановна

Диссертационная работа Ворониной Елены Викторовны соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (биологические науки).

Научный руководитель:

Талаев Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной иммунологии Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Работа посвящена изучению созревания Т-фолликулярных хелперов в экспериментальных моделях иммунных реакций *in vitro* и при с *H. pylori*-инфекции *in vivo*. Ранее оставалась неисследованной возможность созревания Т-фолликулярных хелперов из недифференцированных наивных Т-хелперов при прямом взаимодействии с В-лимфоцитами, а также фактически не изучены особенности созревания Т-фолликулярных хелперов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией.

В работе впервые показано, что среди незрелых рециркулирующих CD45RO<sup>+</sup> Т-хелперов обнаруживается группа клеток, несущая молекулы хоминга, ассоциированные с миграцией не только в Т-клеточную зону лимфоидных органов, но и в фолликулы и перифолликулярную зону. Охарактеризован активационный статус данной группы клеток.

Показано, что различные стимуляторы способны индуцировать экспрессию хемокинового рецептора CXCR5 на дендритных клетках, что может позволить данным клеткам мигрировать в область В-клеточных фолликулов.

Впервые показано, что наивные Т-хелперы, культивируемые в присутствии только дендритных клеток, не приобретают характерного фенотипа Т-фолликулярных хелперов. Стимулирующие сигналы от дендритных клеток способствуют созреванию Т-клеток с фенотипом эффекторов или эффекторных Т-клеток памяти CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>, а также CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup> Т-хелперов с высоким уровнем экспрессии ICOS, PD-1, OX40. Одновременная экспрессия CCR7 и CXCR5 свидетельствует о возможности миграции CCR7<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup> клеток, как в Т-клеточную зону лимфоидных органов, так и в В-клеточные фолликулы.

Впервые установлено, что стимуляция наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов при помощи В-лимфоцитов приводит к созреванию Т-клеток с фенотипом Т-фолликулярных хелперов: они экспрессируют ядерный фактор транскрипции Bcl-6, несут молекулы CD45RO, CXCR5, ICOS, PD-1, OX40, CD40L и утрачивают экспрессию хемокинового рецептора CCR7. Впервые показано, что созревание Т-лимфоцитов в смешанных культурах Т- и В-лимфоцитов замедляется в присутствии ингибитора Bcl-6.

Выявлено увеличение экспрессии ядерного фактора транскрипции Bcl-6 и снижение экспрессии мембранного IgM В-лимфоцитами смешанных культур с Т-хелперами, что служит свидетельством взаимной стимуляции созревающих Т-фолликулярных хелперов и В-клеток.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией, впервые выявлено увеличение количества фолликулярных Т-хелперов и появление среди них минорной группы CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup> клеток, ассоциированных с миграцией в лимфоидные ткани желудочно-кишечного тракта.

Практическая значимость работы обусловлена получением новых данных о процессе созревания Т-фолликулярных хелперов в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией. Были разработаны новые экспериментальные модели индуктивной фазы Т-зависимого гуморального иммунного ответа *in vitro*. Данные модели могут использоваться в современной клеточной иммунологии для изучения процессов межклеточной кооперации клеток иммунной системы в норме и при исследовании механизмов иммунного ответа при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях.

Получены новые данные об изменении содержания патогенетически значимых субпопуляций Т-хелперов при язвенной болезни и гастродуодените, ассоциированном с *H. pylori*-инфекцией, что позволяет полнее представить роль иммунных процессов в патогенезе данной инфекции. Выявление двух разных типов изменений субпопуляционного состава Т-хелперов при язвенной болезни и гастродуодените дает возможность для совершенствования диагностики данных заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией. Результаты, полученные в ходе исследований, могут использоваться в рамках курсов иммунологии и микробиологии, читаемых для студентов биологических и медицинских специальностей.

Результаты диссертационной работы используются в экспериментальной работе лаборатории иммунохимии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

О достоверности полученных результатов работы свидетельствует значительный объем исследований с применением высокотехнологичных современных иммунологических и молекулярно-биологических методов исследования.

Научные положения и выводы, сформулированные Ворониной Е.В., логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы были доложены и представлены на региональных научных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Анализ проверки диссертации и автореферата Ворониной Е.В. с помощью онлайн-сервиса проверки текста на уникальность «<https://www.antiplagiat.ru>» показал, что в тексте диссертации и автореферате имеются совпадения с данными литературы. Совпадения являются корректными и имеют ссылки на источники заимствования и авторов.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета.

В качестве ведущей организации рекомендуется утвердить Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт экологии и генетики микроорганизмов» Уральского отделения Российской академии наук.

Согласие ведущей организации имеется.

#### **В качестве официальных оппонентов предлагаются:**

**Пинегин Борис Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки России, заслуженный врач России, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, лаборатория клинической иммунологии, заведующий лабораторией.

**Захарова Людмила Алексеевна** – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН», лаборатория биохимии процессов онтогенеза, главный научный сотрудник.

Согласие оппонентов имеется.

**Заключение:** комиссия Диссертационного Совета Д 208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора рекомендует принять к защите кандидатскую диссертацию Ворониной Елены Викторовны на тему: «Созревание Т-фолликулярных хелперов в моделях *in vitro* и при *Helicobacter pylori*-инфекции *in vivo*» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение подготовили члены Диссертационного Совета:

**Председатель:**

главный научный сотрудник  
лаборатории клеточных и молекулярных основ иммунитета  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
доктор медицинских наук, профессор

Бляхер М.С.

**Члены комиссии:**

главный научный сотрудник  
лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
доктор медицинских наук, профессор  
заслуженный деятель науки РФ

Афанасьев С.С.

главный научный сотрудник  
лаборатории клинической микробиологии и  
биотехнологии бактериофагов  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
доктор биологических наук

Лахтин В.М.

главный научный сотрудник  
лаборатории биологии бифидобактерий  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
доктор биологических наук, профессор

Шмелева Е.А.

ведущий научный сотрудник  
лаборатории иммунобиологических препаратов  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
кандидат медицинских наук

Новикова Л.И.