



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41

ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,  
КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru)

[www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru)

### «УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке  
и инновационной деятельности  
федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Северо-Западный  
государственный медицинский  
университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, доцент



Н.В. Бакулина

2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Жиркова Антона Анатольевича на тему: «Диагностическое значение субпопуляционного состава лимфоцитов цереброспинальной жидкости и крови при менингитах у детей», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

## Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы диссертационной работы Жиркова Антона Анатольевича обусловлена тяжестью течения менингитов с возможностью формирования неврологического дефицита в резидуальном периоде и высоким риском летальных исходов. В диагностике менингитов решающее значение имеют исследования состава цереброспинальной жидкости, полученной при люмбальной пункции. Стандартные исследования ликвора включают определение общего белка и цитоза с определением поли- и мононуклеаров, однако на начальных стадиях заболевания и в случаях низкого и смешанного цитоза они не позволяют дифференцировать вирусную или бактериальную природу менингита, уточнить тяжесть интратекального воспаления. В связи с чем актуальными представляются более детальные исследования клеточного состава цереброспинальной жидкости и их сопоставление с аналогичными изменениями в системном кровотоке.

В развитии клеточного иммунного ответа центральную роль играют лимфоциты и антиген-презентирующие клетки. Применение проточной цитометрии позволило расширить спектр исследуемых субпопуляций лимфоцитов крови и ликвора при менингите. В настоящий момент по наличию кластеров дифференцировки выделяют несколько основных субпопуляций лимфоцитов: Т- и В-лимфоциты, а также натуральные киллеры. Эти субпопуляции отвечают за широкий спектр реакций врождённого и адаптивного иммунитета. Известно, что основные субпопуляции делятся на множество малых, значение которых в патогенезе и клинической лабораторной диагностике менингитов не установлены.

Параллельные исследования клеточного иммунного ответа в крови и ликворе при менингитах у детей в современной научной литературе единичны, что обуславливает актуальность цели и задач диссертационной

работы Жиркова А.А., направленных на исследование в динамике вирусных и бактериальных менингитов у детей субпопуляционного состава лимфоцитов крови и ликвора с применением высокоразрешающего метода проточной цитометрии.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые с помощью оптимизированного метода проточной цитофлуорометрии охарактеризован субпопуляционный состав лимфоцитов цереброспинальной жидкости у детей без инфекционного поражения мозга (острая респираторная вирусная инфекция с менингизмом), выявлены характерные изменения в составе основных и малых субпопуляций крови и ликвора на разных стадиях бактериального гнойного и вирусного серозного менингитов.

На основании расчёта соотношения лимфоцитов ликвора и крови в группе сравнения и при менингитах установлены характерные для интратекального и системного адаптивного иммунного ответа субпопуляции лимфоцитов, что указывает на особенности формирования иммунных реакций центральной нервной системы в ответ на внедрение возбудителя вирусной или бактериальной природы.

В ходе исследования впервые обнаружена высокая значимость определения относительного содержания В-лимфоцитов ликвора для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального менингита (получен патент «Способ дифференциальной диагностики менингитов у детей»), что явилось основанием для включения разработанного метода диагностики менингитов в практические рекомендации для врачей-инфекционистов, врачей клинической лабораторной диагностики, биологов.

## **Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики**

Результаты исследования субпопуляционного состава лимфоцитов крови и цереброспинальной жидкости способствуют уточнению механизмов пато- и сааногенеза менингитов у детей, особенностей интратекального и системного иммунного ответа, что имеет значение для механизмов повреждения центральной нервной системы, ассоциированных с инфекционным воздействием. Полученные в ходе исследования данные позволяют на раннем этапе заболевания дифференцировать вирусную или бактериальную природу менингита, уточнить тяжесть его течения, способствуя своевременной коррекции терапии и улучшению исходов заболевания.

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Жиркова Антона Анатольевича основана на исследовании достаточной репрезентативной выборки, включающей клинико-лабораторное обследование 152 детей, из них 39 с бактериальным гнойным менингитом, 86 детей с серозным менингитом и 27 детей с острой респираторной вирусной инфекцией, протекающей с менингизмом. Общее количество исследований субпопуляций лимфоцитов крови и ликвора составило 374. Используются параметрические и непараметрические методы статистической обработки.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 3 статьях отечественных высокорейтинговых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, аккредитованных по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика. Получен патент на изобретение «Способ дифференциальной диагностики менингитов у детей».

### **Содержание диссертационной работы и ее оформление**

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы результатов собственных исследований, обсуждений, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейших исследований, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами (включая 4 таблицы приложения А) и 13 рисунками. Список литературы включает 172 источника: отечественных – 32 и иностранных авторов – 140.

Работа построена последовательно, имеет теоретическую ценность, несёт практическую направленность, текст работы написан в научном стиле.

Во введении отражены актуальность, цель, задачи, личный вклад соискателя в выполнение работы, положения, выносимые на защиту, научная и практическая значимость. В литературном обзоре приведены современные представления о патогенезе менингита с акцентом на роль клеточного иммунного ответа и, в частности, субпопуляций лимфоцитов.

Методические и методологические аспекты работы изложены в главе «Материалы и методы». Приведена краткая клиническая характеристика обследованных групп детей, их разделение по полу и возрасту. Представлена оптимизация метода проточной цитометрии для исследования лимфоцитов ликвора, описан алгоритм выделения основных и малых субпопуляций, а

также используемое оборудование и методы стандартных лабораторных исследований, включая методы этиологической диагностики, перечислены методы статистической обработки данных.

Глава собственных исследований последовательно отражает результаты, полученные автором в ходе выполнения основных задач диссертационной работы. Охарактеризованы результаты стандартных биохимических и общеклинических показателей крови и ликвора, выявлены широкие области перекрытия стандартных лабораторных показателей, не позволяющие дифференцировать этиологию заболевания. С помощью оптимизированного метода проточной цитометрии охарактеризован лимфоцитарный пул ликвора у детей разного возраста без воспалительного процесса в центральной нервной системе (острая респираторная вирусная инфекция с менингизмом), что позволило автору использовать их в качестве контрольных показателей. Приведена характеристика лимфоцитарного пула крови и ликвора при вирусном серозном и бактериальном гнойном менингите. При вирусной инфекции в системном кровотоке показано увеличение роли НК и НКТ, в ликворе – Т-хелперов, НК и их малых субпопуляций. Для бактериального гнойного менингита отмечено увеличение количества В-лимфоцитов в крови и особенно в ликворе острого периода. Полученные результаты свидетельствуют о формировании уникального профиля лимфоцитов, необходимого для борьбы с вирусными и бактериальными инфекциями. С целью уточнения патогенеза менингита проведено сопоставление состава лимфоцитов крови и ликвора на разных стадиях менингита. Выявленные различия в соотношении субпопуляций в ликворе и крови при менингитах отражают различную проницаемость гематоэнцефалического барьера для патогенетически значимых субпопуляций лимфоцитов.

Наибольший интерес для клинической лабораторной диагностики представляет разработанный диссертантом метод дифференциальной

диагностики менингита бактериальной и вирусной природы, основанный на определении относительного содержания В-лимфоцитов в цереброспинальной жидкости пациентов в остром периоде заболевания. На основании полученных данных автором разработана схема диагностики менингита с применением как стандартных методов ликворологической лабораторной диагностики, так и иммунофенотипирования лимфоцитов крови и ликвора.

В главе «Обсуждение» автор провел сопоставление собственных данных с литературными, обратив внимание на недостаточность сведений о составе лимфоцитарного пула ликвора у детей с менингитами. Проведено сопоставление выявленных изменений субпопуляционного состава крови и ликвора с функциями отдельных субпопуляций для уточнения патогенеза менингитов, формирования тяжести течения заболевания и диагностической значимости.

Диссертационную работу завершают выводы, практические рекомендации для врачей-инфекционистов, врачей клинической лабораторной диагностики и биологов, а также список использованной литературы.

**Внедрение основных результатов исследования и конкретные  
рекомендации по использованию результатов и выводов  
диссертационной работы**

Результаты и выводы диссертационной работы рекомендуется использовать в практической деятельности медицинских учреждений инфекционного профиля, осуществляющих оказание медицинской помощи пациентам с инфекциями центральной нервной системы. Разработанный в диссертации методический подход и практические рекомендации могут быть использованы в практической работе врачей-инфекционистов, врачей

клинической лабораторной диагностики и биологов. При подозрении на менингит в остром периоде болезни в дополнение к стандартному исследованию ликвора автором рекомендуется назначение и проведение пациентам иммунофенотипирования лимфоцитов ликвора оптимизированным способом с определением в составе лимфоцитов основных субпопуляций. При содержании В-лимфоцитов более 2,7% диагностируют бактериальный менингит, при содержании В-лимфоцитов менее 2,7% - вирусный менингит.

Результаты исследования внедрены в практику работы и используются в ряде учреждений: БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница» (г. Ижевск), ОБУЗ «Шуйская центральная районная больница» (г. Шуя Ивановской области), ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (г. Москва), ГБУЗ «Архангельская областная детская клиническая больница имени П.Г. Выжлецова» (г. Архангельск).

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Диссертационная работа соответствует существующим требованиям высшей аттестационной комиссии Российской Федерации. Имеются отдельные замечания по стилистическому оформлению работы (опечатки, неточности), не снижающие практической значимости исследования. В ходе изучения работы возникли следующие дискуссионные вопросы:

- 1) В Вашем исследовании возбудителями бактериального гнойного менингита являются три этиологических агента: менингококк, пневмококк и гемофильная палочка. Как вы считаете, будет ли эффективным разработанный вами метод для диагностики бактериальных менингитов другой этиологии?



- 2) Как Вы считаете, какие диагностические маркеры в крови и ликворе являются наиболее перспективными для уточнения патогенеза менингита и оценки влияния изменений соотношения различных субпопуляций лимфоцитов на тяжесть течения и исход заболевания?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Жиркова Антона Анатольевича на тему: «Диагностическое значение субпопуляционного состава лимфоцитов цереброспинальной жидкости и крови при менингитах у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании проведённых автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для клинической лабораторной диагностики менингита – определить диагностическое значение субпопуляционного состава лимфоцитов крови и ликвора при вирусных и бактериальных менингитах у детей.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует требованиям Положения «О присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Жирков Антон Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №6 «23» апреля 2024 года.

Заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики,  
биологической и общей химии им. В.В. Соколовского  
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент  
Гайковая Лариса Борисовна

