

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета
Д 75.2.020.01 при Автономной научной некоммерческой организации высшего
образования Научно-исследовательский центр
«Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
по диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук ДАВЫДОВОЙ Елены Петровны на тему:
«Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого
возраста в условиях пандемии COVID-19»**

Для рассмотрения работы Е.П. Давыдовой была создана комиссия из членов диссертационного совета в составе: з.д.н. РФ, д.б.н., проф. А.В. Арутюнян (председатель); д.б.н., проф. Н.С. Линькова; д.б.н. И.Г. Попович.

Комиссия ознакомилась с диссертацией и представленными документами.

Работа выполнена в лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии») и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» под руководством доктора биологических наук, доцента С.А. Рукавишниковой.

Диссертация была апробирована 17 февраля 2023 г. протокол №1 на совместном заседании отделов биogerонтологии, клеточной биологии и патологии, клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и рекомендована к защите на Диссертационном совете Д 75.2.020.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности: 3.1.31 - геронтология и гериатрия (биологические науки).

Актуальность исследования. Пандемия COVID-19 была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 года и продолжается по настоящее время. Особенность новой коронавирусной инфекции - сравнительно низкая летальность при высокой контагиозности, которая способствовала очень быстрому распространению вируса по всем континентам.

Как и при прочих ОРВИ, наиболее уязвимой категорией населения оказались лица старше 60 лет вследствие возрастной активации экспрессии генов, связанных со старением, и ассоциированных с этим патологических изменений системы гомеостаза, выражающихся в угнетении противовоспалительных и усилении провоспалительных механизмов врожденного иммунитета, а также нарушениями в системе гемостаза. Для людей старшей возрастной группы характерно повышенное образование медиаторов воспаления и цитокинов («inflammaging»). Среди пациентов старше 60 лет отмечается высокий риск развития осложнений и неблагоприятных исходов при COVID-19 за счет инволютивных органических и функциональных изменений в органах и системах, а также коморбидности.

Профилактика является одним из самых эффективных и действенных путей борьбы с инфекционными заболеваниями, следовательно, незамедлительно возник вопрос о создании вакцин. В России был разработан ряд иммунобиологических лекарственных препаратов против SARS-CoV-2. Массовая иммунизация населения

началась в 2021 году вакцинами Спутник V, Спутник Лайт, ЭпиВакКорона, КовиВак. До настоящего времени сохраняется актуальность изучения гуморального звена иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию, который формирует защитный пул специфических антител, определяющих, в свою очередь, выраженность и длительность иммунной защиты как после перенесенного COVID-19, так и при оценке эффективности вакцин против SARS-CoV-2. Изучение иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию и вакцинопрофилактику COVID-19 относятся к важнейшим задачам, без решения которых невозможен успех в борьбе с пандемией. После 60 лет выработка Т- и В- клеток гуморального и клеточного звеньев иммунитета снижается. В этот же период функционирование клеток врожденного иммунитета нарушается за счет неэффективной активации во время инфицирования, что приводит к отсутствию согласованного адаптивного иммунного ответа. Поэтому особого внимания требует изучение особенностей гуморального иммунного ответа у лиц старшей возрастной группы, как наиболее уязвимой части населения.

Наиболее значимые результаты, полученные в работе. Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность вакцинации от новой коронавирусной инфекции, особенно среди лиц 60 лет и старше. Установлено, что уровень антител статистически значимо выше у лиц пожилого и старческого возраста, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, по сравнению с не вакцинированными (медианы и 25, 75 квартили уровня антител в группе 60-74 г у не вакцинированных лиц- 16,3 (4,3; 16,3), у вакцинированных- 319,0 (36,2; 13395,1), $p=0.001$; в группе старше 75 лет – 12,0 (3,3; 282,6) и 3482,3 (231,7; 23341,6) соответственно при $p<0.001$). Таким образом, в исследовании подтверждена достаточная иммуногенность вакцины Спутник-V у лиц 60 лет и старше.

В исследовании показана достаточная иммуногенность ИБЛП Спутник-V в группе людей 60 лет и старше - уровни антител статистически значимо выше у лиц, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, по сравнению с не вакцинированными лицами (медианы и 25, 75 квартили у вакцинированных ИБЛП Спутник-V и не вакцинированных: 3482,0 (84,0; 23342,0) и 14 (3,2;164,7) соответственно, при $p<0,001$).

Установлено, что вакцинопрофилактика позволяет существенно снизить летальность от COVID-19. При оценке зависимости летального исхода от факта вакцинации летальный исход наблюдался в 11 раз чаще у не вакцинированных лиц, по сравнению с вакцинированными ($p=0,021$).

Отрицательный уровень антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 неблагоприятно влияет на исход заболевания COVID-19. У лиц с отрицательными уровнями антител летальный исход наблюдался в 1,8 раз чаще, чем у лиц с положительными уровнями антител (при $p=0,04$). В свою очередь, у лиц до 60 лет летальный исход наблюдался в 4 раза чаще среди лиц с отрицательными уровнями антител, в сравнении с лицами с положительными уровнями антител, у лиц 60 лет и старше – в 1,6 раза чаще (при $p=0,27$).

Положительный уровень антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 благоприятно влияет на длительность заболевания, вызванного новым коронавирусом. У людей с отрицательными уровнями антител медиана койко-дней

была в 1,2 раза больше, чем у лиц с положительными уровнями антител (медиана и 25, 75 квартили у лиц отрицательными и положительными уровнями антител соответственно: 14 (9; 19) и 12 (8; 16), $p=0,022$).

У лиц, проходивших лечение в стационаре 15 дней и более, отрицательный уровень антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 выявлялся в 1,6 раз чаще, чем положительный; в свою очередь, среди людей, находившихся на лечении в стационаре до 14 дней, положительный уровень антител выявлялся в 1,1 раза чаще, чем отрицательный (при $p=0,017$). В группе до 60 лет люди с положительными уровнями антител в 4,4 раза чаще находились на лечении в стационаре 14 дней и менее, в группе 60 лет и старше – в 1,6 раз чаще (при $p=0,028$).

Достоверность работы обеспечена достаточным объемом исследований, применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования (Real-Time PCR, двухступенчатый хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах), анкетированием пациентов лечащими врачами, а также методов математико-статистической обработки полученных данных.

Новизна работы. Проведенное исследование подтвердило значение вакцинопрофилактики от новой коронавирусной инфекции для уменьшения частоты неблагоприятных исходов данного заболевания, что особенно важно для лиц старше 60 лет, относящихся к группе высокого риска летальных исходов.

Впервые показано благоприятное влияние положительного уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 на длительность заболевания COVID-19 и негативное влияние отрицательного уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 на исход новой коронавирусной инфекции.

Теоретическая значимость. В работе исследованы особенности гуморального иммунного ответа на COVID-19 у людей старше 60 лет, получены данные о сохранении положительного уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 у привитых лиц пожилого и старческого возраста более чем через 6 месяцев от момента завершённой вакцинации. Исследование показало, что уровень антител статистически значимо выше у лиц пожилого и старческого возраста, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, по сравнению с не вакцинированными, таким образом в исследовании подтверждена достаточная иммуногенность вакцины Спутник-V у лиц 60 лет и старше.

Практическая значимость. На основании результатов исследования создана база данных для стратификации уровня антител к SARS-CoV-2 у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с положительным ПЦР – результатом на COVID-19 (КОВИД_АТ-постар), программа для прогноза микрофлоры с учетом возраста пациента (микроКОВИД) и база данных для стратификации уровня факторов воспаления у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с диагнозом COVID-19 (COVID-19-inflammaging). Вышеуказанные базы данных и программа для ЭВМ позволяют прогнозировать течение и исход коронавирусной инфекции у конкретного индивида, что важно для выбора тактики ведения у пациентов старше 60 лет. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Результаты исследования используются в научно-исследовательской работе в АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2».

Рекомендации для дальнейшего использования результатов, полученных в работе. Лицам старше 60 лет необходимо вакцинироваться от новой коронавирусной инфекции для профилактики тяжелых форм заболевания и неблагоприятных исходов.

Рекомендуется использовать в лечебно-диагностической практике базы данных для стратификации уровня антител к SARS-CoV-2 (КОВИД_АТ-постар), уровня факторов воспаления (COVID-19-inflammaging) и программу для прогноза микрофлоры (микроКОВИД) у пациентов пожилого и старческого возраста с диагнозом COVID-19 для прогнозирования течения и исхода коронавирусной инфекции.

Для прогноза тяжести течения заболевания при сборе сведений у заболевших COVID-19 необходимо тщательно собирать данные о проведенной вакцинации. При вакцинации ИБЛП Спутник V необходимо учитывать время, прошедшее от введения первого компонента вакцины.

Заключение. На основании вышеизложенного, диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук Давыдовой Елены Петровны на тему: «Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста в условиях пандемии COVID-19» может быть оценена как законченная самостоятельная научно-квалификационная работа, которая полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 г. №1168, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, содержит решение актуальной для современной геронтологии и гериатрии задачи, заключающейся в изучении влияния уровня антител и вакцинации на течение и исход заболевания в условиях пандемии COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста и может быть принята к защите по специальности: 3.1.31 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Эмануэль Владимир Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Агарков Николай Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Юго-Западный государственный университет", профессор кафедры биомедицинской инженерии, 305040, Россия, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.

Предлагается направить работу Давыдовой Елены Петровны на тему: «Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста в условиях пандемии COVID-19» на отзыв Ведущего учреждения в Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Предлагается список специалистов, которым необходимо направить автореферат в дополнение к основному списку рассылки:

| | | |
|----|--|---|
| 1. | Иванов Андрей Михайлович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор | Заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, 194044, Россия, Санкт-Петербург, Пироговская наб., 1. |
| 2. | Саканян Елена Ивановна, доктор фармацевтических наук, профессор | Директор по науке Акционерного общества «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам» «Микроген». 115088, Россия, Москва, 1-я Дубровская ул., д. 15, стр. 2 |
| 3. | Сивак Константин Владимирович, кандидат биологических наук. | Заведующий отделом доклинических исследований, ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» МЗ РФ, 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова 15/17. |
| 4. | Виноградова Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор | Заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33. |
| 5. | Голованова Елена Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор | Заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 214019. Смоленск, ул. Крупской, 28. |

| | | |
|---|--|--|
| 6 | Голубцова Наталья Николаевна, доктор биологических наук, профессор | Заведующая кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чубашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» |
|---|--|--|

Предполагаемый срок защиты:

07 июля 2023 г.

Председатель комиссии:

з.д.н. РФ, доктор биологических наук,
профессор



А.В. Арутюнян

Члены комиссии:

доктор биологических наук, профессор

Н.С. Линькова

доктор биологических наук

И.Г. Попович

«05» мая 2023 г.

Подписи з.д.н. РФ, д.б.н., проф. А.В. Арутюнян,

д.б.н., проф. Н.С. Линьковой, д.б.н. И.Г. Попович заверяю

Начальник отдела кадров АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии» М.В. Соколова

