

*На правах рукописи*



**ДАВЫДОВА**  
**Елена Петровна**

**ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА  
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА  
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19**

**3.1.31 – геронтология и гериатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

**Санкт-Петербург – 2023**

Работа выполнена в лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук, доцент  
Рукавишникова Светлана Александровна

**Официальные оппоненты:**

**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

**Агарков Николай Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет», профессор кафедры биомедицинской инженерии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ г. в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета Д 75.2.020.01 при в АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по адресу: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» <http://www.gerontology.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 75.2.020.01,

доктор биологических наук,  
профессор



Козина Людмила Семеновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

В декабре 2019 года появились первые сообщения о заболевании, вызванном вирусом SARS-CoV-2. В России первый такой инфицированный был зарегистрирован 29 февраля 2020 года, а уже 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию COVID-19, которая продолжается по настоящее время [Кураков Ф.А., Цветкова Л.А., 2020].

Особенность новой коронавирусной инфекции - сравнительно низкая летальность при высокой контагиозности, которая поспособствовала очень быстрому распространению вируса по всем континентам [Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Смирнов В.С., 2020]. 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 нарушением функции в системе гемостаза [Fernandes M., Wan C., Tacutu R. et al., 2016]. Люди старшей возрастной группы демонстрируют непрерывное производство медиаторов воспаления и цитокинов, называемое «inflammaging» [Aw D, Silva AB, Palmer DB., 2007]. Пациенты старше 60 лет имеют высокий риск развития осложнений и неблагоприятных исходов при COVID-19 за счет инволютивных органических и функциональных изменений в органах и системах [Сабилов И.С., 2021], а также коморбидности [Kim T., 2020]. Дополнительным фактором, влияющим на тяжесть течения COVID-19 считается связь между легкими и кишечной микробиотой, поддерживающая гомеостаз в иммунной системе человека [Aktas V. et al., 2020]. В процессе старения снижается многообразие микробиоты, в результате чего возникает дисбиоз [Villapol S, 2020], что, в свою очередь, способствует развитию бактериальных осложнений нижних дыхательных путей и повышению риска неблагоприятных исходов. В то же время способность коронавируса к иммунному ускользанию значительно усложняет поиск эффективных противовирусных препаратов [Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Смирнов В.С., 2020]. Пандемия продолжает уносить жизни людей.

В сложившейся непростой ситуации, разумеется, обратили особое внимание на превентивные меры. Профилактика является одним из самых эффективных и действенных путей борьбы с любыми заболеваниями [Тельнова Е.А., Щепин В.О., Загоруйченко А.А., 2020]. В условиях пандемии немедленно возник вопрос о создании вакцин [Земцов С.П., Бабуринов В.Л., 2020]. На момент

начала исследования в России применялись несколько иммунобиологических лекарственных препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции: Спутник V, Спутник Лайт, ЭпиВакКорона, КовиВак. Вакцинация началась относительно недавно, следовательно, эффективность вакцин, а также время сохранения положительного уровня антител у привитого населения требует изучения, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, как группы наибольшего риска по частоте и тяжести заболевания, вызванного новым коронавирусом.

Не следует забывать про 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 -важнейшие задачи современности, без решения которых невозможна победа над пандемией [Семенова Е.В. и др., 2022]. 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 [Castle SC., 2000]. Поэтому особое внимание следует обратить на изучение особенностей гуморального иммунного ответа у лиц старшей возрастной группы, как наиболее уязвимой части населения.

### **Цель исследования**

Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния уровня антител и вакцинации на течение и исход заболевания в условиях пандемии COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста, привитых от новой коронавирусной инфекции и перенесших заболевание COVID-19.
2. Провести оценку иммуногенности иммунобиологических лекарственных препаратов против SARS-CoV-2, применяемых у лиц старше 60 лет.
3. Исследовать значение вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19 у людей старше 60 лет.

4. Оценить влияние уровня иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 на течение и исход заболевания у лиц разных возрастных групп.
5. Изучить длительность сохранения положительного уровня антител класса G к SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц в разных возрастных группах через 3, 6 и 9 месяцев.

### **Научная новизна исследования**

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 (максимальные сроки наблюдения от завершённой вакцинации составили 269, 257 и 245 дней).

Исследование показало, что уровень антител статистически значимо выше у лиц пожилого и старческого возраста, вакцинированных препаратом 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.

Продемонстрировано 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.

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.

На основе 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), позволяющая проводить сравнение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 конкретного человека со средними значениями соответствующей возрастной категории. Созданы 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). Вышеупомянутые 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.

### **Научно-практическая значимость работы**

В исследовании подтверждена достаточная иммуногенность применяемых в Российской Федерации иммунобиологических лекарственных препаратов: уровни защитных антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 выше у привитых лиц старшей возрастной группы, в сравнении с не вакцинированными лицами аналогичного возраста (медианы уровней антител в группе 60-74 г. у не вакцинированных лиц – 16,3, у вакцинированных – 319,0,  $p=0.001$ ; в группе старше 75 лет – 12,0 и 3482,3 соответственно, при  $p<0.001$ ).

Продемонстрирована высокая эффективность вакцинации от COVID-19: иммунопрофилактика позволяет существенно снизить показатели смертности. При оценке зависимости летального исхода от факта вакцинации летальный исход наблюдался чаще у не вакцинированных лиц ( $p=0,021$ ), в сравнении с вакцинированными лицами, что особенно важно у лиц старше 60 лет.

Выявленные особенности гуморального иммунного ответа у людей старшей возрастной группы позволяют понять значимость уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 при заболевании COVID-19. 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.

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), позволяющая проводить сравнение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 конкретного человека со средними значениями соответствующей возрастной категории. Созданы 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). Вышеупомянутые 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.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Вакцинация против COVID-19 высокоэффективна у лиц в возрастной группе старше 60 лет. Уровни защитных антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 выше у привитых лиц пожилого и старческого возраста, по сравнению с не привитыми (медианы и 25, 75 квартили уровней антител в возрастной 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 возрастной группе старше 75 лет – 12,0 (3,3; 282,6) и 3482,3 (231,7; 23341,6) соответственно, при  $p<0.001$ ).
2. Вакцины, применяемые в Российской Федерации, способны повысить иммунологическую резистентность у лиц старше 60 лет. В исследовании показана достаточная иммуногенность вакцины Спутник-V, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста - уровень антител статистически значимо выше у лиц 60 лет и старше, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, по сравнению с не вакцинированными (медианы и 25, 75 квартили у лиц, вакцинированных препаратом Спутник-V, и не вакцинированных составили: 3482,0 (84,0; 23342,0) и 14 (3,2;164,7) соответственно, при  $p<0.001$ ).
3. Вакцинопрофилактика благоприятно влияет на исход заболевания COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста: при оценке зависимости летального исхода от факта вакцинации летальный исход наблюдался в 11 раз чаще у не вакцинированных лиц, по сравнению с вакцинированными лицами ( $p=0,021$ ).
4. Положительный уровень антител 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 с 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, отрицательные уровни антител выявлялись в 1,6 раз чаще, чем положительные; в свою очередь среди людей, находившихся на лечении в стационаре до 14 дней, положительные уровни антител выявлялись в 1,1 раза чаще, чем отрицательные (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  $p=0,028$ ).

5. Отрицательный уровень антител 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  $p=0,04$ ). 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  $p=0,27$ ).
6. Антитела IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 сохраняются в крови продолжительное время, в частности, у привитых лиц 60 лет и старше положительные уровни антител наблюдались более, чем через полгода от момента завершённой вакцинации в 5,5 раз чаще, чем отрицательные (максимальные сроки наблюдения от завершённой вакцинации составили 269, 257 и 245 дней).

### **Степень достоверности и апробация результатов диссертации**

Степень достоверности результатов исследования обеспечена тщательным анализом публикаций по имеющейся теме, высокой статистической значимостью полученных результатов, репрезентативной выборкой пациентов ( $n = 213$ ) и наличием контрольных групп ( $n = 83$ ). Сформированные группы репрезентативны по количеству для решения поставленной цели и задач.

Полученные результаты диссертационной работы доложены на XII Всероссийской научно-практической конференции «Межведомственное взаимодействие в лабораторной диагностике: традиции и инновации» (Санкт-Петербург, 2022), Летний конгресс – 2022 «Пластическая, реконструктивная хирургия и косметология» (Санкт-Петербург, 2022).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

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), позволяющая проводить сравнение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 конкретного человека со средними значениями соответствующей возрастной категории. Созданы программа для прогноза микрофлоры у лиц с диагнозом COVID-19 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). Вышеупомянутые 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.

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую практику Санкт–Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», научно-исследовательскую работу лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

### **Личный вклад автора**

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор производила сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи.

### **Связь с научно-исследовательской работой института**

Диссертационная работа выполнена по основному плану научно-исследовательской работы Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 12 оригинальных научных работ в отечественных журналах, из них 7 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований (в том числе 1 статья, реферируемая в базах данных Scopus). Получены 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, библиографического указателя литературы, содержащего ссылки на 138 работы, из них на русском языке – 46, на английском – 92. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 14 таблицами.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Материалы исследования**

Клинической базой для проведения данного исследования явилось Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2».

Данная работа является ретроспективным клинико-биологическим исследованием, включающим анализ медицинских документов 296 человек, поступивших в медицинскую организацию в 2021 году с диагнозом U07.1 «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован» (180 женщин и 116 мужчин, средний возраст 66,0 ( $\pm 15,4$  лет), медиана возраста 68 (58,0;80,0).

Характеристика по возрастным группам: контрольная группа (лица моложе 59 лет) – 83 человека, средний возраст 46,5 $\pm$ 9,8 лет; медиана возраста 49,0 (39,5; 54,8) лет, количество лиц с неблагоприятным исходом 8 (9,5%); минимальный возраст в данной группе 21 год. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: лица в возрасте 60-74 года – 119 человек, медиана возраста 67,0 (64,0; 72,0) лет, средний возраст 67,6 $\pm$ 4,4 лет, количество лиц с неблагоприятным исходом 19 (16,0 %); лица старше 75 лет – 94 человека, средний возраст 83 $\pm$ 4,4 года, медиана возраста 83,0 (80,0; 85,0) лет, количество лиц с неблагоприятным исходом 34 (35,7%); максимальный возраст в данной группе 93 года.

В момент госпитализации, с участием специалистов соответствующих профилей, проводился полный комплекс общеклинических исследований, включающий в себя сбор анамнеза (в том числе документально подтвержденных сведений о вакцинации против новой коронавирусной инфекции).

На основании данных медицинских документов лица были разделены на 2 группы: вакцинированные (19,3% - 57 человек), и не вакцинированные (80,7% - 239 человек). В свою очередь, вакцинированные были разделены на подгруппы в зависимости от времени, прошедшего от заверченной вакцинации, (1 группа -

до 30 дней, 2 группа - 31-180 дней, 3 группа - более 180 дней) и по примененным ИБЛП («Гам-КОВИД-Вак», «ЭпиВакКорона», «Спутник Лайт», «КовиВак»).

На основании проведенных лабораторных исследований количественного определения уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 лица были разделены на 2 группы: с отрицательным результатом (0-49,9 ед/мл) и положительным результатом (>50 ед/мл).

Основная группа дополнительно делилась на подгруппы для решения каждой поставленной задачи исследования: по длительности пребывания в стационаре от момента госпитализации до выписки (пребывание в стационаре до 14 дней и более 15 дней), по исходу заболевания (выписка и летальный исход). Более подробно данные описаны в соответствующих главах настоящей работы.

Общими для всех изучаемых задач критериями исключения явились: пациенты с признаками респираторной инфекции, с неподтвержденным возбудителем; лица с документально неподтвержденными сведениями о вакцинации против новой коронавирусной инфекции; люди с аутоиммунными заболеваниями; врождёнными иммунодефицитными заболеваниями; ВИЧ-инфекцией.

### **Методы исследования**

Всем пациентам при поступлении в стационар проводили определение наличия РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом Real-Time PCR и количественное определение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2.

Для ПЦР –исследования у пациентов брали мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки двумя сухими стерильными зондами в одну пробирку с транспортным раствором (Вектор-Бест, Россия). Аналитический этап включал в себя лизис, экстракцию (Набор реагентов для выделения нуклеиновых кислот из клинических образцов «РеалБест Сорбитус», Россия) и постановку реакции в амплификаторе CFX-96 (BioRad, США). Принцип анализа основан на выделении из пробы нуклеиновых кислот совместно с предварительно внесённым внутренним контрольным образцом (ВКО) и проведении реакции обратной транскрипции (ОТ) и амплификации выбранного фрагмента РНК с детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени. (Набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени «РеалБест РНК SARS-CoV-2», Россия). Полученные данные были разделены на 2 группы: отрицательный результат (SARS-CoV-2 не обнаружен) и положительный результат (SARS-CoV-2 обнаружен).

Отрицательный результат ПЦР-исследования являлся критерием исключения лиц из данного исследования.

Образцы крови для иммунологического исследования были получены путем венепункции поверхностных вен локтевого сгиба в пробирки типа Vacutainer с гепарином лития (в соответствии с ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа). Исследование проводилось на базе лабораторного оборудования Abbott ARCHITECT™ 2000 (Abbott, США). Тест является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA), предназначенным для количественного определения антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 в плазме крови человека. Данные были представлены в ед/мл (для перевода в BAU/ml необходимо умножить на коэффициент 0,142). Полученные данные были разделены на 2 группы: отрицательный результат (0-49,9 ед/мл) и положительный результат (>50 ед/мл).

#### **Методы статистической обработки результатов исследования**

Статистическая обработка данных была проведена при помощи программного обеспечения SPSS Statistics 23 (USA) и Microsoft Office Excel (USA). Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению был применен критерий Шапиро-Уилка, показатели асимметрии и эксцесса. Для проверки достоверности межгрупповых различий количественных признаков были использованы критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни.

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, были описаны при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Номинальные данные были описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей (n, %).

При сравнении двух групп отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При использовании критерия Манна-Уитни с учетом множественных сравнений была применена поправка Бонферрони: расчет критического уровня значимости рассчитывался по формуле:  $p = 1 - 0,951/n$ , где  $n$  – количество производимых сравнений. Отличия считали статистически значимыми при сравнении трех групп при  $p < 0,017$ .

Для анализа выживаемости между лицами с положительными и отрицательными уровнями антител использовался метод Каплана - Мейера, для оценки различий между группами был проведен парный логарифмический тест.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста, привитых от новой коронавирусной инфекции и перенесших заболевание COVID-19

Из 296 обследованных лиц положительные значения уровня антител имели 140 человек (47,2%), среди них лица старшей возрастной группы - 102 человека (72,8%).

Уровень антител был статистически значимо выше у вакцинированных лиц в возрастных группах 60-74 года и старше 75 лет, по сравнению с не вакцинированными. В возрастной группе до 60 лет статистически значимых различий не было обнаружено, но значения медиан и 25, 75 квартилей были выше в группе вакцинированных лиц, в сравнении с не вакцинированными лицами (таблица 1).

Таблица 1

Уровни антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 в зависимости от вакцинации

Группы	Не вакцинированные	Вакцинированные	Уровень значимости
Возраст моложе 59 лет (n=83)			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	13,8 (4,5; 309,1)	191,7 (9,5; 1219,1)	0,092
60-74 года (n=119)			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	16,3 (4,3; 316,3)	319,0 (36,2; 13395,1)	0,001
Старше 75 лет (n=94)			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	12,0 (3,3; 282,6)	3482,3 (231,7; 23341,6)	<0,001

При оценке уровня антител в зависимости от пола и возраста были получены следующие данные: в возрастной группе 59 лет и моложе у женщин уровень антител был значимо выше, чем у мужчин (таблица 2). В остальных возрастных подгруппах и при оценке общей группы таких различий не наблюдалось.

Таблица 2

Уровень антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 в зависимости от пола и возраста

Группы	Женщины, n=180	Мужчины, n=116	Уровень значимости
Возраст моложе 59 лет			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	191,7 (10,1; 1187,5) N=33	10,6 (3,0; 184,6) N=50	0,019
60-74 года			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	28,7 (5,9; 223,3) N=75	319,0 (3,9; 327,6) N=43	0,834
Старше 75 лет			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	37,5 (3,3; 1473,4) N=72	46,9 (5,1; 3482,3) N=23	0,381
Всего			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	42,8 (4,52; 812,92)	16,0 (4,0; 329,0)	0,297

Выявленные особенности предполагают, что в патогенезе развития COVID-19 заметную роль играют половые гормоны. Следовательно, у женщин до 60 лет заболевание новой коронавирусной инфекцией, вероятно, чаще протекает бессимптомно или в стертой форме, в результате чего и формируются антитела к возбудителю. Как следствие, молодые мужчины болеют COVID-19 тяжелее, чем женщины, а возрастное уменьшение уровня эстрогена может быть существенным фактором развития тяжелого течения COVID-19 у женщин старше 60 лет. Так же полученные данные связаны с большей социальной активностью лиц моложе 60 лет, более частым посещением мест общественного пользования, более частыми контактами с инфицированными лицами, что так же способствует формированию естественной резистентности к новой коронавирусной инфекции.

В исследовании были получены положительные уровни антител у 86 (29%) человек (в том числе у 61 (38,6%) человека старшей возрастной группы), не привитых от новой коронавирусной инфекции и не болевших COVID-19 ранее, что свидетельствует о естественном проэпидемичивании населения в следствии частых контактов с возбудителем во время пандемии и в результате перенесения заболевания в тертых и бессимптомных формах.

## **Сравнительная оценка иммуногенности иммунобиологических лекарственных препаратов против SARS-CoV-2, применяемых у лиц старше 60 лет**

Из 296 обследованных пациентов вакцинированные лица составили 19,3% (57 человек), не вакцинированные - 80,7% (239 человек). Среди вакцинированных лиц были привиты вакциной Гам-КОВИД-Вак – 39 человек (68,4%), ЭпиВакКорона - 3 человека (5,3%), Спутник Лайт - 10 человек (17,5%), Ковивак - 5 человек (8,8%).

Среди лиц пожилого и старческого возраста 39 человек (18,3%) были привиты, из них вакцинированные ИБЛП Гам-КОВИД-Вак – 32 человека (82,0%), ЭпиВакКорона - 3 человека (7,7%), Спутник Лайт - 3 человека (7,7%), Ковивак - 1 человек (2,6%).

При сравнении уровней антител в зависимости от прививочного статуса и вакцины получились следующие данные: уровень антител статистически значимо выше у лиц, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, по сравнению с не вакцинированными лицами (медианы и 25, 75 квартили у лиц, вакцинированных препаратом Спутник-V, и не вакцинированных лиц составили: 2300,8 (72,1; 13556,7) и 13,8 (3,6;189,6) соответственно, при  $p < 0.001$ ). При изучении данного критерия получены аналогичные данные в группе людей 60 лет и старше (Ме и 25, 75 квартили у вакцинированных ИБЛП Спутник-V и не вакцинированных, соответственно: 3482,0 (84,0; 23342,0) и 14 (3,2;164,7), при  $p < 0.001$ ). Следовательно, ИБЛП Спутник-V обладает достаточной иммуногенностью и способен повысить иммунологическую резистентность к SARS-CoV-2 у лиц пожилого и старческого возраста.

У привитых прочими вакцинами медианы уровня антител были выше, чем у не вакцинированных лиц, кроме ИБЛП ЭпиВакКорона, но различия не были статистически достоверны. (Спутник Лайт 131,5 (6,6; 7828,8),  $p=0,184$ ; Ковивак 587,8 (20,8; 6811,4),  $p=0,100$ ; ЭпиВакКорона 28,7 (2,3; 33,7),  $p=0,715$ ). Возможно достоверно значимых различий уровней антител среди привитых прочими вакцинами не было выявлено в связи с небольшим количеством лиц, привитых этими вакцинами в данном исследовании.

### **Значение вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19 у людей старше 60 лет**

На лечение в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», в период перепрофилирования для работы с пациентами с новой коронавирусной инфекцией, поступали лица со средней и тяжелой степенью тяжести, среди них лишь 19,3% были вакцинированы. С учетом данных, опубликованных в

достоверных источниках, на ноябрь 2021 года в Санкт-Петербурге было привито 67% населения, из чего уже можно предположить, что привитые болеют реже, или переносят заболевание в легкой степени, то есть проходят лечение амбулаторно.

При оценке зависимости летального исхода от факта вакцинации летальный исход наблюдался в 11,2 раза чаще у не вакцинированных лиц ( $p=0,021$ ), по сравнению с не вакцинированными лицами. Но, при оценке тех же показателей с учетом возраста, статистически достоверных различий выявить не удалось (таблица 3).

Таблица 3

Зависимость летального исхода (в % от общей госпитализации)  
от факта вакцинации

Нет вакцинации	Есть вакцинация	Уровень значимости
Все пациенты		
56 (91,8%)	5 (8,2%)	0,021
Возраст моложе 59 лет		
8 (100%)	0 (0,0%)	0,190
Возраст 60-74 года		
17 (94,4%)	1 (5,6%)	0,521
Возраст старше 75 лет		
31 (88,6%)	4 (11,4%)	0,116

Частота летального исхода была статистически значимо выше в возрастной группе старше 75 лет (35 человека – 57,4%,  $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами моложе 59 лет (8 человек - 13,1 %) и лицами 60-74 лет (18 человек - 29,5%).

В нашем исследовании были получены данные о благоприятном влиянии вакцинопрофилактики на исход заболевания COVID-19, что согласуется с данными актуальных научных публикаций. Безусловно требуется проведение дополнительных исследований в данном направлении.

## Влияние уровня иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 на течение заболевания у лиц разных возрастных групп

Из 296 обследованных лиц положительные значения уровня антител имели 140 человек (47,2%), среди них лица старшей возрастной группы - 102 человека (72,8%).

При оценке зависимости положительного уровня антител и длительности пребывания в стационаре получены достоверно значимые различия (таблица 4). У лиц, проходивших лечение в стационаре 15 дней и более, отрицательный уровень антител выявлялся в 1,6 раз чаще, чем положительный уровень; в свою очередь, среди людей, находящихся на лечении в стационаре до 14 дней, положительный уровень антител выявлялся в 1,1 раза чаще, чем отрицательный уровень (при  $p=0,017$ ).

Таблица 4

Зависимость сроков госпитализации от уровня антител

Критерии		Аг-	Аг+	Всего
Срок госпитализации ≤14 суток	Количество	85	93	178
	%	47,8%	52,2%	100,0%
Срок госпитализации >14 суток	Количество	73	45	118
	%	61,9%	38,1%	100,0%
Всего	Количество	158	138	296
	%	53,4%	46,6%	100,0%

У людей с отрицательными уровнями антител Ме койко-дней была в 1,2 раза больше, чем у лиц с положительными уровнями антител (Ме и 25, 75 квартили у лиц отрицательными и положительными уровнями антител соответственно: 14 (9; 19) и 12 (8; 16),  $p=0,022$ ). Медиана койко-дней у лиц с отрицательными уровнями антител до 60 лет и 60 лет и старше были на 2 и 2,5 дня больше, чем у лиц этих возрастных групп с положительными уровнями антител, но статистически значимых различий не было обнаружено (Ме и 25, 75 квартили койко-дней у лиц с отрицательными и положительными уровнями антител до 60 лет составили 13 (7,5; 18) и 11 (8; 14) соответственно при  $p=0,101$ , у лиц старше 60 лет 15(10; 19) и 12,5 (8,25; 17,75) при  $p=0,092$ ).

При дальнейшем исследовании влияния положительных уровней антител на длительность пребывания в стационаре по возрастным группам были

получены следующие данные: люди с положительными уровнями антител находились на лечении в стационаре преимущественно 14 дней и менее, то есть заболевание у них протекало в более легкой степени (в группе до 60 лет в 4,4 раза чаще, в группе 60 лет и старше – в 1,6 раз чаще, при  $p=0,028$ ). Полученные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Влияние положительного уровня антител на сроки стационарного лечения у лиц разных в разных возрастных группах

Критерии		Ат+		Итого
		<60 л	≥60 л	
Срок госпитализации ≤14 суток	Частота	31	62	93
	%	81,6%	62,0%	67,4%
Срок госпитализации ≥15 суток	Частота	7	38	45
	%	18,4%	38,0%	32,6%
Всего	Частота	38	100	138
	%	100%	100%	100%

### Влияние уровня иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 на исход заболевания у лиц разных возрастных групп

При оценке влияния уровня антител на исход заболевания COVID-19 получены достоверно значимые различия (таблица 6). У лиц с отрицательными уровнями антител летальный исход наблюдался в 1,8 раз чаще, чем у лиц с положительными уровнями антител (при  $p=0,04$ ).

Таблица 6

Влияние уровня антител на исход заболевания COVID-19

Критерии			Исход		Итого
			Выписка	Летальный исход	
Ат	-	Частота	116	42	158
		%	50,2%	64,6%	53,4%
	+	Частота	115	23	138
		%	49,8%	35,4%	46,6%
Итого		Частота	231	65	296
		%	100,0%	100,0%	100,0%

При дальнейшем исследовании данного критерия по возрастам статистически достоверных различий выявить не удалось: у лиц до 60 лет летальный исход наблюдался в 4 раза чаще среди лиц с отрицательным уровнем антител, у лиц 60 лет и старше – в 1,6 раза чаще (при  $p=0,27$ ). Полученные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7

Влияние уровня антител на летальный исход заболевания COVID-19  
в разных возрастных группах

Критерии		Возраст		Итого	
		<60 лет	≥60 л		
Ат	-	Частота	8	34	42
		%	80,0%	61,8%	64,6%
	+	Частота	2	21	23
		%	20,0%	38,2%	35,4%
Итого		Частота	10	55	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Данный вопрос требует дальнейшего изучения, так как прогноз течения заболевания и исхода позволит разработать верные стратегии по ведению данных пациентов.

**Оценка длительности сохранения антител класса G к SARS-CoV-2 у привитых людей в разных возрастных группах через 3, 6, 9 месяцев**

При оценке уровня антител в зависимости от времени, прошедшего от завершённой вакцинации, достоверно значимых различий выявлено не было. Отсутствие статистически значимых различий вероятнее всего связано с малой выборкой лиц, завершивших вакцинацию и попавших на лечение в стационар (57 человек -19,3 %). У людей, у которых от завершённой вакцинации прошло до 30 дней отрицательные уровни антител наблюдались у привитых вакциной Спутник Лайт (однокомпонентная вакцина). В свою очередь у привитых ИБЛП Спутник V (двухкомпонентная вакцина) наблюдались положительные уровни антител уже через 30 дней после введения первого компонента, что свидетельствует о том, что при сборе сведений о вакцинации при заболевании пациентов необходимо учитывать сроки от введения первого компонента вакцины. У привитых лиц 60 лет и старше положительные уровни антител наблюдались более чем через 6 месяцев от момента завершённой вакцинации в 5,5 раз чаще, чем отрицательные (при  $p>0,05$ , максимальные сроки от завершённой вакцинации 269, 257 и 245 дней, 11 человек из 12 привиты ИБЛП

Спутник-V). Значения уровня антител в зависимости от сроков завершённой вакцинации и возраста представлены в таблице 8.

Таблица 8

Значения уровня антител в зависимости от сроков завершённой вакцинации и возраста

Критерии	<30 дней			30-180 дней			>180 дней			Всего
	всего	<60л	≥60л	всего	<60л	≥60л	всего	<60л	≥60л	
ат+	2	1	1	30	5	25	12	1	11	44
%	50	33	100	79	63	83	80	50	85	77
ат-	2	2	0	8	3	5	3	1	2	13
%	50	67	0	21	37	17	20	50	15	23
всего	4	3	1	38	8	30	15	2	13	57
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Таким образом, результаты проведенного исследования показали достаточную иммуногенность вакцины Спутник V у лиц 60 лет и старше. Продемонстрировано 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. 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. 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.

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), позволяющая проводить сравнение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 конкретного человека со средними значениями соответствующей возрастной категории. Созданы 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.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность вакцинации от новой коронавирусной инфекции, особенно среди лиц 60 лет и старше. Уровни защитных антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 выше у привитых лиц пожилого и старческого возраста, по сравнению с не привитыми (медианы и 25, 75 квартили уровня антител в возрастной 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  $p<0.001$ ).

2. В исследовании показана достаточная иммуногенность ИБЛП Спутник-V - уровни антител статистически значимо выше у лиц, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, по сравнению с не вакцинированными лицами (медианы и 25, 75 квартили у людей, вакцинированных препаратом Спутник-V, и не вакцинированных составили: 2300,8 (72,1; 13556,7) и 13,8 (3,6;189,6) соответственно,  $p<0.001$ ). При изучении данного критерия получены аналогичные данные в группе людей 60 лет и старше (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  $p<0.001$ ). Следовательно, ИБЛП Спутник-V обладает достаточной иммуногенностью и способна повысить иммунологическую резистентность к SARS-CoV-2 у лиц пожилого и старческого возраста.

3. 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 ( $p=0,021$ ). Это особенно важно у лиц старшей возрастной группы, так как частота летального исхода была статистически значимо выше в возрастной группе старше 75 лет (34 человека – 35,8%,  $p<0,001$ ), по сравнению с пациентами моложе 60 лет (8 человек - 9,6 %) и лиц 60-74 лет (19 человек - 16%).

4. 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 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 выявлялись в 1,6 раз чаще, чем положительные; 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  $p=0,028$ ).

5. Отрицательный уровень антител IgG к спайковому (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  $p=0,27$ ).

6. При оценке уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2, в зависимости от времени прошедшего от завершённой вакцинации, достоверно значимых различий выявлено не было, но у привитых лиц 60 лет и старше положительные уровни антител наблюдались более чем через 6 месяцев от момента завершённой вакцинации в 5,5 раз чаще, чем отрицательные (при  $p>0,05$ , максимальные сроки от завершённой вакцинации 269, 257 и 245 дней, 11 человек из 12 привиты ИБЛП Спутник-V).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Лицам старше 60 лет жизненно необходимо вакцинироваться от новой коронавирусной инфекции для профилактики тяжелых форм заболевания и неблагоприятных исходов.
2. 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.
3. 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.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

1. Взаимосвязь микробиоты и хронического воспаления у людей пожилого и старческого возраста на фоне пандемии COVID-19 / Ю.В. Евневич, **Е.П. Давыдова**, С.А. Рукавишникова, У.Р. Сагинбаев, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов // Клиническая геронтология. – 2023г. – № 1-2 – с. 12-25
2. Иммунобиологические и патохимические аспекты вакцинации в профилактике сосудистых и иных осложнений, обусловленных COVID-19, у лиц пожилого и старческого возраста / **Е.П. Давыдова**, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, Ю.В. Евневич // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021 г.– № 4 – с. 133-146
3. Иммунопрофилактика COVID-19 в аспектах разных возрастных групп / В.А. Волчков, О.Н. Титова, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, **Е.П. Давыдова** // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022г. – №66(2) – с. 66-71
4. Микробиоценоз нижних дыхательных путей лиц пожилого и старческого возраста: в аспекте COVID-19/ Ю.В. Евневич, **Е.П. Давыдова**, О.Н. Титова, С.А. Рукавишникова, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов, У.Р. Сагинбаев, Л.В.Титарева, Н.А. Рукавишников // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики – 2022. – №5 – С. 165-186.
5. Особенности специфического иммунитета и факторов воспаления (феномена инфламмейджинга) у лиц пожилого и старческого возраста, вакцинированных от новой коронавирусной инфекции / **Е.П. Давыдова**, Ю.В. Евневич, С.А. Рукавишникова, У.Р. Сагинбаев, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов, Г.А. Рыжак, Л.В. Титарева// Клиническая геронтология – 2022 г. – №5-6 – с.14-20.
6. Патогенетическая роль клеток крови и медиаторов воспаления в сосудистой дисфункции у лиц пожилого и старческого возраста на примере COVID-19 / С.А. Рукавишникова, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов, У.Р. Сагинбаев, **Е.П. Давыдова**, Ю.В. Евневич // Общая биология – 2021 г.– №12-2 – с.10-13.
7. Структура патогенной и условно-патогенной микрофлоры нижних дыхательных путей в патофизиологии COVID-19 у пациентов разных возрастных групп/ Ю.В. Евневич, С.А. Рукавишникова, **Е.П. Давыдова**, У.Р. Сагинбаев, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, О.Н. Титова, Л.В. Титарева // Клиническая геронтология –2022 г. – 28(7-8) – с.13-20.

## Статьи в научных журналах, тезисы докладов в материалах конференций и симпозиумов

8. Иммунопрофилактика людей пожилого возраста в реалиях пандемии COVID-19 / **Е.П. Давыдова**, Ю.В. Евневич, С.А. Рукавишникова, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев // Материалы Международной научно-практической конференции: «Актуальные проблемы медицины и геронтологии-2022» – с.66.
9. Иммунохроматография при определении антигена SARS-CoV-2 как дополнение к ПЦР-тестированию // *Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* С.А. Рукавишникова, **Е.П. Давыдова**, Ю.В. Евневич, У.Р. Сагинбаев 2022. №5(88).
10. Особенности микробиоты нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста с диагнозами пневмония ассоциированная и не ассоциированная с COVID-19 / Ю.В. Евневич, **Е.П. Давыдова**, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин // *Успехи геронтологии.* – Т.35. – №4. С. 595.
11. Сагинбаев У.Р.. Патогенная и условно-патогенная микрофлора нижних дыхательных путей разных возрастных групп с подтвержденным диагнозом COVID-19 и роль цитокинов / У.Р. Сагинбаев, Ю.В. Евневич, **Е.П. Давыдова** // *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины.* – 2022г.
12. Уровень антител класса G к SARS-COV-2 как предиктор течения и исхода заболевания у лиц старших возрастных групп/ **Е.П. Давыдова**, С.А. Рукавишникова, Ю.В. Евневич, Т.А. Ахмедов // *Успехи геронтологии-2022 г.- Т.35-№4 - с.592*

### *Патенты и авторские свидетельства*

13. База данных для стратификации уровня антител к SARS-CoV-2 у пациентов среднего и пожилого возраста с положительным ПЦР – результатом на COVID-19 (КОВИД\_АТ-постар) / В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, **Е. П. Давыдова**, Ю.В. Евневич // *Свидетельство о государственной регистрации базы данных.* – 2021. – СПбГУ. – № 2022620215.
14. База данных для стратификации уровня факторов воспаления у пациентов среднего и пожилого возраста с диагнозом COVID-19 (COVID-19-inflammaging) / В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р.Сагинбаев, **Е. П. Давыдова**, Ю.В. Евневич, О.Н. Титова, А.В. Воейкова // *Свидетельство о государственной регистрации базы данных.* – 2021. – СПбГУ. – № 2022623320.
15. Программа для учета возраста пациента с диагнозом COVID-19 для прогноза микрофлоры (микроКОВИД) / В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова,

Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, **Е. П. Давыдова**, Ю.В. Евневич, О.Н. Титова, А.В. Воейкова, А.Л. Лебедев // Свидетельство о государственной регистрации базы данных. – 2021. – СПбГУ. – № 2022681724.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**СМИА** – хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах  
**COVID-19** – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2  
**IgG** – иммуноглобулины класса G  
**Q25; Q75** - 25 и 75 квартили  
**Real-Time PCR** – real-time polymerase chain reaction - Полимеразная цепная реакция в реальном времени  
**SARS-CoV-2** – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, новый коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19  
**USA** – **The United States of America** - Соединённые Штаты Америки  
**АТ** – антитело  
**ВКО** – внутренний контрольный образец  
**ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения  
**ИБЛП** – иммунобиологические лекарственные препараты  
**Me** – медиана  
**ОРВИ** – острая респираторная вирусная инфекция  
**ПЦР** – полимеразная цепная реакция  
**РНК** – рибонуклеиновая кислота  
**РФ** – Российская Федерация

**ДАВЫДОВА Елена Петровна** ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19// Автореф. дис. канд. биол. наук: 3.1.31 – геронтология и гериатрия, СПб. – 2023. – 26 с.

---

Подписано в печать «05» мая 2023 г. Формат 60\*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ \_\_\_\_.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета

в типографии Издательства СПбГЭТУ «ЛЭТИ»

Издательство СПбГЭТУ «ЛЭТИ»

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5

## УКАЗАТЕЛЬ ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

*Aktas B., Aslim B.* Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19 // *Turk. J. Biol.* 2020. Vol. 44. № 3. P. 265–272; *Aw D., Silva A.B., Palmer D.B.* Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population // *Immunology.* 2007. Apr. 120(4). P. 435-446; *Castle S. C.* Clinical relevance of age-related immune dysfunction // *Clin Infect Dis.* 2000. Aug; 31(2). P. 578-585; *Fernandes M., Wan C., Tacutu R.* et al. Systematic analysis of the gerontome reveals links between aging and age-related diseases // *Hum. Molec. Genet.* 2016. Vol. 25. № 21. P. 4804– 4818; *Kim T.* Improving Preparedness for and Response to Coronavirus Disease 19 (COVID-19) in Long-Term Care Hospitals in Korea // *Infect Chemother.* 2020. Jun. № 52 (2). P. 133-141; *Villapol S.* Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome // *Transl. Res.* 2020. Vol. 226. P. 57–69; *Земцов С. П., Бабурин В. Л.* Коронавирус в России: масштаб и последствия // *Социально-экономическая география. Вестник ассоциации российских географов-обществоведов.* 2020. №1(9). С. 133–135; *Кузник Б. И., В. Х. Хавинсон, В. С. Смирнов* Особенности патогенеза и течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста // *Успехи геронтологии.* 2020. Т. 33. № 6. С. 1032–1042; *Кураков Ф.А., Цветкова Л.А.* Оценка перспектив разработки вакцины от коронавирусной инфекции средствами патентного анализа // *Менеджер здравоохранения.* 2020. №4. С.52–57; *Сабиров И.С., Абдуваханов Б.З. Мамедова К.М.* и др. Геронтологические аспекты клинико-патогенетических особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *The scientific heritage.* №1. 2021. С 45-53; *Семенова Е. В* и др. Особенности гуморального иммунитета после перенесенного COVID-19 // *Медицинская иммунология.* 2022. Т.24. №2. С. 337-350; *Тельнова Е.А., Щепин В.О., Загоруйченко А.А* Вакцинация как вызов COVID-19 // *Бюллетень НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко.* 2020. N3. С. 82-89;

