

УТВЕРЖДАЮ:

Директор
Автономной научной
некоммерческой организации
высшего образования Научно-
исследовательский центр
"Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии
академик РАН, з.д.н. РФ,
доктор медицинских наук, профессор

В.Х. Хавинсон

«03» _____ 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**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» по специальности:
3.1.31 – геронтология и гериатрия (биологические науки)**

Диссертация «Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста в условиях пандемии COVID-19» выполнена на базе 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 клинико-диагностической лаборатории Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2».

В период подготовки диссертации с 2021 года и по настоящее время соискатель Давыдова Елена Петровна работает в лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» в должности научного сотрудника.

В 2010 году Давыдова Елена Петровна окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова» (СПбГМА им. И.И. Мечникова) по специальности «Медико-профилактическое дело». В период с 2010 по 2011 год проходила обучение в интернатуре по специальности «Эпидемиология» (СПбГМА им. И.И. Мечникова). В 2016 году - интернатуру по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» (ФГБОУ им. В.А. Алмазова), в 2017 году прошла профессиональную переподготовку по специальности «Бактериология» (СПбГМУ им. И.И. Мечникова).

В период с сентября 2011 года по февраль 2017 года Елена Петровна Давыдова работала врачом-эпидемиологом в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №99». С 01.03.2017 года по настоящее время соискатель работает врачом клинической лабораторной диагностики и врачом-бактериологом отдела клинической микробиологии и ПЦР-диагностики клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2».

В 2021 году решением Территориальной аттестационной комиссии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга Давыдовой Е.П. присвоена вторая квалификационная категория по специальностям «Клиническая лабораторная диагностика» и «Бактериология».

Давыдова Е.П. является соискателем АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Кандидатские экзамены сданы с оценками: по истории и философии науки (отлично), по английскому языку (отлично), геронтологии и гериатрии (отлично)

(справка №129 от 08.11.2021 г., выдана ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России).

Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент Рукавишникова Светлана Александровна ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

По итогам обсуждения диссертации Давыдовой Елены Петровны «Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста в условиях пандемии COVID-19» принято следующее **заключение:**

Диссертационная работа Давыдовой Е.П. выполнена на высоком научно-методическом уровне, с использованием современных методов статистической обработки данных и является законченным, самостоятельным научным исследованием по актуальной теме современной геронтологии. Работа обладает научной новизной, теоретической и практической ценностью. Полученные соискателем результаты имеют важное научно-практическое значение и отражены в следующих положениях:

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 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 $p<0.001$).
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 вакцинированных Спутник-V и не вакцинированных, соответственно: 3482,0 (84,0; 23342,0) и 14 (3,2;164,7) 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 ($p=0,021$).
4. Положительный уровень антител благоприятно влияет на длительность заболевания, вызванного новым коронавирусом. У людей с отрицательным уровнем 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, 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 положительным уровнем 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).

Личный вклад автора состоял в определении цели и задач исследования, сборе и анализе отечественной и зарубежной научной литературы по изучаемой проблеме, разработке методического плана проведения исследования. Соискатель производил сбор данных, обработку и анализ полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи.

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечена тщательным анализом публикаций по имеющейся теме, высокой статистической значимостью полученных результатов, репрезентативной выборкой пациентов и наличием контрольных групп. Сформированные группы репрезентативны по количеству для решения поставленной цели и задач. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Новизна и практическая значимость исследований. Впервые 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).

В исследование показано, 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.

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.

Доказано 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). 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.

Материалы диссертации полностью опубликованы в 12 научных работах в отечественных журналах, включая 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).

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. – №29 (1-2) – с. 47-54
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.

Соответствие диссертации специальности. По актуальности, научной новизне и научно-практической значимости, объему исследований, глубине анализа и обобщения материала диссертация «Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста в условиях пандемии COVID-19» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, с изм., утв. 21.04.2016 г. №335, от 01.10.2018 г. №1168, 20.03.2021, № 426), предъявляемым

к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертационная работа Е.П. Давыдовой «Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста в условиях пандемии COVID-19» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия.

Заключение принято на заседании Проблемной комиссии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Присутствовало на заседании – 11 чел, из которых 4 приглашенных. Результаты голосования: «за» – 7 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 01 от 17.02.2023 г.

Председатель Проблемной комиссии

АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

засл. деят. науки РФ, д.м.н., профессор

Г.А. Рыжак

Ответственный секретарь Проблемной комиссии

АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

доктор биол. наук, профессор

Т.В. Кветная

Подписи з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Г.А. Рыжак; д.б.н., проф. Т.В. Кветной заверяю.

Начальник ОК АННО ВО НИЦ «СПБИБГ»

М.В. Соколова

197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3;

телефон (рабочий): +7 (812) 230-00-49

адрес электронной почты: ibg@gerontology.ru

«03» апреля 2023 г.

