

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 ЕВНЕВИЧ Юлии Владимировны
на тему: «Особенности микробиоты отделяемого нижних дыхательных путей
у лиц пожилого и старческого возраста при COVID-19»
по специальности: 3.1.31 – геронтология и гериатрия (биологические науки)**

Диссертация «Особенности микробиоты отделяемого нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста при COVID-19» 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»).

В 2009 г. окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова» (СПбГМА им. И.И. Мечникова) по специальности «Лечебное дело». В период с 2009 г. по 2010 г. проходила обучение в интернатуре по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» (СПбГМА им. И.И. Мечникова). В 2010 г. прошла профессиональную переподготовку по специальности «Бактериология» (СПбГМА им. И.И. Мечникова) С 02.08.2010 г. занимала должность врача клинической лабораторной диагностики отдела клинической микробиологии и ПЦР-диагностики клинико-диагностической лаборатории, с 01.02.2013 г. по настоящее время - врач бактериолог отдела клинической микробиологии и ПЦР-диагностики клинико-диагностической лаборатории (ОКМ и ПЦР-

диагностики КДЛ), является дублером заведующего ОКМ и ПЦР-диагностики КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2».

В 2019 г. решением Территориальной аттестационной комиссии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга Евневич Ю.В. присвоена первая квалификационная категория по специальности «Бактериология».

Для выполнения кандидатской диссертации на тему: «Особенности микробиоты отделяемого нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста при COVID-19» Евневич Юлия Владимировна с ноября 2021 г. прикреплена соискателем к лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии. Тема диссертации и научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Титова Ольга Николаевна, директор научно-исследовательского института пульмонологии ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», утверждены на заседании Ученого совета Института (протокол № 14 от 27 декабря 2021 г.).

По итогам обсуждения диссертации Евневич Юлии Владимировны «Особенности микробиоты отделяемого нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста при COVID-19» принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Ю.В. Евневич выполнена на высоком научном уровне, полученные соискателем результаты имеют важное научно-практическое значение и отражены в следующих положениях:

1. При коронавирусной инфекции имеются возрастные особенности в микробиоте нижних дыхательных путей, а именно, достоверное снижение частоты встречаемости альфа-гемолитических стрептококков у лиц в возрасте 60-74 года на 9% и людей старше 75 лет на 20,3%, в сравнении с лицами более молодого возраста. А также статистически значимое увеличение патогенных микроорганизмов у лиц пожилого и старческого возраста, в сравнении с лицами в возрасте 18-59 лет: *Klebsiella pneumoniae* встречалась чаще на 5,4% и 9,7%, *Acinetobacter baumannii* на 1,4% и 6,4% и *Candida non albicans* на 1% и 1,2% соответственно.

2. У лиц в возрасте старше 60 лет с коронавирусной инфекцией, в сравнении с людьми той же возрастной группы с диагнозом пневмония, неассоциированная с коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар наблюдается достоверное увеличение частоты обнаружения альфа-гемолитического стрептококка – в 1,4 раза (представителя резидентной микрофлоры), а так же *Candida albicans* в 1,8 раз (возбудителя кандидоза) и *Neisseria subflava* в 11,3 раза (показателя дисбактериоза) и уменьшение частоты встречаемости *Escherichia coli* в 2,6 раз (патогенных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*), *Pseudomonas aeruginosa* в 5,7 раз и *Acinetobacter calcoaceticus* в 7,3 раза (неферментирующих грамотрицательных бактерий).

3. У лиц в возрасте старше 60 лет с COVID-19, в сравнении с лицами младше 59 лет, достоверно увеличивается частота присоединения вторичной бактериальной

инфекции, а именно, в отделениях реанимации и интенсивной терапии *Pseudomonas aeruginosa* в 1,5 раза, в прочих отделениях *Klebsiella pneumoniae* в 2 раза. При изменении стратегии антибиотикотерапии у лиц старше 60 лет, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, статистически значимо сократилось обнаружение *Klebsiella pneumoniae* на 11,8% и *Pseudomonas aeruginosa* на 6,3%.

4. У лиц пожилого возраста с коронавирусной инфекцией, умерших на госпитальном периоде, в сравнении с выжившими, при поступлении в стационар выявлено достоверное увеличение выделения представителей патогенной микрофлоры *Enterococcus faecium* на 7,1%, микромицетов на 6,7% и снижение представителя нормальной микрофлоры альфа-гемолитических стрептококков на 26,8%; у лиц старческого возраста достоверных различий обнаружено не было.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личное участие автора включало определение цели и задач исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производила микробиологические и молекулярно-генетические исследования, статистическую обработку и обобщение полученных результатов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи.

Степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждена углубленным анализом литературных источников, посвященных данной проблеме, большим объемом клинического и лабораторного материала, использованием современных микробиологических методов, позволяющих решить поставленные в исследовании задачи. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Новизна и практическая значимость исследований

Впервые определены микроорганизмы, выделенные из нижних дыхательных путей, у лиц разных возрастных групп с коронавирусной инфекцией, что дало возможность выделить наиболее значимые микроорганизмы, ассоциированные с присоединением бактериальной инфекции и осложнением течения COVID-19. Было показано, что микробиоценоз нижних дыхательных путей при коронавирусной инфекции преимущественно представлен альфа-гемолитическими стрептококками, дрожжеподобными грибами *Candida albicans* и грамотрицательными бактериями *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Впервые проведено сравнение микроорганизмов, выделенных из нижних дыхательных путей у лиц разных возрастных групп при коронавирусной инфекции. Установлено, что одним из отягощающих факторов течения данного заболевания у лиц пожилого и старческого возраста является тенденция увеличения с возрастом частоты обнаружения патогенных микроорганизмов

Klebsiella pneumoniae, *Acinetobacter baumannii* и *Candida non albicans* и снижения представителей микробиоты альфа-гемолитических стрептококков, в сравнении с лицами в возрасте 18-59 лет.

Изучение особенностей микробиоты нижних дыхательных путей позволило выявить достоверные отличия частоты обнаружения патогенных микроорганизмов у лиц разных возрастных групп с COVID-19: в возрасте 60-74 года и 75-89 лет в сравнении с лицами 18-59 лет *Klebsiella pneumoniae* встречалась чаще на 5,4% и 9,7%, *Acinetobacter baumannii* на 1,4% и 6,4% и *Candida non albicans* на 1% и 1,2% соответственно. Также выявлено снижение обнаружения представителя резидентной микрофлоры альфа-гемолитических стрептококков с увеличением возраста. На основе этих результатов создана программа для ЭВМ (микроКОВИД), которая позволяет прогнозировать состав микробиоты нижних дыхательных путей при COVID-19 с учетом возраста. Это необходимо для разработки индивидуальной стратегии ведения лиц пожилого и старческого возраста с коронавирусной инфекцией, так как именно эта группа лиц более подвержена бактериальным осложнениям.

Проведенное исследование показало негативное влияние применения антибактериальных препаратов при коронавирусной инфекции без признаков присоединения вторичной бактериальной инфекции среди лиц пожилого и старческого возраста.

В диссертационной работе продемонстрировано, что у лиц пожилого возраста в качестве дополнительного предиктора летального исхода может выступать колонизация нижних дыхательных путей при поступлении в стационар *Enterococcus faecium* и микромицетами. У лиц старческого возраста статистически значимых различий обнаружено не было.

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации

Ценность научных работ соискателя заключается в проведении всестороннего анализа факторов, определяющих влияние микробиоты нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста на течение COVID-19.

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. Получены 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

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. – 2023. – №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.– № 4 – С. 133-146.
3. 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.
4. Особенности микробного пейзажа отделяемого дыхательных путей при COVID-19 с учётом стратегий антибактериальной терапии у лиц пожилого и старческого возраста / **Ю.В. Евневич**, Е.П. Давыдова, С.А. Рукавишникова, А.С. Пушкин, М.А. Евневич, Л.В. Борисова, О.Н. Титова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики – 2022. – №4 – С. 39-59.
5. Особенности специфического иммунитета и факторов воспаления (феномена инфламмеджинга) 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. – №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. – №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. – 28 (7–8) С. 13-20.

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

8. **Евневич Ю.В.** Микробный пейзаж респираторного тракта у лиц старших возрастных групп с COVID-19 / **Ю.В. Евневич**, Е.П. Давыдова // Неделя науки 2022: материалы Международного молодежного форума. СтГМУ – 2022. – С.757-758.
9. Иммунопрофилактика людей пожилого возраста в реалиях пандемии COVID-19 / Е.П. Давыдова, **Ю.В. Евневич**, С.А. Рукавишникова, У.Р. Сагинбаев // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в геронтологии-2022». – 04. 2022. – С.66.
10. Особенности микробиоты нижних дыхательных путей у лиц пожилого и

старческого возраста с диагнозами пневмония ассоциированная и неассоциированная с COVID-19 / **Ю.В. Евневич**, Е.П. Давыдова, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин // Успехи геронтологии. – 2022. – Т.35. – №4. С. 595.

11. Сангибаев 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 // Сборник 80-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – 2022.

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. – Т.35–№4. С. 592.

Патенты на изобретения, патенты (свидетельства) на полезную модель, патенты на промышленный образец, патенты на селекционные достижения, свидетельства на программу для электронных вычислительных машин, базы данных, топологию интегральных микросхем

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-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. – 2022. – СПбГУ. – № 2022623080.

15. Программа для ЭВМ «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 программы для ЭВМ. – 2022. – СПбГУ. – №2022681724.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация «Особенности микробиоты отделяемого нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста при COVID-19» полностью соответствует специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Диссертация Евневич Юлии Владимировны на тему: «Особенности микробиоты отделяемого нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста при COVID-19» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных

исследований содержится решение важной научной задачи, имеющей большое значение для геронтологии и гериатрии, заключающееся в выявлении влияния микробиоты нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста на течение COVID-19.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему исследований, глубине анализа и достоверности полученных результатов диссертационная работа Евневич Юлии Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335; 28.08.2017 № 102; 01.18.2018 г., № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Диссертация Евневич Юлии Владимировны на тему: «Особенности микробиоты отделяемого нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста при COVID-19» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

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 № 02 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

« 03 » апреля 2023 г.

197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3;
телефон (рабочий): +7 (812) 230-00-49
адрес электронной почты: ibg@gerontology.ru