

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора
Маньковської Ірини Микитівни
на дисертаційну роботу аспіранта
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України
Дубровського Євгена Ігоровича
«Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу
коронавірусної хвороби (COVID-19)»
подану до спеціалізованої вченої ради ID PhD 7451
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України
на здобуття ступеня доктора філософії за
спеціальністю 222 "Медицина"

Актуальність проведених досліджень

Актуальність роботи обумовлена необхідністю поглиблення розуміння патогенезу COVID-19, зокрема механізмів прогресування гострого респіраторного дистрес-синдрому, який є одним із найтяжчих ускладнень захворювання. Наявні класичні прогностичні маркери тяжкості перебігу часто виявляються недостатньо точними, що створює проблеми в розподіленні пацієнтів та наданні своєчасної допомоги в умовах пандемій. Вивчення таких універсальних патогенетичних процесів, як утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (NETs), накопичення гіалуронової кислоти в плазмі крові, експресія транскрипційного фактора NIF і довгих некодуючих РНК, є ключовим для розробки нових методів ранньої діагностики та прогнозування. Глибше розуміння цих механізмів сприятиме розвитку знань не тільки про COVID-19, а й інших респіраторних захворювань, які супроводжуються розвитком ГРДС і може стати основою для створення таргетних терапій, що мінімізують ризик ускладнень у групах ризику. Дослідження таких аспектів є важливим кроком для ефективного реагування на виклики сучасних вірусних інфекцій.

Отже, тема дисертаційного дослідження Дубровського Є.І. «Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19)» є безперечно актуальною.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Дубровського Є.І. є завершеною науковою працею, яка характеризується ґрунтовним плануванням, цілісністю змісту, виконана на належному науковому рівні та має теоретичну і практичну значимість.

Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, побудована за традиційною схемою і містить всі необхідні розділи, а саме – вступ, огляд літератури, матеріали і методи, розділ власних результатів та розділ їх аналізу, висновки та список літератури із 203 найменувань, 202 з яких – латиницею. Анотація дисертації відображує її основний зміст і розкриває основні результати роботи, ключові слова повністю відповідають її змісту.

Огляд літератури охоплює три підрозділи, що розкривають патогенетичні механізми утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (NETs), роль гіалуронової кислоти та її накопичення при респіраторних захворюваннях, а також вплив фактору HIF на гіпоксичні реакції в умовах COVID-19. У ході аналізу проаналізовано численні дослідження цих параметрів при інших захворюваннях, досліджено їх можливий взаємозв'язок у патогенезі COVID-19 та обґрунтовано доцільність їх використання як прогностичних маркерів тяжкого перебігу хвороби. Окрему увагу приділено недостатній вивченості ролі довгих некодуючих РНК, зокрема HIF1A-AS1, у механізмах розвитку коронавірусної хвороби, що вказує на необхідність подальших досліджень їх прогностичної значущості та підтвердження їх використання для ранньої діагностики й прогнозування.

Відповідно до цього у дисертації сформульовано **мету** та **завдання** дослідження. Завдання повністю відповідають поставленій меті та розкриваються у подальших розділах даної роботи. **Об'єкт** та **предмет** дослідження відповідають меті і завданням. **Методи дослідження** є сучасними, адекватними для вирішення поставлених завдань і отримання об'єктивних результатів та детально описані у методичному розділі дисертації.

Розділ власних результатів автора містить докладний опис клінічних груп, результати клінічних лабораторних, морфологічних і молекулярно-генетичних досліджень на біологічному матеріалі (кров пацієнтів) хворих на COVID-19. Результати детально описані у 3 підрозділах та проілюстровані достатньою кількістю рисунків і таблиць, якісно виконаних та з відповідними підписами й статистичною обробкою. Серед результатів роботи особливу цінність, безумовно, мають оригінальні та вперше здійснені виміри експресії довгих некодуючих РНК HAS2-AS1 та HIF1A-AS1 й різних ізоформ транскрипційного фактору HIF в лейкоцитах хворих на COVID-19 із різним ступенем тяжкості, а також показові дані кореляції між рівнем пкДНК, мієлопероксидази та гіалуронової кислоти й важкістю перебігу коронавірусної

хвороби. Отримані результати мають безперечну **новизну** завдяки вперше проведеному дослідженню параметрів, що дозволяє розглядати ці показники як надійні параметри клінічного моніторингу стану хворих при респіраторних захворюваннях, що супроводжуються ГРДС та значно розширити уявлення про патогенетичні та імунні особливості важкого перебігу COVID-19.

У **заключному розділі** автор аналізує отримані власні результати через призму великого масиву свіжих літературних даних навколо досліджень патогенезу коронавірусної хвороби, щоб з їх допомогою сформувати єдину картину взаємозв'язку досліджуваних параметрів та їх роль в появі ускладнень при COVID-19. В кінці розділу запропоновано узагальнену схему досліджених механізмів.

Висновки відповідають меті роботи, логічно розкривають її завдання та відображують основні результати роботи.

Дисертаційна робота ґрунтується на достатній для вирішення поставлених завдань кількості експериментальних досліджень, використанням адекватних методів статистичної обробки матеріалу. Одержаний обсяг матеріалу є достатнім для узагальнення і формування висновків. Для обґрунтування теми дисертаційного дослідження та інтерпретації результатів роботи проаналізовано достатню кількість сучасних наукових літературних джерел.

Здобувачем за матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 4 наукові праці: 4 статей у фахових наукових закордонних та українських виданнях, всі статті індексуються у наукометричних базах Web of Science та Scopus, що відповідає вимогам до дисертаційних робіт. Результати роботи в достатній мірі були обговорені на фахових наукових конференціях та конгресах високого рівня в Україні.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Робота має безсумнівне теоретичне та практичне значення, оскільки розкриває маловивчені універсальні механізми розвитку ГРДС при важких респіраторних захворюваннях на прикладі COVID-19 та обґрунтовує ефективність та доцільність використання нових параметрів для прогнозування важкого перебігу коронавірусної хвороби. Це надає підстави для впровадження у клінічну практику запропонованої діагностичної моделі, яка допоможе окреслити справжні групи ризику ще на догоспітальному етапі та оптимізувати лікування. Поглиблено проаналізоване та доповнене автором

власними результатами розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі запалення, гіпоксії та порушення балансу імунної відповіді на патогени, є важливим кроком у розвитку медицини майбутнього.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

В ході проведення досліджень та при перевірці матеріалів дисертації Дубровського Є.І. не було виявлено ознак академічної недоброчесності.

Запитання та зауваження:

1. В 4-му розділі занадто розгалужений та обтяжений аналіз, який місцями відволікається від основної теми та завдання, декілька раз дублюються думки та фрази. Бажано подати деякі підрозділи 4 розділу більш лаконічно.
2. Чому в роботі відсутня додаткова група контролю – пацієнти з цукровим діабетом та ожирінням без COVID-19? Не дивлячись на те, що це не є запланованим згідно задуму та дизайну дослідження, такі дані б значно покращили роботу та допомогли отримати додаткові висновки для аналізу патогенезу ускладнень при COVID-19.

Висловлені зауваження не є критичними і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

На підставі вищезазначеного вважаю, що дисертаційна робота Дубровського Євгена Ігоровича є завершеною кваліфікаційною науковою працею, що містить теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального наукового завдання в галузі 22 «Охорона здоров'я», яке полягає у розкритті молекулярних патогенетичних та імунних механізмів коронавірусної хвороби та обґрунтуванню нових ефективних прогностичних біомаркерів важкого перебігу COVID-19. Робота оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, затвердженими Наказом Міністерства освіти та науки України від 12 січня 2017 р. № 40. За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, обсягом виконаних досліджень дисертація відповідає вимогам, передбаченим «Порядком підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)», затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 (зі змінами і доповненнями від 3 квітня 2019 року №283,

від 23 травня 2023 року №502 та від 3 травня 2024 року №507) та «Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 (зі змінами згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 р. №341, від 19 травня 2023 року №502 та від 3 травня 2024 року №507), вимогам до опублікування результатів дисертацій, а її автор, Дубровський Євген Ігорович, заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «22 - Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент
Провідний науковий співробітник
відділу гіпоксії Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця НАН України
доктор медичних наук, професор



Ірина МАНЬКОВСЬКА

