

РІШЕННЯ
спеціалізованої вченої ради
про присудженім ступеня доктора філософії

Разова спеціалізована вчена рада Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ (ID PhD 7451) прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії галузі ступінь доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», на підставі прилюдного захисту дисертації «Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19)», 26 лютого 2025 р.

Дубровський Євген Ігорович, народився 17 серпня 1985 року в м. Київ. В 2002 році закінчив середню загальноосвітню школу № 263 міста Києва з золотою медаллю, поступив в Київську Духовну Семінарію, й після закінчення в 2006 році вступив до Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Після закінчення в 2012 році поступив в інternатуру за спеціальністю інфекційні хвороби, й після завершення в 2014 році почав працювати на посаді лікаря-інфекціоніста в Київській клінічній лікарні №4. З 2020 року є аспірантом Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Тему дисертації: «Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19)» було затверджено на засіданні вченої ради Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, протокол № 11 від «10» грудня 2020. З березня 2022 року по квітень 2023 року був в академвідпусці у зв'язку з мобілізацією до лав ЗСУ. Після демобілізації повернувся до аспірантури. Дисертацію розпочато в відділі загальної та молекулярної патофізіології й завершено у відділі Гіпоксії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України у періоди з 2020 по 2025 рр.

Науковий керівник - Портниченко Алла Георгіївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу Гіпоксії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України.

Результати дисертаційного дослідження широко представлені у наукових публікаціях. Загалом опубліковано 8 наукових праць, у тому числі 4 статі та 4 тез. Три статті опубліковані у фахових наукових виданнях України, та одна в іноземному виданні. Всі статті опубліковані в журналах, представлених у базі даних Scopus четвертого квартіля (Q4). Тези опубліковані в матеріалах проведених конференцій, на яких були виступи автора.

Список публікацій за темою дисертації

Статті у фахових наукових виданнях України

1. **Е.І. Dubrovskiy**, Т.І. Drevytska, D.O. Pashevin, L.V. Tumanovska, D.O. Stroy, V.E. Dosenko. Level of cell-free DNA in plasma as an early marker of hospital course of covid-19 in patients with type 2 diabetes and obesity. Fiziol. Zh. 2023; 69(4): 74-84. <https://doi.org/10.15407/fz69.04.074> Scopus, Q4; фахове видання, категорія А (особистий внесок здобувача: пошук та систематизація інформації, проведення молекулярно-біологічних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті).

2. **E. Dubrovskiy**, T. Drevytska, A. Portnychenko, V. Dosenko. The expression levels of HIF-1 α and the long non-coding RNA HIF1A-AS1 in the buffy coat as prognostic markers for severe COVID-19 outcomes in patients with diabetes and obesity. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2024; 4:49-56. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2024-4-49> Scopus, Q4; фахове видання, категорія А (*особистий внесок здобувача: проведення молекулярно-біологічних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті*).
3. **E. Dubrovskiy**, T. Drevytska, V. Dosenko, D. Story. High level of RNA HAS2-AS1 in the buffy coat of a patient blood sample is a more informative prognostic marker of COVID-19 clinical course compared to the level of hyaluronic acid in plasma. *Ukr. Biochem. J.*, 2024, Vol. 96, N 4. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj96.04.062> Scopus, Q4; фахове видання, категорія А (*особистий внесок здобувача: проведення молекулярно-біологічних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті*).

Статті в зарубіжних виданнях

4. **Dubrovskiy E**, Drevytska T, Dosenko V. Hyaluronan in lung, in plasma as pathogenic and prediction factor of acute respiratory distress syndrome: A systematic review. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2024 Sep. 17; 4:578. DOI: <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024.578> Scopus, Q4; фахове видання, категорія А (*особистий внесок здобувача: пошук та систематизація інформації, написання статті*).

Матеріали та тези доповідей конференцій, з'їздів

5. **Дубровський Є. І.**, Древицька Т. І., Портниченко А. Г., Досенко В. Є. Рівень експресії довгої некодуючої РНК HIF1A-AS1 як прогностичний маркер важкого перебігу COVID-19 у пацієнтів з діабетом та ожирінням. Науково-практична конференція для лікарів Харківського регіону «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань», 4 липня 2024 року, м. Харків
6. **Дубровський Є. І.**, Древицька Т. І., Строй Д. О., Портниченко А. Г., Досенко В. Є. Рівень HAS2-AS1 в лейкоцитах як важливий прогностичний маркер клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів з високої групи ризику. Наукова конференція, XXIII-і читання В. В. Підвисоцького (16-17 травня 2024 року). – Одеса.
7. **Дубровський Є.І.**, Древицька Т.І., Строй Д.О., Пашевін Д.О., Тумановська Л.В., Досенко В.Є., Портниченко А.Г. Позаклітинна ДНК у плазмі пацієнтів з діабетом 2 типу та ожирінням як прогностичний маркер важкого перебігу COVID-19. IX Національний Конгрес патолофізіологів України (Івано-Франківськ – 2024).
8. **Дубровський Є. І.**, Древицька Т. І., Портниченко А. Г., Досенко В. Є. Відносне збільшення HIF-3 α в лейкоцитах хворих на COVID-19 є несприятливим прогностичним фактором перебігу захворювання. VII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція». 14 листопада 2024 р. ХАРКІВ – Україна

У дискусії взяли участь члени разової спеціалізованої вченої ради та присутні на засіданні:

Маньковська Ірина Микитівна, рецензент, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу гіпоксії, Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, рецензія позитивна із зауваженнями:

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.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. 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.

Нагібін Василь Сергійович, рецензент, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник Відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, рецензія позитивна із запитаннями:

1. Так звані «матові скельця» не є патогномонічною ознакою коронавірусної хвороби. Вони були відомі раніше при інших захворюваннях. Чи завжди в «матових скельцях» присутня саме гіалуронова кислота, де вона синтезується? Чи синтезується вона також при гострому респіраторному дистрес синдромі іншого генезу?
2. Що стається з HIF-1beta при нормоксії (описана тільки регуляція альфа субодиниць)?
3. Чи передбачалася схемою дослідження рандомізація пацієнтів за віком, за ІМТ чи іншими параметрами?
4. Експресія всіх генів визначалася тільки в лейкоцитах. Відповідно виникає запитання для практичного застосування отриманих результатів: чи можна виділяти лейкоцити здорової людини, стимулювати їх та перевіряти наперед потенційну відповідь організму на потенційну вірусну інфекцію *in vitro*.
5. Оскільки головною у боротьбі з вірусом є, все ж таки, Т-клітинна ланка імунітету, вивчення слабкості якої не було метою цієї роботи, виникає запитання, чи описані в даній роботі чинники, що мають високі прогностичні перспективи, є наслідком гіперактивації неспецифічного імунітету самого по собі, чи результатом первинної слабкості Т-клітинної ланки?
6. Чи існують літературні дані, або чи планується дисертантом дослідження асоціації описаних змін у експресії генів із певними генетичними поліморфізмами самих цих генів, або генів, залучених до регуляції їх експресії?

Чоп'як Валентина Володимирівна, опонент, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, відгук позитивний із зауваженнями:

У тексті дисертаційної роботи наявні граматичні, стилістичні, пунктуаційні помилки, є певні зауваження щодо форматування. Вважаю більш доцільним було б власні результати розбити на 3 окремі розділи, де детально було б можна описати клінічні, біохімічно-імунологічні та молекулярно-генетичні виявлені особливості щодо різної тяжкості перебігу коронавірусної хвороби. Цікавим би було порівняння груп пацієнтів з COVID-19 без метаболічних та серцево-судинних факторів ризику. Після кожного підрозділу варто було б робити коротке резюме отриманих результатів. Особливо приваблива була математична модель прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби на основі отриманих результатів.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. Чому Ви обрали багато клінічних факторів ризику щодо тяжкості перебігу коронавірусної хвороби (ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба)?
2. Ви досліджували рецептор m-TOR, який тісно пов'язаний з сигнальним шляхом фосфатидил-інозитол-3-кінази, і може активно впливати на білковосинтезуючу функцію клітин, зокрема лімфоцитів. Він в перспективі розцінюється як регуляторний маркер інтенсивності імунної відповіді. Ви, напевно, не отримали переконливих результатів?
3. Чи були особливості лікування пацієнтів з ризиком тяжкого перебігу коронавірусної хвороби?

Камишний Олександр Михайлович, опонент, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені Горбачевського. Відгук позитивний із зауваженнями:

1. У дослідженні не зазначено інформацію про інші можливі супутні патології, які також могли впливати на перебіг COVID-19 та лабораторні показники. Не зазначені критерії включення і виключення в дослідження.
2. Зразки крові збиралися під час однієї хвили пандемії (2020-2021 рр.), і результати можуть не враховувати змін, пов'язаних з новими штамами SARS-CoV-2 або зміненими стандартами лікування. Так само і динаміка COVID-19 може впливати на формування NETs, залежно від стадії хвороби на момент збору крові.
3. Тест-набір Quant-iT PicoGreen dsDNA (Invitrogen) не дозволяє безпосередньо розрізнити еукаріотичну та бактеріальну позаклітинну ДНК. Його основна функція – кількісне визначення дволанцюгової ДНК (dsDNA) у зразках незалежно від її походження. Тим більше, він не може дати відповідь на питання - ця ДНК з нейтрофілів чи з інших клітин – лімфоцитів, моноцитів та інших? Таким чином, цей тест є корисним для загального кількісного визначення дволанцюгової ДНК, але для розрізнення її походження потрібні додаткові специфічні методи.
4. Використання лише форбол-12-міристан-13-ацетату (PMA) для визначення рівня індукovanого NETозу може не відображати фізіологічні умови, у яких NETоз ініціюється іншими патогенами або ендогенними факторами. Наприклад, бактеріальні або вірусні компоненти (LPS, патогенні ДНК/РНК) можуть викликати NETоз через альтернативні шляхи. Не зазначено, чи проводили інкубацію з нейтрофілами у присутності ROS-інгібіторів NETозу для верифікації, що PMA-індукований NETоз дійсно залежить від ROS.

5. Методика вимірювання концентрації мієлопероксидази (МПО) у плазмі крові за допомогою ELISA є цінним інструментом для оцінки активності нейтрофілів, однак підвищення рівня МПО у плазмі може відображати загальну активацію нейтрофілів, але не є специфічним для NETозу, оскільки МПО також може вивільнятися при інших формах активації чи загибелі нейтрофілів (наприклад, при дегрануляції). Крім того, тут відсутній контекст NETозу: МПО у плазмі не дозволяє диференціювати, чи є її підвищення є результатом утворення NETs, дегрануляції або загибелі клітин (апоптозу чи некрозу). Хоча МПО головним чином продукується нейтрофілами, її невеликі кількості можуть синтезуватися моноцитами, що також може вплинути на результати. Виявлення комплексів МПО-ДНК було б більш корисним. Те саме, відноситься і до вимірювання рівня нейтрофільної еластази в плазмі крові.
6. Лабораторні показники пацієнтів із коморбідними станами надаються лише на момент поступлення, тоді як бажано – в динаміці, щоб оцінити ефекти до- і -після лікування.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1. Якщо коронавіруси як внутрішньоклітинні патогени здатні проникати безпосередньо в нейтрофіли, то який біологічний сенс у формуванні NETs в патогенезі COVID-19?
2. Здатність до вивільнення позаклітинних пасток (NETs), які містять ДНК, було виявлено в різних популяціях клітин, залучених як у вроджену, так і в адаптивну імунну відповідь – це не лише нейтрофіли, а й макрофаги, лімфоцити, тучні клітини, еозинофіли, базофіли, плазмоцитоїдні дендритні клітини. Враховуючи це, як ви ідентифікуєте, що ці пастки мають саме нейтрофільне походження?
3. Частина позаклітинної ДНК має не еукаріотичне походження. Як ви відрізняєте в своїй роботі еукаріотичну позаклітинну ДНК від бактеріальної?
4. Враховуючи, що NETs також можуть вивільнятися з живих клітин яким чином можна диференціювати два типи позаклітинних пасток — "суїцидальні" і "життєздатні", тобто з загибеллю клітини-продуцента або без неї? Гарне питання.

Результати відкритого голосування:

«За» -	5.
«Проти» -	0.
«Утрималось» -	0.

**РАЗОВА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ВЧЕНА РАДА ІD РnD 7451 ІНСТИТУТУ ФІЗІОЛОГІЇ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ УХВАЛИЛА:**

1. Дисертація Дубровського Євгена Ігоровича на тему «Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19)», що подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеним самостійним науковим дослідженням і відповідає вимогам «Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261; «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової

установи про присудження ступеня доктора філософії» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

2. Присудити Дубровському Євгену Ігоровичу ступінь доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

3. Рішення разової спеціалізованої вченої ради затвердити і передати до Випускової кафедри Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

4. Випусковій кафедрі підготувати Наказ про видачу Дубровському Євгену Ігоровичу диплому доктора філософії та додатка до нього європейського зразка.

Голова спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук, професор,
завідувач відділу імунофізіології
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця
НАН України.



Роман ЯНЧІЙ



Романа Янчія
Євгенів