

## ВИСНОВОК

наукового керівника,

доктора медичних наук, старшого наукового співробітника

Портниченко Алли Георгіївни

на дисертаційну роботу Дубровського Євгена Ігоровича

**«МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА ІМУННІ МЕХАНІЗМИ ВАЖКОГО ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)»**,

виконану на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 Медицина

Здобувач Дубровський Євген Ігорович протягом навчання в аспірантурі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за спеціальністю 222 «Медицина» в повному обсязі виконав належну освітньо-наукову програму, проявив себе як ініціативний, цілеспрямований молодий вчений, відповідальний організатор і виконавець клінічних досліджень, комунікабельний співробітник, здатний до ефективної праці в команді та самостійних теоретичних розробок. Як доброволець, приймав участь у військових діях у 2022-2023 рр., а після повернення з фронту поновив навчання в аспірантурі та завершив підготовку дисертаційної роботи.

Під час підготовки в аспірантурі Євген Дубровський набув достатнього рівня знань, умінь і навичок відповідно до восьмого рівня Національної рамки кваліфікацій, а саме, оволодів концептуальними та методологічними знаннями в галузі патофізіології, спеціалізованими методами досліджень в цій галузі, необхідними для розв'язання значущих проблем у сфері професійної діяльності, розширення та переоцінки вже існуючих знань і професійної практики, підвищення лікарської кваліфікації, а також навичками планування і реалізації наукового дослідження з дотриманням належної академічної доброчесності, проведення критичного аналізу та оцінки одержаних результатів. Є. Дубровський демонструє вміння вільного спілкування у сфері наукових та експертних знань з колегами і широкою науковою спільнотою, використовує академічну українську та англійську мови у професійній діяльності, виступах на наукових форумах. Є. Дубровський є зрілим фахівцем, демонструє авторитетність, високий ступінь самостійності, академічну та професійну доброчесність, спрямований до розвитку нових ідей у професійній та науковій діяльності, а також саморозвитку та самовдосконалення.

**Актуальність** дисертаційної роботи визначається недостатнім вивченням патогенетичних механізмів розвитку і тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Незважаючи на визнання деяких клінічних параметрів прогностичними маркерами обтяження патологічного процесу при COVID-19, їхня специфічність є недостатньо обґрунтованою і потребує поглибленого вивчення. Актуальним є

пошук нових маркерів – патогенетичних ланок розвитку захворювання в умовах метаболічних порушень (цукрового діабету, ожиріння тощо), що обумовило мету та завдання дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** дисертаційна робота виконана в рамках відомчої теми НДР відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Значення довгих некодуючих РНК в механізмах розвитку експериментальної та клінічної патології» (номер державної реєстрації 0118U007348, 2019-2023 рр.).

**Метою дослідження** було встановити нові ланки патогенетичних механізмів тяжкого перебігу COVID-19 та визначити нові прогностичні маркери тяжкості перебігу захворювання у пацієнтів з групи ризику. Завданнями роботи було: провести ретроспективний аналіз клініко-лабораторних даних досліджуваної групи пацієнтів та сформувані клінічні групи; оцінити рівень спонтанного та індукованого формування нейтрофільних позаклітинних пасток нейтрофілами крові пацієнтів з різним ступенем тяжкості COVID-19; охарактеризувати вивільнення позаклітинної ДНК, нейтрофільної мієлопероксидази та еластази у плазму крові пацієнтів та їх можливу патогенетичну роль у перебігу захворювання; встановити зв'язок рівня гіалуронової кислоти в плазмі крові та експресії довгої некодуючої РНК HAS2-AS в лейкоцитах пацієнтів з різним ступенем тяжкості COVID-19; охарактеризувати зміни експресії генів, що кодують різні субодиниці транскрипційного фактору HIF та його генів-мішеней, а також регуляторної довгої некодуючої РНК HIF1A-AS1 в лейкоцитах пацієнтів з різним ступенем тяжкості COVID-19 та їх можливу патогенетичну роль у перебігу захворювання.

**Наукова новизна одержаних результатів.** При виконанні дисертаційної роботи одержано ряд результатів, які характеризуються науковою новизною. У проведеному клінічному дослідженні вперше одержано показники спонтанного та індукованого формування позаклітинних пасток нейтрофілами крові пацієнтів з різним ступенем тяжкості COVID-19 та встановлено їх прямий зв'язок з обтяженням перебігу захворювання. Вперше визначено зростання показників пкДНК у плазмі крові пацієнтів відповідно до ступеня тяжкості COVID-19. Встановлено, що параметри пкДНК та мієлопероксидази у плазмі крові можуть бути надійними предикторами тяжкості перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів з групи ризику. Вперше визначено параметри експресії довгих некодуючих РНК HAS2-AS1 і HIF1A-AS1 в лейкоцитах пацієнтів з COVID-19 і продемонстровано, що їх рівень зростає у важких пацієнтів з групи ризику ще на догоспітальному етапі. Показано, що рівень експресії HAS2-AS1 в лейкоцитах є більш надійним прогностичним критерієм важкого перебігу, ніж рівень

гіалуронової кислоти в плазмі крові. Вперше визначено співвідношення між рівнями експресії HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  та HIF-3 $\alpha$  у пацієнтів з різною тяжкістю перебігу і охарактеризовано патогенетичну роль ізоформ транскрипційного фактору HIF при COVID-19. Це співвідношення має різний паттерн залежно від перебігу захворювання й може бути ключовим у визначенні тяжкості COVID-19. Встановлено, що HIF-3 $\alpha$  демонструє найвищий вплив ( $\omega^2 = 0,29$ ) та має найбільший ефект впливу як прогностичний маркер серед інших ізоформ транскрипційного фактору HIF. Визначено порогові значення параметрів пкДНК, HAS2-AS1, HIF1A-AS1, які асоціюються з важчим перебігом COVID-19 та побудовані ROC криві, які демонструють ефективність цих показників як прогностичних маркерів тяжкості перебігу захворювання.

Робота має вагомиме **теоретичне і практичне значення**. Встановлено нові клітинні та молекулярні ланки механізмів, що сприяють формуванню хибного кола патогенезу і, внаслідок цього, обтяженню патологічного процесу при розвитку коронавірусної хвороби, зокрема, у пацієнтів з коморбідними метаболічними розладами. Це надає підстави для розробки патогенетичних методів лікування, спрямованих на компенсацію гіпоксія-залежних та нейтрофілопосередкованих механізмів патогенезу і покращення прогнозу у пацієнтів з COVID-19. Встановлено нові прогностичні маркери обтяження перебігу коронавірусної хвороби, надано практичні рекомендації. Одержані результати можуть використовуватися у клінічній медицині, науковій та освітній сфері.

**Обґрунтованість наукових положень** роботи не викликає сумнівів. Використано сучасні і відповідні до поставлених завдань методи експериментальних досліджень, результати належним чином проаналізовані і зроблено відповідні висновки. При виконанні роботи опрацьовано 203 літературних джерел за темою дисертаційної роботи, в тому числі, 202 латиницею. Усі результати дослідження, що виносяться на захист, отримані особисто здобувачем, ідеї та елементи наукових праць інших науковців, цитати супроводжуються належними посиланнями на авторів та джерела інформації.

Одержані результати **опубліковані** у 4 статтях, представлених у міжнародній базі даних Scopus, і 4 тезах доповідей, апробовані на 4 вітчизняних наукових форумах високого фахового рівня. Особистий внесок здобувача у роботи, опубліковані у співавторстві, наведено у тексті дисертації. Публікації здобувача відповідають вимогам до опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 1220 від 23 вересня 2019 року.

Засвідчую, що протягом мого керівництва виконанням дисертаційної роботи відсутні ознаки порушень **академічної доброчесності** з боку Є.

Дубровського або співавторів його публікацій, а також, наскільки мені відомо, немає ознак таких порушень на клінічному етапі роботи.

Дисертація Є.І. Дубровського повністю відповідає вимогам 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, та вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Дисертаційна робота ставить дискусійні питання щодо можливої ролі клітинних реакцій нейтрофілів у кровоносному руслі та респіраторній системі у потенціації ступеня гіпоксії та гіпоксичних уражень тканин при коронавірусній хворобі та інших інфекційних ураженнях і особливо в умовах коморбідних розладів вуглеводного і ліпідного метаболізму. В якості зауваження можна зазначити меншу увагу автора до механізмів метаболічних порушень у цій групі хворих, які можуть бути вагомими у визначенні прогнозу, тоді як чільне місце відведено механізмам перебігу і прогностичним маркерам COVID-19. Проте ці недоліки не впливають на теоретичну та практичну цінність роботи.

З урахуванням наведеного вище вважаю, що дисертація Дубровського Євгена Ігоровича на тему «Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19)», виконана для здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною кваліфікаційною науковою працею, повністю відповідає встановленим вимогам та може бути представлена до проведення попередньої експертизи.

Науковий керівник  
доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник,  
завідувач відділу гіпоксії  
Інституту фізіології  
ім. О.О. Богомольця НАН України



Алла ПОРТНИЧЕНКО

