

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення
результатів дисертації

**«Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу
коронавірусної хвороби (COVID-19)»**, здобувача наукового ступеня
доктора філософії **Дубровського Євгена Ігоровича** з галузі знань
22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Фаховий семінар проведений у відділі гіпоксії Інституту фізіології ім.
О.О. Богомольця НАН України, протокол № 12 від «12» грудня 2024
року. На підставі розгляду і обговорення представленої здобувачем доповіді
та дисертаційної роботи присутніми фахівцями зроблено наступні висновки.

1. Актуальність теми дослідження. Дисертаційна робота присвячена
актуальній темі вивчення молекулярно-генетичних та імунних механізмів
тяжкого перебігу COVID-19. Особливу увагу приділено пацієнтам із
метаболічними розладами, такими як цукровий діабет 2 типу, ожиріння та
гіпертонічна хвороба, що формують групу ризику з високою смертністю та
частотою ускладнень. Пандемія SARS-CoV-2 висвітлила необхідність пошуку
точних прогностичних маркерів, які б дозволили ефективно прогнозувати
тяжкість перебігу захворювання, зменшити навантаження на систему охорони
здоров'я та своєчасно ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком
ускладнень. Існуючі біомаркери, такі як D-димер, прокальцитонін, ІЛ-6 та інші
мають обмежену ефективність, що обґрунтовує необхідність дослідження
нових показників, таких як нейтрофільні позаклітинні пастки (NETs),
позаклітинна ДНК, гіалуронова кислота та експресія довгих некодуючих РНК,
зокрема HIF1A-AS1 та HAS2-AS1.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана в рамках відомчих тем НДР відділу гіпоксії
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.).

3. Наукова новизна отриманих результатів. При виконанні
дисертаційної роботи одержано ряд результатів, які характеризуються
науковою новизною. У проведеному клінічному дослідженні одержано
показники спонтанного та індукованого формування позаклітинних
нейтрофільних пасток в 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 та охарактеризовано експресію довгих некодуючих РНК HAS2-AS1 і HIF1A-AS1 у лейкоцитах крові пацієнтів із COVID-19 і продемонстровано їх високий прогностичний потенціал 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 α , HIF-2 α та HIF-3 α 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 α демонструє найвищий ефект впливу ($\omega^2 = 0,29$) як прогностичний маркер серед інших ізоформ транскрипційного фактору HIF. Визначено порогові значення параметрів пкДНК, HAS2-AS1 і HIF1A-AS1, які асоціюються з важчим перебігом COVID-19 та побудовані ROC криві, які демонструють ефективність цих показників як прогностичних маркерів тяжкості перебігу захворювання.

4. Особистий внесок здобувача в одержанні наукових та практичних результатів, що викладені в дисертаційній роботі, складається з розробки основної наукової ідеї, аналізу літератури, формулюванні мети і завдань дослідження, проведення експериментальних досліджень та аналізу одержаних результатів; а також їх узагальнення за участі наукового керівника. Усі результати, які винесено автором на захист, отримані самостійно, з дотриманням академічної доброчесності і містяться в опублікованих роботах. У роботах, опублікованих у співавторстві, використані тільки ті ідеї та положення, які є результатом особистих наукових пошуків. Особистий внесок дисертанта у колективні наукові роботи наведено у списку праць здобувача.

5. Обґрунтованість наукових положень та висновків. Наукові положення та висновки роботи є достатньо обґрунтованими. В роботі

використано сучасні і відповідні до поставлених завдань методи експериментальних досліджень, їх статистичної обробки, результати належним чином проаналізовані і зроблено відповідні висновки. При виконанні роботи опрацьовано 203 літературних джерел за темою дисертаційної роботи, в тому числі, 202 латиницею.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дисертації.
Дисертація є завершеним науковим дослідженням, що характеризується єдністю змісту, містить нові науково обґрунтовані експериментальні результати проведених досліджень, які мають істотне значення для медицини, свідчать про особистий внесок здобувача в науку і підтверджуються науковими публікаціями та належним чином оприлюднені на наукових форумах високого фахового рівня в Україні та за кордоном. Теоретичне значення роботи базується на розкритті нових ланок патогенезу COVID-19, пов'язаних з клітинною відповіддю нейтрофілів, експресією субодиниць фактора NF та довгих некодуючих РНК, та визначення нових прогностичних маркерів тяжкості перебігу захворювання у пацієнтів з групи ризику. Ці результати є основою для розробки нових стратегій прогнозування тяжкого перебігу COVID-19, що включають комплексний підхід до моніторингу запалення, гіпоксії та судинної проникності, особливо в контексті коморбідних станів.

Одержані результати мають практичне значення для наукової, освітньої сфери, а також клінічної медицини як доповнення патофізіологічних відомостей про патогенетичні механізми розвитку ГРДС на тлі важких респіраторних вірусних інфекцій, перелік яких не обмежуються тільки COVID-19, адже висвітлені й описані нові патогенетичні механізми мають універсальний характер. Інтеграція цих даних у клінічну практику допоможе покращити комплексну ранню діагностику й прогнозування перебігу захворювань, які супроводжуються ГРДС.

7. Перелік публікацій за темою дисертації.

За результатами досліджень опубліковано 8 наукових праць, у тому числі 4 статті у наукових фахових виданнях (з них 3 статті у фахових виданнях України категорії «А», що входять до WoS або Scopus), 4 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

7.1. Опубліковані основні результати роботи із зазначенням особистого внеску здобувача.

1. **E.I. Dubrovskiy**, T.I. 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 (здобувач приймав участь у зборі експериментальних даних, їх аналізі, написанні статті).
2. **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 (здобувач приймав участь у аналізі даних, написанні 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 (здобувач приймав участь у зборі експериментальних даних, їх аналізі, написанні статті).
4. **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 (здобувач приймав участь у зборі експериментальних даних, їх аналізі, написанні статті).

7.2. Засвідчують апробацію матеріалів дисертаційного дослідження

5. **Дубровський Є. І.**, Древицька Т. І., Портниченко А. Г., Досенко В. Є. Рівень експресії довгої некодуєчої 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. ІХ Національний Конгрес патофізіологів 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

8. Рекомендація дисертації до захисту

Дисертаційна робота виконана у відділі гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, науковий керівник – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Портниченко Алла Георгіївна.

Дисертаційна робота **Дубровського Євгена Ігоровича «Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19)»**, яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, за своїм науковим рівнем та практичною цінністю, змістом та оформленням 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, 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, вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та відповідає напряму наукових досліджень освітньо-наукової програми Медицина (Патологічна фізіологія) третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України зі спеціальності 222 Медицина.

Розглянувши документи щодо перевірки роботи на плагіат, рецензенти дійшли висновку, що дисертаційна робота Дубровського Євгена Ігоровича. є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів академічного плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Дисертаційна робота Дубровського Євгена Ігоровича «Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19)», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, може бути рекомендована до офіційного захисту з врахуванням висловлених зауважень.

Для формування разової спеціалізованої вченої ради, подати на розгляд вченої ради Інституту наступний склад вчених:

Голова спеціалізованої вченої ради:

д.б.н., проф. Янчій Роман Іванович, завідувач відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Рецензенти:

д.м.н., проф. Маньковська Ірина Микитівна, провідний науковий спеціаліст відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України;

к.м.н. Нагібін В.С., старший науковий спеціаліст відділу загальної та молекулярної патофізіології.

Опоненти:

д.м.н., проф. Чоп'як Валентина Володимирівна, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького, професор;

д.м.н., проф. Камишний Олександр Михайлович, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

**Головуючий на засіданні
фахового семінару відділу
доктор біологічних наук,
провідний науковий співробітник
відділу гіпоксії Інституту фізіології
ім. О.О. Богомольця НАН України**

 Катерина РОЗОВА





ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Інституту фізіології
ім. О.О. Богомольця НАН України

Микола ВЕСЕЛОВСЬКИЙ

12 " 12 2024 р.

ВИТЯГ

з протоколу № 12 від «12» грудня 2024 р. фахового семінару відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

ПРИСУТНІ:

з відділу гіпоксії

завідувач відділу д.м.н. Портниченко А.Г.,
провідний наук. співроб. д.м.н., проф. Маньковська І.М.
провідний наук. співроб. д.б.н. Розова К.В.,
провідний наук. співроб. д.м.н. Моїсеєнко Є.В.,
старший наук. співроб. к.б.н. Гончар О.О.
старший наук.співроб. к.б.н. Василенко М.І.
наук. співроб. к.м.н. Клименко О.О.
молодший наук.співроб. Бакуновський О.М.
молодший наук.співроб. Козловська М.;

з відділу загальної та молекулярної патофізіології

завідувач відділу д.м.н. Досенко В.Є.
старший наук. співроб. к.м.н. Нагібін В.С.

СЛУХАЛИ:

1. Доповідь Дубровського Євгена Ігоровича за матеріалами дисертації «Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (Covid-19)», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 Медицина

Тему дисертаційної роботи «Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (Covid-19)» затверджено на засіданні вченої ради Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, протокол № 11 від «10» грудня 2020

Науковим керівником затверджена д.м.н. Портниченко Алла Георгіївна згідно наказу №98/к від 21.06.2024.

2. Запитання до здобувача.

Запитання по темі дисертації ставили: к.м.н. Нагібін В.С., д.м.н. Портниченко А.Г., д.м.н. Маньковська І.М., к.б.н. Василенко М.І., к.б.н. Гончар О.О.

3. Виступи за обговорюваною роботою. Д.м.н., проф. Маньковська І.М. та к.м.н. Нагібін В.С. як експерти в напрямку досліджень здобувача зазначили високу актуальність теми дисертації, сучасність її методологічної бази та її відповідність до мети і завдань дослідження, достатність обсягу одержаних експериментальних результатів та проведеного аналізу, обґрунтованість зроблених висновків та відповідність змісту і оформлення дисертації до сучасних вимог до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

В обговоренні дисертації взяли участь фахівці: д.м.н. Портниченко А.Г., д.м.н., проф. Маньковська І.М., д.б.н. Розова К.В., д.м.н. Моїсеєнко Є.В., д.м.н. Досенко В.Є., к.б.н. Гончар О.О., к.м.н. Клименко О.О., к.м.н. Нагібін В.С.

УХВАЛИЛИ:

Висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації здобувача відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України **Дубровського Євгена Ігоровича** за матеріалами дисертації «**Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (Covid-19)**» з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів додається.

Вважати, що дисертаційна робота **Дубровського Євгена Ігоровича** «**Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (Covid-19)**», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, за своїм науковим рівнем та практичною цінністю, змістом та оформленням 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, 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, вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та відповідає напряму наукових досліджень освітньо-наукової програми Медицина (Патологічна фізіологія) третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України зі спеціальності 222 Медицина.

Рекомендувати дисертаційну роботу **Дубровського Євгена Ігоровича** «**Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (Covid-19)**», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина до захисту.

Для формування разової спеціалізованої вченої ради, подати на розгляд вченої ради Інституту наступний склад вчених:

Голова спеціалізованої вченої ради:

д.б.н., проф. Янчій Роман Іванович, завідувач відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Рецензенти:

д.м.н., проф. Маньковська Ірина Микитівна, провідний науковий спеціаліст відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України;

к.м.н. Нагібін В.С., старший науковий спеціаліст відділу загальної та молекулярної патофізіології.

Опоненти:

д.м.н., проф. Чоп'як Валентина Володимирівна, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького, професор;

д.м.н., проф. Камишний Олександр Михайлович, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Перелік наукових публікацій за тематикою дослідження здобувача, засвідчені копії дипломів про наукові ступені та атестатів про вчене звання запропонованих членів ради додаються.

Головуючий на засіданні
фахового семінару відділу
гіпоксії

Секретар

К. В. Розова

О. О. Клименко

