

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000003

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 02-01-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дубровський Євген Ігорович

2. Ievgen Dubrovskyi

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0009-8482-3234

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Патофізіологія

Дата захисту: 26-02-2025

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 7451

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.43.59, 76.29.11.13, 76.29.37.13, 76.03.53

Тема дисертації:

1. Молекулярно-генетичні та імунні механізми важкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19)
2. Molecular-genetic and immune mechanisms of severe COVID-19 progression

Реферат:

1. Дисертаційна робота вирішує наукові завдання встановлення нових ланок молекулярно-генетичних та імунних механізмів важкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19), зокрема, на тлі метаболічних розладів, і пошуку ефективних доказових прогностичних біомаркерів тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів з групи ризику. У дослідженні були використані зразки плазми крові 93 пацієнтів із цукровим діабетом, ожирінням та гіпертонічною хворобою (середній вік – $61 \pm 15,39$ років) із надлишковою масою тіла ($IMT > 25$), які отримували антидіабетичні препарати та були госпіталізовані в інфекційне відділення Київської міської клінічної лікарні № 4. При госпіталізації у хворих лабораторно було підтверджено COVID-19 методом ПЛР. До контрольної групи увійшли 10 практично здорових добровольців (середній вік – $59 \pm 12,3$ років) з $IMT < 5$ без ознак цукрового діабету, ожиріння, гіпертонії та COVID-19 (з негативним ПЛР-тестом). Усі учасники дослідження надали письмову інформовану згоду. Після відбору біологічного матеріалу (кров) було

проведено клінічне спостереження за станом хворих під час подальшого перебігу коронавірусної хвороби й виконано ретроспективний аналіз, за результатами якого всі пацієнти були розділені на три групи відповідно до тяжкості захворювання та класифіковані як легкі ($n = 14$), середньої тяжкості ($n = 42$) та важкі ($n = 37$) згідно з Рекомендаціями Національної комісії з охорони здоров'я України та протоколу ВОЗ. Крім стандартного клінічного обстеження, у пацієнтів визначали спеціальні параметри клітинної відповіді, біохімічні та молекулярно-генетичні показники, а саме, проводили визначення рівня спонтанного та індукованого формування нейтрофільних позаклітинних пасток (NET), їх біохімічних маркерів нейтрофільної мієлопероксидази (МПО) та еластази і рівня позаклітинної ДНК (пкДНК) в плазмі крові, рівня гіалуронової кислоти в плазмі крові, рівнів експресії різних ізоформ транскрипційного фактору HIF (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α) та довгих некодуючих РНК HIF1-AS1 і HAS2-AS1 у лейкоцитах крові з використанням відповідних сучасних методів: цитологічних (виділення нейтрофільних гранулоцитів з цільної крові, проведення клітинних реакцій, флуоресцентна мікроскопія), біохімічних (визначення кількості позаклітинної ДНК) та молекулярно-біологічних (імуноферментний аналіз та визначення експресії РНК методом ПЛР у реальному часі). Одержані результати характеризуються науковою новизною. Встановлено, що у пацієнтів із COVID-19 рівень спонтанного NETозу був у рази вищим, ніж у здорових донорів. Виявлено, що рівень пкДНК у плазмі крові хворих на COVID-19 зростає пропорційно тяжкості перебігу, досягаючи максимальних значень у пацієнтів із важким перебігом. Побудована ROC крива демонструє ефективність останнього показника як прогностичного маркера тяжкості перебігу COVID-19. Отримане порогове значення можна використовувати для розмежування груп ризику: рівень пкДНК вище цього значення асоціюється з важким перебігом COVID-19. Рівень МПО в плазмі крові пацієнтів із COVID-19 також зростає в залежності від тяжкості перебігу захворювання й статистично демонструє найвищий рівень впливу серед усіх маркерів ($p^2 = 0,43$). Визначення МПО, особливо у поєднанні з пкДНК, можна вважати найбільш перспективним для точного прогнозування важкого перебігу COVID-19. Було визначено, що рівень гіалуронової кислоти у плазмі крові мав лише тенденцію до зростання з обтяженням перебігу захворювання. Більш інформативним показником стало визначення рівня HAS2-AS1 в лейкоцитах пацієнтів, що дозволяє чітко дискримінувати хворих із різною важкістю клінічного перебігу захворювання ще на етапі госпіталізації. Визначено, що співвідношення між рівнями експресії HIF-1 α , HIF-2 α та HIF-3 α асоційоване з тяжкістю перебігу й може вказувати на механізми порушення адаптації до гіпоксії у пацієнтів із різними клінічними сценаріями. Результати дисертаційної роботи дозволяють надати клінічні рекомендації щодо застосування маркерів запалення (МПО, пкДНК), судинної проникності (HAS2-AS1), та гіпоксії (HIF1-AS1 та HIF-3 α) та їх комбінації як високоточного інструменту для прогнозування та моніторингу важкого перебігу COVID-19. Інтеграція цих даних у клінічну практику допоможе окреслити справжні групи ризику, оптимізувати лікування та зменшити ризики для пацієнтів, дозволивши при надзвичайних ситуаціях зосередитись на прогностично неблагополучних пацієнтах.

2. This dissertation addresses the scientific problem of elucidating novel molecular-genetic and immune mechanisms underlying severe COVID-19 progression, particularly in the context of metabolic disorders, and identifies effective evidence-based prognostic biomarkers for severe disease in at-risk populations. The study involved plasma samples from 93 hospitalized patients diagnosed with COVID-19 via RT-PCR, presenting with diabetes mellitus, obesity, and hypertension (mean age 61 ± 15.39 years, BMI > 25). Patients were treated with antidiabetic medications at Kyiv City Clinical Hospital No. 4. A control group comprised 10 healthy volunteers (mean age 59 ± 12.3 years, BMI < 25) with no diabetes, obesity, hypertension, or COVID-19 (RT-PCR negative). All participants provided informed consent. After the collection of biological material (blood), clinical monitoring was conducted to observe the condition of the patients throughout the progression of coronavirus disease. A retrospective analysis was performed, based on which all patients were categorized into three groups according to disease severity: mild ($n = 14$), moderate ($n = 42$), and severe ($n = 37$), in accordance with the Recommendations of the National Health Commission of Ukraine and the WHO protocol. Besides standard clinical assessments, specialized analyses of cellular responses, biochemical, and molecular-genetic parameters were conducted. These included neutrophil extracellular trap (NET) formation, plasma levels of extracellular DNA (cfDNA), myeloperoxidase (MPO), hyaluronic acid, transcription factor isoforms HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α , and long noncoding

RNAs HIF1-AS1 and HAS2-AS1, utilizing cytological, biochemical, and molecular-biological methods (real-time PCR, fluorescence microscopy, and ELISA). The results obtained demonstrate scientific novelty. It was found that patients with COVID-19 exhibited significantly higher levels of spontaneous NETosis compared to healthy donors. Plasma cfDNA levels increased proportionally with disease severity, reaching peak levels in severe cases. ROC curve analysis demonstrated the efficacy of cfDNA as a prognostic marker for COVID-19 severity, with a threshold value identifying high-risk patients. MPO levels in the plasma of COVID-19 patients also rose with increasing severity, exhibiting the strongest statistical effect size ($\eta^2 = 0.43$). MPO, particularly in combination with cfDNA, is considered the most promising marker for accurate prediction of severe COVID-19 progression. Although plasma hyaluronic acid levels showed only a trend towards increase with disease severity, HAS2-AS1 expression in leukocytes emerged as a more reliable prognostic indicator. HAS2-AS1 levels distinguished patients with different disease severities at the time of hospitalization. Furthermore, the relationship between the expression levels of HIF-1 α , HIF-2 α , and HIF-3 α was associated with disease severity, suggesting distinct hypoxia adaptation mechanisms in patients with varying clinical scenarios. The findings of this dissertation provide clinical recommendations for the application of inflammation markers (MPO, cfDNA), vascular permeability markers (HAS2-AS1), and hypoxia markers (HIF1-AS1 and HIF-3 α) as a highly accurate tool for predicting and monitoring the severity of COVID-19. Integrating these markers into clinical practice will help identify high-risk groups, optimize treatment strategies, and reduce patient risks, allowing healthcare systems to focus on prognostically unfavorable cases during emergencies.

Державний реєстраційний номер ДіР: 0120U101281

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 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>
- 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>
- 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>
- 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>

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Портниченко Алла Георгіївна
2. Alla G. Portnychenko

Кваліфікація: д. мед. н., старший науковий співробітник, 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-2509-101X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Чоп'як Валентина Володимирівна
2. Valentyna V. Choryak

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.08

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3127-2028

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Камишний Олександр Михайлович

2. Oleksandr M. Kamyshnyi

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3141-4436

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Код за ЄДРПОУ: 02010830

Місцезнаходження: Майдан Волі, буд. 1, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46001, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Нагібін Сергій Миколайович

2. Vasyl Nagibin

Кваліфікація: к. мед. н., старший науковий співробітник, 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6259-0518

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Маньківська Ірина Микитівна

2. Iryna M. Mankovska

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-0621-1998

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: вул. Богомольця, буд. 4, Київ, 01024, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Янчій Роман Іванович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Янчій Роман Іванович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Дубровський Євген Ігорович

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна