

ВИСНОВОК

наукового керівника Володимира ЧЕРНИШЕНКА,
доктора біологічних наук, старшого дослідника, завідувача відділу структури та
функції білка Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
на дисертаційну роботу Євгенія КУЧЕРЯВОГО
«Дослідження структури та функцій α C-регіонів та V β N-доменів фібрин(оген)у
за допомогою молекулярних ефекторів», що подається на здобуття ступеня
доктора філософії в галузі знань 09 Біологія, за спеціальністю 091 Біологія.

1. Особливості прикріплення до виконання освітньо-наукової програми підготовки доктора філософії.

Євгеній КУЧЕРЯВИЙ розпочав навчання в аспірантурі з відривом від виробництва 01.11.2021. Тему дисертації було визначено згідно тематики відділу. Науковим керівником був з 01.11.2021 по сьогодні є.

Всі блоки освітньо-наукової програми, обов'язкові дисципліни, дисципліни за вибором здобувача та вибором Інституту, КУЧЕРЯВИМ Євгенієм освоєні успішно та в повному обсязі та було отримано 36 кредитів. Протягом навчання КУЧЕРЯВИМ Євгенієм повністю завершено експериментальну роботу, рукопис дисертації та опубліковано статті у фахових наукових журналах з висвітленням матеріалів дисертації. Всю документацію для звітування та таку, що вимагається процедурою підготовки дисертації, здобувач оформлював та надавав вчасно.

2. Особливості формування індивідуальної освітньої траєкторії та виконання індивідуального плану здобувача.

За час навчання на третьому освітньо-науковому рівні КУЧЕРЯВИЙ Євгеній набув рівня компетентності, що відповідає вимогам підготовки доктора філософії та складається з трьох основних блоків. Загально-науковий блок охоплює наступні дисципліни: філософію культури та науки, іноземну мову, організацію написання дисертаційної роботи, педагогіку вищої школи, асистентську педагогічну практику. В межах навчання за цим блоком здобувач КУЧЕРЯВИЙ Євгеній прослухав повний курс лекцій, успішно виконав передбачені програмою завдання, та здав заліки та іспити, переважно, з високими оцінками.

3. Успіхи у набутті компетентностей наукового пошуку.

Під час виконання дослідження КУЧЕРЯВИЙ Євгеній продемонстрував глибоке розуміння сучасного стану проблеми, самостійно опрацював велику кількість наукової літератури, впевнено володів методами експериментальної роботи, зокрема такими як трансмісійна електронна мікроскопія, турбідиметрія та агрегатометрія. Усі етапи дослідження виконувались якісно, із дотриманням наукової доброчесності та високих стандартів. Плануючи та виконуючи експерименти КУЧЕРЯВИЙ Євгеній зарекомендував себе як відповідальний, цілеспрямований і працелюбний молодий науковець. Виявляв ініціативність, аналітичний підхід до розв'язання наукових завдань, уміння працювати у команді та ефективно організовувати власну роботу.

4. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Процеси полімеризації фібрину та агрегації тромбоцитів лежать в основі формування фібриново-тромбоцитарного згустку, який є ключовим компонентом у гемостазі. У фізіологічних умовах тромбоутворення забезпечує зупинку кровотечі та ініціює репаративні процеси. Водночас, утворення тромбів у непошкоджених ділянках судинного русла становить серйозну загрозу для організму, спричиняючи ішемічні ураження органів і тканин. Тому пошук молекулярних мішеней для селективного регулювання цих процесів залишається однією з найактуальніших задач сучасних досліджень тромбогенезу.

На сьогодні недостатньо вивченими залишаються структурно-функціональні особливості окремих доменів фібриногену, зокрема α C-регіонів і B β N-домену, які беруть участь у полімеризації фібрину та забезпечують міжмолекулярні взаємодії. Бракує даних про те, як саме модифікація або блокування цих ділянок впливає на формування протофібрил, латеральну асоціацію та стабільність фібринової сітки, а також на агрегацію тромбоцитів. Ці прогалини у знаннях обмежують можливості для цілеспрямованої розробки тромболітичних та антитромботичних засобів.

Дослідження функціонування α C-регіонів та B β N-домену з використанням протеїназ, пептидів і моноклональних антитіл дозволяє отримати нове уявлення про їхню роль у тромбоутворенні. Результати таких досліджень є основою для

створення нових підходів до селективної модуляції тромбогенезу — з метою інгібування патологічної внутрішньосудинної коагуляції при збереженні фізіологічного гемостазу. Таким чином, вивчення цих молекулярних механізмів має не лише фундаментальне, а й клінічне значення.

5. Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.

Роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України в рамках проєктів НДР: № 0114U003217 «Вивчення механізму формування фібринового каркасу тромбу та розробка діагностиків стану системи гемостазу при запальних процесах, серцево-судинних захворюваннях та хірургічних втручаннях» (2019-2023); № 0123U102770 «Вплив природної і штучної імунізації антигенами SARS-CoV-2 на стан системи гемостазу» (2023-2024); № 0124U000251 «Дослідження та пошук способів регуляції молекулярних механізмів внутрішньосудинного та екстрасудинного тромбоутворення» (2024-2028).

6. Наукова новизна отриманих результатів.

Уперше експериментально доведено, що центр полімеризації «С» у В β N-домені фібриногену функціонує лише у комплексі з α C-регіонами. Встановлено, що α C-регіони беруть участь у різних етапах фібриноутворення: на стадії формування протофібрил — у складі комплексу з В β N-доменами, а під час латеральної асоціації — через α C: α C-взаємодії. Показано, що α C-регіони також залучені до стабілізації міжтромбоцитарних контактів на пізніх етапах агрегації. Отримані результати дозволили сформувати нову модель функціонування цих регіонів у процесах гемостазу.

7. Наукове і практичне значення дослідження.

Результати дослідження розширюють уявлення про структурно-функціональну організацію молекули фібрин(оген)у, зокрема про роль α C-регіонів і В β N-домену у формуванні фібринового згустку та тромбоцитарній агрегації. Вперше запропоновано модель, яка пояснює етапну участь цих доменів у процесах полімеризації та міжмолекулярної взаємодії, що має фундаментальне значення для молекулярної біології гемостазу.

Практична цінність роботи полягає у виявленні потенційних мішеней для селективної модуляції тромбоутворення. Використання протеїназ, пептидів і моноклональних антитіл до специфічних ділянок фібриногену продемонструвало можливість цілеспрямованого впливу на окремі етапи фібриноутворення і тромбоцитарної агрегації, що може бути використано для створення нових антикоагулянтних або антитромботичних засобів із збереженням фізіологічного гемостазу.

Отримані дані можуть слугувати експериментальною основою для розробки терапевтичних підходів до профілактики та лікування тромбозозалежних патологій, таких як ішемічний інсульт, інфаркт міокарда та тромбоемболія.

8. Повнота викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях.

Результати, представлені в дисертації, висвітлені в наукових публікаціях в фахових виданнях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 9 наукових праць, із них: 9 наукові статті (2 у міжнародному реферованому журналі; 1 у журналі, що входить до переліку, наукових фахових видань; 4 у журналі, що входить до переліку, наукових фахових видань України) та 2 тези матеріалів вітчизняних та міжнародних наукових конференцій.

9. Структура та зміст дисертації, її завершеність та відповідність установленим вимогам щодо оформлення.

Структура та зміст дисертації відповідають вимогам щодо оформлення цих рукописів згідно Наказу МОН № 40 від 12.01.2017. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, результатів досліджень з їх обговоренням, викладених в трьох розділах, заключення, висновків, списку використаних джерел літератури, що містить 155 посилання. Дисертаційна робота викладена на 97 сторінках, містить 54 рисунків та 3 таблиць. Робота є завершеною та відповідає всім установленим вимогам щодо оформлення.

10. Дотримання принципів академічної доброчесності.

Дисертаційна робота здобувача КУЧЕРЯВОГО Євгенія повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у

зкладах вищої освіти (наукових установах)» від 33 березня 2016 р., № 261 щодо вимог академічної доброчесності, оскільки не містить плагіату, самоплагіату, фальсифікацій та фабрикації, містить результати, отримані особисто, в усіх інших випадках наводиться посилання на співавторів наукових публікацій та відповідні джерела.

11. Дискусійні положення та зауваження до дисертації.

Основні висновки, які виносяться на захист, описують лише одне, хоча й найімовірніше, пояснення спостережених ефектів. Можливе існування альтернативних пояснень, зокрема у тому, що стосується участі α C-регіонів у стабілізації центру «C» полімеризації фібрину.

12. Загальний висновок

Дисертаційна робота Євгенія КУЧЕРЯВОГО «Дослідження структури та функцій α C-регіонів та В β N-доменів фібрин(оген)у за допомогою молекулярних ефекторів» за своєю актуальністю, науково-теоретичним рівнем, методичним рівнем, новизною постановки та розв'язанням проблем, і теоретичним та практичним значенням, повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені в наказі Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» від 12 січня 2017 № 40 і «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, а здобувач заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія, за спеціальністю 091 – Біологія.

Науковий керівник:

д.б.н., с.н.с., заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу структури і функції білка
інституту біохімії

ім. О.В. Палладіна НАН України

Володимир ЧЕРНИШЕНКО

(підпис)

29.04.2025

