

Голові спеціалізованої вченої ради
при Інституті біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України
доктору біологічних наук,
провідному науковому
співробітнику відділу біохімії
м'язів Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України
Юрію ДАНИЛОВИЧУ

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата біологічних наук, старшого дослідника, асистента кафедри біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка Тетяни ГАЛЕНОВОЇ на дисертаційну роботу Валентина ДІДКІВСЬКОГО на тему «Дослідження сполук калікс[4]аренового ряду як антитромботичних та проангіогенних агентів», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – Біологія, за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія

Детальний аналіз дисертаційного дослідження Валентина ДІДКІВСЬКОГО «Дослідження сполук калікс[4]аренового ряду як антитромботичних та проангіогенних агентів» дозволяє сформулювати наступні узагальнені висновки щодо актуальності, ступеня обґрунтованості основних наукових положень, висновків, рекомендацій, достовірності, наукової новизни, а також загальної оцінки роботи.

Актуальність обраної теми дослідження. Основною функцією системи гемостазу є збереження динамічної рівноваги між її ланками, що забезпечує ефективний кровообіг та швидке припинення кровотечі у разі порушення цілісності судин. Розлади системи гемостазу часто є причиною розвитку різноманітних за етіологією та клінічними проявами патологій. Пошук шляхів ефективного запобігання утворенню тромбу в судині є

важливим питанням сучасної медицини та біохімії. Для швидкого та керованого інгібування активації системи зсідання крові застосовують антитромботичні препарати. Серед них – антикоагулянти, які інгібують процес зсідання крові на різних етапах, фібринолітики, спрямовані на прискорення руйнування фібринового тромбу та інгібітори агрегації тромбоцитів. Серед антитромботичних засобів особливий інтерес становлять препарати, які здатні безпосередньо діяти на заключний етап тромбоутворення – полімеризацію фібрину, тому пошук, розробка та апробація таких агентів (прямих інгібіторів полімеризації фібрину) є актуальним питанням біохімії та клінічної медицини.

Дисертаційну роботу Валентина ДІДКІВСЬКОГО присвячено дослідженню сполук калікс[4]аренового ряду як антитромботичних агентів, підбору умов для їх застосування *in vivo*, а також проведенню попередніх доклінічних досліджень на різних модельних системах. В Інституті органічної хімії НАН України було синтезовано нову сполуку калікс[4]аренового ряду – калікс[4]арен С-145 (натрієва сіль калікс[4]арен-тетра-метилен бісфосфонової кислоти), яка безпосередньо інгібує процес утворення полімерного фібрину. Доведено його ефективність у експериментах як *in vitro*, так і *in vivo*. Дана робота продовжує лінію наукових досліджень, започатковану у відділі структури та функції білка Інституту біохімії НАН України. Раніше було показано, що калікс[4]арен С-145 ефективно інгібує полімеризацію фібрину шляхом взаємодії з центром полімеризації фібрину «А» завдяки своїй гідрофобній чаші. Як низькомолекулярна неімуногенна сполука, С-145 може бути потенційною основою для створення прототипу антитромботичного препарату нового типу.

Робота має не лише фундаментальну, а й прикладну спрямованість. З одного боку, детальне вивчення механізмів полімеризації фібрину є необхідним для деталізації механізмів міжмолекулярних взаємодій протеїнів в системі гемостазу та визначення нових мішеней впливу ефекторних молекул.

З іншого боку, не менш вагомою є прикладна складова даного дослідження, що пов'язана з вивченням біологічних ефектів та механізму дії новосинтезованих сполук-інгібіторів полімеризації фібрину і відкриває нові можливості вирішення наукових і практичних задач біохімії та медицини, пов'язаних з функціонуванням системи гемостазу.

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

Представлена робота містить результати експериментальних досліджень, які було виконано протягом 2019-2023 рр. у відділі структури та функції білка Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України відповідно до плану науково-дослідних робіт. Теми та номери держреєстрації наведені у «Вступі» дисертації: 0121U110361 «Створення прототипу лікарського препарату «Антитромботичний засіб калікс[4]арен С-145» та його доклінічні дослідження», 2021; 0119U000660 «Розробка прототипу лікарського препарату з антитромботичною та проангіогенною дією на основі калікс[4]арену С-145», 2019; 0115U003650 «Дослідження каліксаренів як кровозберігаючих антифібринолітичних та антитромботичних агентів», 2015-2019; 0123U100894 «Створення сучасних каліксаренових регуляторів біохімічних процесів для медицини та біотехнології», 2023-2024 рр.

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків сформульованих у дисертації.

Аналіз змісту дисертаційного дослідження Валентина ДІДКІВСЬКОГО та опублікованих ним наукових праць свідчить про самостійність і цілісність проведеного дослідження, його актуальність і високий науковий рівень, теоретичне і практичне значення. Постановка завдань, визначення об'єкту, предмету та мети дослідження чіткі і зрозумілі і повною мірою відповідають встановленим вимогам. Визначені у роботі завдання дослідження відповідають його загальній меті, яка полягала у виборі сполук калікс[4]аренового ряду з антитромботичними властивостями, підборі умов для її застосування *in vivo*, а також проведенні доклінічних досліджень.

Завдання поставлені здобувачем загалом виконані, а мета досягнута.

Високий ступінь наукової обґрунтованості результатів виконаного дослідження, що знайшли відображення у сформульованих здобувачем наукових положеннях, висновках і рекомендаціях, забезпечено високим рівнем теоретичного обґрунтування вихідних положень; застосуванням комплексу сучасних наукових методів; використанням сучасних досягнень в області біохімії гемостазу та хімії низькомолекулярних сполук; здійсненням апробації основних концептуальних ідей і положень дослідження на модельних системах *in vivo* та *in vitro* з залученням різних лабораторних тварин та модельних систем.

Достовірність основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів. Обґрунтованість і достовірність отриманих результатів дослідження, наукових положень та рекомендацій підтверджено достатнім рівнем висвітлення матеріалу в опублікованих дисертантом наукових працях у фахових журналах та виданнях, що входять до наукометричних баз, зокрема Scopus, а також їхньою апробацією та схваленням на міжнародних і всеукраїнських науково-практичних конференціях та з'їздах. Аналіз рукопису дисертації дає підстави для висновку, що наукові положення та рекомендації є обґрунтованими і достовірними.

Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень і одержаних результатів. У дисертаційній роботі Валентина ДІДКІВСЬКОГО сформульовано та обґрунтовано ряд наукових положень, висновків і рекомендацій, які відзначаються новизною. Узагальнюючим результатом наукової новизни дисертаційного дослідження є концептуальне вирішення прикладної наукової проблеми – вивчення дії та апробація нового «антитромботичного засобу калікс[4]арену С-145» як перспективного інгібітора полімеризації фібрину. Найбільш вагомими науковими результатами, що розкривають

особистий внесок дисертанта у вирішення досліджуваної проблеми та характеризують новизну дослідження, полягають, на мій погляд, у наступному:

- дисертантом вперше досліджено потенційну антитромботичну дію калікс[4]арен С-145 та його похідних у експериментах *in vitro*, проведено адаптацію до використання сполук з максимальною ефективністю на різних модельних системах *in vivo*;

- доведено ефективність калікс[4]арену С-145 як прямого інгібітора полімеризації фібрину *in vivo* для зниження прокоагулянтного потенціалу крові;

- доведено, що калікс[4]арен С-145 ефективно інгібує процес полімеризації фібрину в плазмі крові спонтанно гіпертензивних щурів, які перебували на дієті з високим вмістом холестеролу (3 %) або вісцерального жиру (30 %);

- виявлено протекторну дію калікс[4]арену С-145 на стінку аорти та на серцевий м'яз в умовах експериментального інфаркту міокарда;

- експериментально доведено відсутність сенсibiliзаційної дії та мутагенного ефекту калікс[4]арену С-145;

- створено прототип антитромботичного засобу на основі калікс[4]арену С-145.

Практичне значення одержаних результатів.

Оцінюючи практичне значення основних положень і висновків дисертації Валентина ДІДКІВСЬКОГО, варто зазначити, що в роботі порушено ряд важливих наукових та практичних задач, розв'язання яких дозволило одержати цікаві результати і виробити ряд пропозицій прикладного характеру. Зокрема, встановлення антиполімеризаційного потенціалу калікс[4]арену С-145 дало змогу рекомендувати його для більш ретельного вивчення як перспективного антитромботичного засобу. Застосовані в роботі сучасні методи та підходи дозволили встановити ефективну дозу, визначити час появи у кровотоці за умов внутрішньовенного та перорального введення лабораторним тваринам. Особливий інтерес

викликають результати тестування дії калікс[4]арену C-145 на моделях експериментального інфаркту міокарду, а також високожирової та холестерол-збагаченої дієти у щурів. Дисертантом розпочато проведення доклінічних досліджень, зокрема, досліджено гостру токсичність та рівень мутагенного ефекту. Представлені в дисертації результати переконливо свідчать, що калікс[4]арен C-145 як низькомолекулярна та потенційно неімуногенна сполука є безумовно перспективним прототипом нового антитромботичного агенту.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях. Основні положення роботи знайшли відображення у 5 наукових статтях, опублікованих у виданнях, що визнані як фахові з біологічних дисциплін, у тому числі 1 стаття в зарубіжному науковому виданні (Journal of international research in medical and pharmaceutical sciences) та 2 статті в різних номерах Українського біохімічного журналу, що має рейтинг Q4 відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank. Основні положення і висновки роботи пройшли апробацію на міжнародних науково-практичних конференціях, а також через опублікування п'яти тез доповідей.

Структура дисертації. Варто відмітити, що всі розділи дисертації побудовані за принципом пропорційності та характеризуються єдністю змісту, в результаті чого автору вдалося виконати поставлені завдання та надати обґрунтовані висновки, пропозиції та рекомендації щодо визнання калікс[4]арен C-145 як перспективного прототипу нового антитромботичного засобу.

Дисертаційна робота складається із вступу, десяти розділів, заключення, висновків та списку використаних джерел (106 позицій). Робота також містить дві анотації (українською та англійською мовами). Загальний обсяг дисертації становить 143 сторінки, із них 126 – основного тексту. Дисертація містить 55 рисунки та 9 таблиць.

В *анотації* автор стисло виклав основні положення та результати досліджень дисертаційної роботи, коротко окреслив наукову новизну та практичне значення.

У *вступі* дисертації автор переконливо розкриває актуальність обраної наукової проблеми, її значення в медичній сфері та фармацевтичній галузі, обґрунтовує доцільність проведених експериментів, пояснює зв'язок обраного напрямку досліджень із тематикою та науковими програмами установи, на базі якої виконувалася робота. В цьому розділі також методично грамотно сформульовані мета та завдання роботи, її наукова новизна, теоретичне значення та практичні аспекти отриманих результатів.

Розділ 1 (огляд літератури) складається із 5 підрозділів, у яких автор подає загальну інформацію про фактори системи зсідання крові, детально зупиняється на механізмах активації факторів системи гемостазу та процесі полімеризації фібрину. Окремо висвітлена інформація щодо ролі тромбоцитів у процесі тромбоутворення та характеристики структури і функцій калікс[4]аренів. У цьому розділі автор наводить результати детального аналізу вітчизняної та зарубіжної наукової літератури з проблеми дослідження. Аналіз змісту розділу свідчить, що дисертант глибоко вивчив сучасний стан проблеми. Висвітлюючи роботи попередників, здобувач виділив ті задачі, що залишилися невирішеними і визначив своє місце в розв'язанні проблеми. Виклад матеріалу у цьому розділі логічний і послідовний.

Зауважень до розділу немає.

У *розділі 2* «Матеріали та методи дослідження», викладеному на 8 сторінках, автор описує методи та методологічні підходи, які використовувались у дисертаційній роботі, із посиланням на джерело методу. Слід зазначити, що всі застосовані методи дослідження підібрані раціонально, підпорядковані загальній меті та завданням дослідження, є інформативними та сучасними.

Зауваження до розділу:

1. Нажаль, не всі застосовані дисертантом методи повною мірою відображені у даному розділі. Ряд методів – відсутні, тоді як деякі з представлених – не повною мірою висвітлюють умови та методологію виконання. Не наведена також інформація, щодо кількості тварин залучених до кожного конкретного експерименту.

2. У підрозділі 2.5.4 «Статистична обробка даних», автор не розкрив деталей щодо алгоритму проведення статистичного аналізу, не конкретизував методи, які були використані для перевірки нормальності розподілу, порівняння одержаних результатів та встановлення значущих різниць між дослідними групами.

Наступні вісім розділів висвітлюють одержані автором результати.

Розділ 3 «Скринінг сполук калікс[4]аренового ряду як інгібіторів полімеризації фібрину *in vitro*» присвячений результатам комплексної оцінки інгібіторної дії сполук калікс[4]аренового ряду, які відрізняються за кількістю залишків бісфосфонової кислоти, на полімеризацію фібрину. Результати даного розділу обґрунтовують вибір сполук: калікс[4]арен С-145 та його сульфур-вмісного похідного – калікс[4]арен С-145S, як максимально ефективних, для подальших досліджень з метою з'ясування механізму дії та біологічного потенціалу у якості потенційного антитромботичного засобу. Розділ викладений на 4 сторінках, містить 1 рисунок та 1 таблицю.

Зауваження до розділу:

1. Рис 3.1 варто було б доповнити структурними формулами калікс[4]аренів С-145 та С-145S.

2. При наведенні результатів не слід було включати до табл. 3.1 зміни часу зсідання плазми відносно контролю (у %), достатньо було лише навести діапазон абсолютних величин (у секундах).

Розділ 4 «Особливості дії С-145 та С-145S на компоненти системи гемостазу *in vitro*», представлений на 6 сторінках, ілюстрований 4 рисунками,

містить результати досліджень щодо часу формування та гідролізу згустку в плазмі крові людини за присутності калікс[4]арену C-145 (натрієвої солі калікс[4]арен-тетраметиленбісфосфонової кислоти) та нової сульфур-модифікованої форми калікс[тіа4]арену C-145S (натрієвої солі калікс[тіа-4]арен-тетраметиленбісфосфонової кислоти). Було показано, що для C-145 існує діапазон концентрацій, за яких ця сполука інгібує полімеризацію фібрину та не впливає на час напівлізису згустку. Натомість C-145S інгібує однаково ефективно і полімеризацію фібрину, і його гідроліз.

Зауваження до розділу:

1. Бажано було б детальніше описати постановку контролів для виконаних експериментів, результати яких наведено на рисунках 4.1, 4.2 і 4.3. Варто було навести контрольні величини на графіках або ж вказати інформацію щодо них у підписах до рисунків. На рис. 4.1-4.3 координати не приведено до одноманітності. У підписах слід було б навести інформацію про кількість повторів експериментів (n) та спосіб вираження даних ($m \pm \text{SEM}$ чи $m \pm \text{SD}$).

2. Результати щодо впливу калікс[4]аренів C-145 та C-145S на ступінь агрегації тромбоцитів не слід трактувати як «інгібуючий ефект». Можливо, є певна тенденція до зниження показника ступеня агрегації. Але для перевірки цієї гіпотези варто було розширити діапазон досліджуваних концентрацій. Тут також слід підкреслити, що концентрації сполук C-145 та C-145S, які ефективно інгібували полімеризацію фібрину, практично не впливали на ступінь агрегації тромбоцитів.

Питання до розділу:

1. Які фізико-хімічні чи структурні характеристики калікс[4]аренів C-145 та C-145S можуть обумовлювати позитивний вплив на проліферацію ендотеліальних клітин свині лінії PAE?

У **розділі 5** «Визначення LD50 лікарської субстанції «Антитромботичний засіб калікс[4]арен C-145» представлено результати

визначення класу токсичності С-145, розрахунок LD50 для сполуки С-145, з'ясування дози С-145, яка ефективно знижує прокоагулянтний потенціал крові у мишей за умов перорального введення. Розділ представлений на 7 сторінках, ілюстрований 3 рисунками, містить 2 таблиці.

Зауваження до розділу:

1. У таблиці 5.1 варто було навести дані для контрольної групи тварин.
2. У підписах до рисунків 5.1, 5.2 та 5.3 слід було б навести інформацію про кількість повторів у експериментах (n) та спосіб вираження даних ($m \pm SEM$ чи $m \pm SD$).
3. У тексті роботи варто було більш детально описати можливі механізми впливу досліджуваної сполуки на кількість тромбоцитів та ступінь їх агрегації на тлі перорального введення калікс[4]арену С-145.

Питання до розділу:

1. Автор у тексті використовує терміни «лікарська субстанція «Антитромботичний засіб калікс[4]арен С-145» та «препарат калікс[4]арен С-145», які насправді мають чітке визначення в фармацевтичній сфері. Чи є доцільним та обґрунтованим використання даних термінів у контексті конкретної сполуки?
2. Чи достатньо двох тварин на групу для виконання протоколу OECD 425 (OECD Guideline for Testing of Chemicals «Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure») та одержання достовірних висновків?
3. Оскільки експериментальна доза (12 мг/кг) калікс[4]арену С-145 обиралася на основі попередніх результатів вивчення токсичності даної сполуки на щурах, чи можна стверджувати, що дана доза є універсальною для виконання інших експериментів із залученням інших видів лабораторних тварин? Зокрема у роботі були також використані миші та кролі.

Розділ 6 «Дослідження токсикодинаміки калікс[4]арену С-145 за перорального та внутрішньовенного введення» складається з трьох

підрозділів, представлений на 11 сторінках, ілюстрований 8 рисунками та містить 3 таблиці. *Підрозділ 6.1* висвітлює результати вивчення дії С-145 на час зсідання плазми крові та ступінь агрегації тромбоцитів за умов перорального та внутрішньовенного введення щурам. Результати, наведені у *підрозділі 6.2* стосуються оцінки часу зсідання плазми крові кроля у тесті АЧТЧ до та після внутрішньовенного введення С-145. Встановлення залежності часу зсідання плазми від концентрації С-145 в пробі у експерименті *in vitro* дало змогу побудувати калібрувальну криву для оцінки динаміки появи калікс[4]арену С-145 у кровотоці у експериментах *in vivo* (*підрозділ 6.3*).

Питання до розділу:

1. Чим обумовлена різниця показників контролю та дослідних тварин на момент введення калікс[4]арену С-145 (точка «0»), наведених на рисунках 6.1 та 6.2.

2. Калібрувальний графік залежності часу зсідання плазми від концентрації С-145 в пробі у експерименті *in vitro* будували використовуючи плазму донорів, чи коректно використовувати одержану криву для оцінки концентрації у експериментах *in vivo* виконаних на лабораторних тваринах.

3. Чи існують на сьогоднішній день кількісні методи оцінки вмісту каліксаренів в зразках, зокрема біологічних рідинах?

4. Що відомо автору про метаболізм каліксаренів в організмі? Цікавлять механізм транспортування на рівні еритроцитів ШКТ (оскільки автор використовував пероральний спосіб введення препарату), місця депонування (якщо такі є) та шлях виведення.

Розділ 7 «Апробація лікарської субстанції «Антитромботичний засіб калікс[4]арен С-145» за умов передтромботичного стану» складається з трьох підрозділів, представлений на 27 сторінках, ілюстрований 25 рисунками. Розділ висвітлює результати досліджень щодо придатності С-145 для зниження прокоагулянтного потенціалу крові та вивчення його антитромботичної дії за умов експериментального передтромботичного стану. Доведено, що калікс[4]арен С-145

ефективно інгібує процес полімеризації фібрину в плазмі крові спонтанно гіпертензивних щурів які отримували дієту з високим вмістом холестеролу (3%) або вісцерального жиру (30%).

Зауваження до розділу:

1. Для більш глибокого розуміння природи та механізмів показаних для босліджуваної сполуки ефектів слід було включити у схему експериментів *in vivo* ще одну контрольну групу, а саме групу спонтанно гіпертензивних щурів, яким вводили калікс[4]арен С-145.

2. Для легшого сприйняття матеріалу автору варто було уніфікувати загальний вигляд графіків та підписи до них, навести інформацію щодо статистичного аналізу, кількості тварин в кожній дослідній групі та способу вираження даних.

3. При наведенні результатів гістологічного дослідження (рисунки 7.20-7.24), хотілося б щоб автор вказав, наприклад, за допомогою стрілочок різного кольору, на ті цито- та гістологічні особливості, які були виявлені при аналізі зразків, а не лише перераховані.

Питання до розділу:

1. Який метод автор використовував для оцінки рівня протеїну С в плазмі крові (рис. 7.5)? Мова йде про концентрацію чи потенційну активність?

2. Як, на думку автора, можна пояснити позитивний вплив калікс[4]арену С-145 на стан судин, зокрема стінку аорти.

3. Оскільки автор у своєму дослідження використовує хронічний експеримент (калікс[4]арен С-145 вводили лабораторним тваринам протягом 2 місяців), хотілося б почути, що відомо (можливо, з літератури) про токсичність каліксаренів за умов довготривалого введення.

Розділ 8 «Апробація лікарської субстанції «Антитромботичний засіб калікс[4]арен С-145» за умов ізопротренолового інфаркту міокарду» складається з трьох підрозділів, представлений на 9 сторінках, ілюстрований 7 рисунками. Розділ висвітлює результати дослідження ефектів С-145 на

тканини серцевого м'яза за умов ішемізації на ізопротренольній моделі, у якій інфаркт міокарду викликали одноразовою ін'єкцією ізопротренолу у дозі 100 мг/кг. Було показано, що застосування С-145 упродовж реабілітації тварин після експериментального інфаркту міокарда призводило до нормалізації параметрів кардіограми. Результати гістологічного дослідження довели нормалізацію функціонального стану стінок судин серця щурів при застосуванні С-145. Підтвердженням антитромботичного ефекту досліджуваного препарату є відсутність накопичення розчинного фібрину у плазмі крові щурів, а також – менш виражені запальні процеси за умов його застосування.

Зауваження до розділу:

1. На мою думку для остаточних висновків щодо ефектів калікс[4]арену С-145 на серцевий м'яз самої кардіограми та гістологічного аналізу тканин серцевого м'язу – не достатньо. Для повноти картини не вистачає результатів біохімічного аналізу крові, дослідження специфічних маркерів (зокрема тропоніну), оцінки вміст фіброзної тканини, досліджень апоптозу та некрозу кардіоміоцитів. Одержані результати безумовно є цікавими і становлять практичну цінність. Однак їх слід розглядати як попередні, такі які можуть слугувати підґрунтям для визначення вектору майбутніх досліджень.

2. Аналогічне зауваження до способу наведення результатів гістологічного дослідження (рисунки 8.5-8.6). На мою думку, візуалізація конкретних цито- та гістологічних змін за допомогою графічних маркерів, безумовно, сприяла б кращому сприйняттю одержаних даних.

Розділ 9 «Доклінічні дослідження лікарської субстанції «Калікс[4]арен С-145» складається з двох підрозділів, представлений на 4 сторінках. Сенсibilізаційну дію вивчали на мурчаках методом Клігмана-Магнусона, згідно рекомендацій затверджених стандартом для доклінічних досліджень. Мутагенні ефекти оцінювали згідно рекомендацій OECD 471 (OECD 118

Guideline for the testing of chemicals Bacterial Reverse Mutation Test) на двох штаммах *Salmonella typhimurium* TA98 і TA100. *Зауважень до розділу немає.*

Розділ 10 «Створення прототипу лікарського препарату» викладений на 4 сторінках, ілюстрований 2 рисунками, містить 2 таблиці. Представлено алгоритм отримання капсульованої форми лікарського препарату, починаючи з підготовки сировини та матеріалів для виготовлення і закінчуючи отриманням капсул, розміщених у блістері. *Зауважень до розділу немає.*

Розділ 11 «Заключення» є підсумком всієї проведеної роботи, як теоретичної інформації, наведеної у підрозділах літературного огляду, так і власних напрацювань автора та систематизації отриманих результатів, про що свідчить представлена схема. Розділ побудований логічно та послідовно, містить обговорення отриманих автором результатів та їхнє порівняння з існуючими напрацюваннями інших вітчизняних та світових шкіл. Цей розділ підтверджує наукові положення, одержані дисертантом, та свідчить про високу наукову ерудицію автора.

У 8 **висновках**, які базуються на отриманому фактичному матеріалі роботи і є теоретичним і практичним узагальненням проведених досліджень, представлені її найважливіші результати, у повній відповідності до головної мети та завдань дослідження.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення. В загальному, дисертаційна робота складає дуже приємне враження, написана цікаво, має чіткий логічний методологічний підхід до викладення матеріалу, багато і якісно ілюстрована. Зміст дисертації повною мірою розкриває суть проведеної роботи, її положень, результатів та визначеного наукового напрямку. Попри відсутність принципових недоліків, є незначні зауваження, що стосуються наступного. У тексті дисертації зустрічаються описки, неточності, в кінці кожного розділу не вистачає короткого підсумку, що відображав би принципові висновки виконаної роботи та вказував на можливі перспективи подальших досліджень.

Вказані зауваження в жодній мірі не применшують вагомого теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку викладеного матеріалу.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Валентина ДІДКІВСЬКОГО «Дослідження сполук калікс[4]аренового ряду як антитромботичних та проангіогенних агентів» є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального наукового завдання медичної біохімії – вибору сполуки калікс[4]аренового ряду з антитромботичними властивостями, підбору умов для її застосування *in vivo*, а також проведення доклінічних досліджень.

За своєю актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам Постановам Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої Вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та від 19 травня 2023 р. № 502 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів наукових ступенів», а здобувач Валентин ДІДКІВСЬКИЙ заслуговує присудження йому ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 — Біологія та біохімія в галузі знань 09 — Біологія.

Канд. біол. наук,
старший дослідник,
асистент кафедри біохімії
ННЦ «Інститут біології та медицини»
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка

Підпис Галенової Л. І. заступник директора
ННЦ «Інститут біології та медицини»
Мерченко О. І.

Гетяна ГАЛЕНОВА

Підпис/прізвище та ініціали посадової особи, що засвідчує підпис *

