

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.О.

Директор Інституту біохімії  
ім. О.В. Палладіна НАН України  
академік НАН та НАМН України,  
доктор біологічних наук, професор  
Сергій КОМІСАРЕНКО



протокол № 3 від 02.07.2024 р.

## ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне  
значення результатів дисертації Валентина ДІДКІВСЬКОГО  
«Дослідження сполук калікс[4]аренового ряду як антитромботичних та  
проангіогенних агентів»,  
поданої на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії в галузі  
знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія»

**1. Актуальність теми дисертаційної роботи.** Основною функцією системи гемостазу крові людини є підтримка цілісності системи кровообігу і організму в цілому, яка реалізується в умовах динамічної рівноваги і взаємодії між її прокоагулянтною, фібринолітичною та антикоагулянтною ланками. Порушення балансу в системі гемостазу може бути причиною внутрішньосудинного тромбоутворення або кровотеч і призводити до тяжких наслідків, зокрема, до розвитку тромбозів, які, за даними ВООЗ, є головною причиною смертності та інвалідизації осіб працездатного віку.

Тому пошук нових підходів для попередження внутрішньосудинного тромбоутворення є актуальним питанням біохімії та клінічної медицини. На сьогодні активно досліджується можливість створення антитромботичних препаратів, які б направлено діяли на заключний етап тромбоутворення – полімеризацію фібрину.

### **2. У дисертації вирішено такі завдання:**

1. Проведено скринінг сполук калікс[4]аренового ряду *in vitro* з метою виявлення серед них інгібіторів полімеризації фібрину.
2. На основі турбідиметричних досліджень, аналізу дії на агрегацію тромбоцитів та проліферацію ендотеліоцитів обрано сполуку з антитромботичними властивостями.
3. Визначено напівлетальну дозу (LD50) обраної сполуки калікс[4]аренового ряду.
4. Досліджено час настання та тривалість антитромботичного ефекту обраної сполуки калікс[4]аренового ряду після внутрішньовенного або перорального введення щурам та кролям.

5. Досліджено антитромботичний ефект обраної сполуки калікс[4]аренового ряду за умов експериментального передтромботичного стану у спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR, які отримували дієту з високим вмістом жиру (30 %) або холестеролу (3 %).

6. Досліджено ефект обраної сполуки калікс[4]аренового ряду на тканину серцевого м'язу та ключові параметри зсідання крові за умов експериментального ізопротренол-індукованого інфаркту міокарду щурів.

7. Проведено тест обраної сполуки калікс[4]аренового ряду на індукцію генних мутацій у *Salmonella typhimurium* (тест Еймса), згідно з OECD 471 і вимогами GLP.

**3. Наукова новизна одержаних результатів.** Основні наукові результати, висунуті на захист, полягають у тому, що: вперше доведено ефективність калікс[4]арену С-145 як прямого інгібітора полімеризації фібрину *in vivo* для зниження прокоагулянтного потенціалу зсідання крові.

**4. Теоретичне значення одержаних результатів.** Дисертація Валентина Антоновича є самостійним та завершеним дослідженням, виконаним на високому науковому та методичному рівні. Результати досліджень Дідківського В.А., що відображені у дисертації, є вагомим внеском у питання розробки та створення антитромботичних препаратів. Крім того, робота має і теоретичне значення, оскільки дозволяє наблизитися до розкриття патофізіологічних механізмів ураження судин за передтромботичних станів. Концепція, запропонована та науково обґрунтована Дідківським В.А., вказує на виключне значення фібриногену та фібрину в цих процесах.

**5. Практичне значення одержаних результатів.** У ході роботи визначено значний антиполімеризаційний ефект калікс[4]арену С-145, та проведено його апробацію *in vivo* для зниження прокоагулянтного потенціалу. Зокрема обрано ефективну дозу, визначено час появи у кровотоці за умов внутрішньовенного та перорального введення лабораторним тваринам. Показано ефективну антитромботичну дію за умов експериментального інфаркту міокарду, високожирової та холестерольної дієти у щурів. Розпочато проведення доклінічних досліджень, зокрема визначено гостру токсичність та показано відсутність мутагенного ефекту. Представлені в дисертації результати свідчать, що калікс[4]арен С-145, як низькомолекулярна та потенційно неімуногенна сполука, видається перспективним антитромботичним агентом.

**6. Особистий внесок здобувача.** Представлена дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, яке було здійснене автором відповідно до програми експериментальних досліджень, спланованих і виконаних протягом 2018-2024 р.р. Дисертантом було самостійно проведено аналіз даних літератури за темою роботи та виконано експериментальні дослідження по вивченню антитромботичних ефектів калікс[4]аренів *in vitro* та *in vivo*. Автором було доведено ефективність сполуки в умовах *in vitro* та *in vivo*, а також здатність знижувати прокоагулянтний потенціал плазми крові лабораторних тварин з передтромботичним станом. Виявлений протекторний ефект С-145 на тканини серцевого м'язу є ваговою додатковою характеристикою сполуки.

Окремі дослідження, зокрема доклінічна фаза досліджень лікарської субстанції C-145 відповідно до вимог GLP проводились за участі наукових співробітників Інституту екогігієни і токсикології.

Планування роботи, розробка методології, аналіз та обговорення результатів проведено за участі наукових керівників – (у різний час) проф. Едуарда Віталійовича Луговського, проф. Євгена Митрофановича Макогоненка, д.б.н. Володимира Олександровича Чернишенка.

### **7. Публікації результатів роботи, їх обговорення.**

Основні результати дисертації опубліковано у 11 друкованих працях, із них 4 опубліковані у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України у періодичних наукових виданнях. Український біохімічний журнал цитується у Scopus, отже Валентин має 3,5 статті. Аналіз внеску автора в публікації з питань, висвітлених у дисертації, показав, що внесок Дідківського Валентина Антоновича є вирішальним, зокрема в працях:

- 1. Tkachenko O., Hudz Ie., Kosiakova H., Klymenko P., Stohnii Y., **Didkivskiy V.**, Chernyshenko T.M., Platonova T.M. Protective action of N-stearoylethanolamine on blood coagulation and arterial changes in spontaneously hypertensive rats fed cholesterol-rich diet. *Ukr.Biochem.J.* 2020. 92(2): 60-70. <https://doi.org/10.15407/ubj92.02.060> – (Scopus, Q4).

- 2. Chernyshenko V., Savchuk O., Cherenok S., Silenko O., Negelia A., Kasatkina L., Pirogova L., **Didkivskiy V.**, Yusova O., Kalchenko V., Garmanchuk L., Grinenko T., Lugovskoy E., Komisarenko S. Haemostasis modulation by calix[4]arene methylenebisphosphonic acid C-145 and its sulfur-containing analogue. *Ukr.Biochem.J.* 2018. 90(6), 21-30. – <https://doi.org/10.15407/ubj90.06.021> (Scopus, Q4).

- 3. **Didkivskiy V.**, Pavlenko A. Aprobation of calix[4]arene C-145 as antitrombotic agent in vivo. *Biotechnologia acta.* 2022. 15(5): 41–46. <https://doi.org/10.15407/biotech15.05.041>

- 4. **Didkivskiy V.A.**, Pavlenko A.O., Marunych R. Y., Selikhova A.O., Cherenok S. O., Todosiuk T.P., Shevchenko S.M. HPLC detection of antithrombotic calix[4]arene in blood plasma of animals. *Biotechnologia Acta.* 2022. 15(2):51-52. <https://doi.org/10.15407/biotech15.02.051>

- 5. Chernyshenko V., Pirogova L., **Didkivskiy V.**, Cherenok S., Dosenko V., Pashevin D., Kalchenko V., Makogonenko E., Lugovskoy E. Effects of calix[4]arene C-145 on overall haemostatic potential of blood plasma in vitro and in vivo. *Journal International Research in Medical and Pharmaceutical Sciences.* 2016. 10(3): 146-151. [https://www.researchgate.net/publication/310843887\\_Effects\\_of\\_calix4arene\\_C-145\\_on\\_overall\\_haemostatic\\_potential\\_of\\_blood\\_plasma\\_in\\_vitro\\_and\\_in\\_vivo](https://www.researchgate.net/publication/310843887_Effects_of_calix4arene_C-145_on_overall_haemostatic_potential_of_blood_plasma_in_vitro_and_in_vivo)

### **8. Апробація результатів дисертації.**

1. FEBS3+ Meeting-XIth Parnas Conference-Young Scientists Forum “Biochemistry and Molecular Biology for Innovative Medicine”. М.Київ, Україна, 2018 рік. 1  
Chernyshenko V., **Didkivskiy V.**, Savchuk O., Cherenok S., Silenko O., Negelia A., Kasatkina L., Pirogova L., Yusova O., Kalchenko V., Garmanchuk L., Grinenko T., Lugovskoy E. Head-to-head comparison of calix[4]arene bis-phosphonic acid C-145

and it's sulfur-containing analog as hemostasis effectors. FEBS3+ Meeting-XIth Parnas Conference-Young Scientists Forum "Biochemistry and Molecular Biology for Innovative Medicine". Ukr. Biochem. Journ. Volume 90, Special Issue, 2018.37.

2. 10th RECOOP Annual Project Review Meeting. м. Вроцлав, Польща, 2019 рік. Tkachenko O., Hudz Ie., Kosiakova H., Klymenko P., Stohnii Y., **Didkivskiy V.**, Platonova T. The impact of anti-inflammatory action of N-stearolyethanolamine on the development of atherosclerosis in spontaneously hypertensive rats taking cholesterol rich diet. 10th RECOOP Annual Project Review Meeting, Wroclaw, October 11-12, 2019:77.

3. XII Український біохімічний конгрес. м. Тернопіль, Україна, 2019 рік. **Didkivskiy V.**, Chernyshenko V., Pyrogoва L., Kalchenko V., Cherenok S., Dosenko V., Pashevin D., Nikolaenko T., Harmanchuk L. Calix[4]arene-based antithrombotic medication: from *in silico* to *in vivo*. XII Український біохімічний конгрес (м. Тернопіль, 30 вересня - 4 жовтня 2019 р.), Тернопіль: Медична та клінічна хімія. 2019 Т. 21 №3 (додаток): 27.

4. Clusters and nanostructured materials (CNM-6). м. Ужгород, Україна, 2020. **Didkivskiy V.**, Hrabovskiy O., Humenyuk A., Selikhova A., Banya M., Cherenok S., Chernyshenko V. Binding of calix[4]arene to the A-knob of fibrin: *in silico* proves *in vitro*. Clusters and nanostructured materials (CNM-6). Uzhhorod, 5-9 Oct. 2020. 48-49.

5. RECOOP 16th Bridges in Life Sciences Video Conference. On-line, 2021. Kucheriavyu Y., **Didkivskiy V.**, Selikhova A., Tokmakova Y., Cherenok S., Zhminko P., Chernyshenko V. Antithrombotic action of sodium salt of 5,11,17,23-bis(dihydroxyphosphoryl)methylcalix[4]arene *in vivo*. RECOOP 16th Bridges in Life Sciences Video Conference. April 16, 2021.

## **9. Інформація щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень.**

Дослідження на тваринних моделях відбувались в рамках вказівок і рекомендацій Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986) та «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (Київ, 2006). Усі процедури, що описують експерименти з лабораторними тваринами та будь-які роботи з використанням матеріалів, проводилися з дотриманням норм біоетики.

Робота проводилась з дотриманням принципів біоетики та норм біологічної безпеки, що підтверджено висновком Комісії з біоетики і біобезпеки Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (протокол № 4 від 20 червня 2024).

Таким чином, за результатами публічної презентації Дідківського Валентина Антоновича наукових результатів дисертації «Дослідження сполук калікс[4]аренового ряду як антитромботичних та проангіогенних агентів» та обговорення на розширеному засіданні професорсько-викладацького складу

Випускової кафедри ЗВО Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України та наукового семінару «Актуальні проблеми сучасної біохімії» Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна Національної академії наук України ухвалили:

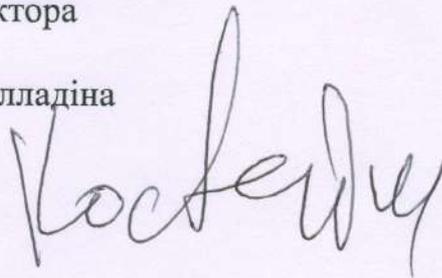
1. Вважати, що дисертація Валентина ДІДКІВСЬКОГО на тему «Дослідження сполук калікс[4]аренового ряду як антитромботичних та проангіогенних агентів» є завершеною науковою працею та відповідає спеціальності 091 «Біологія та біохімія».

2. Вважати, що дисертація Валентина ДІДКІВСЬКОГО відповідає «Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)», затвердженого постановою № 261 Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року, та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (пп. 6, 7, 8), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р.

3. Рекомендувати дисертацію Валентина ДІДКІВСЬКОГО на тему «Дослідження сполук калікс[4]аренового ряду як антитромботичних та проангіогенних агентів» до захисту на засіданні разової спеціалізованої вченої ради за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія»

09.07.2024 р.

Головуючий, заступник директора  
з наукової роботи  
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна  
НАН України  
академік НАН України,  
д.б.н., професор



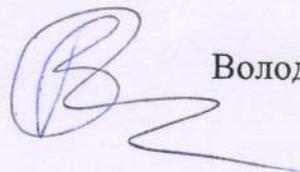
Сергій КОСТЕРІН

Завідувач Випускової кафедри  
ЗВО Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна  
НАН України  
д.б.н.



Лідія БАБІЧ

Секретар засідання,  
к.б.н., н.с. відділу  
структури та функції білка  
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна  
НАН України



Володимир ГРИЩУК