

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
ЧЕРЕНКА Сергія Олексійовича «КАЛІКСАРЕНФОСФОНОВІ КИСЛОТИ. СИНТЕЗ, СТЕРЕОХІМІЯ ТА ВЛАСТИВОСТІ», представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія, 102 – хімічні науки

1. Актуальність теми дослідження

Дисертаційна робота Черенка С.О виконана в області супрамолекулярної хімії, яка досить інтенсивно розвивається протягом останніх двох десятиліть. Одним із основних типів сполук, що вивчає супрамолекулярна хімія, є каліксарени, які мають внутрішньомолекулярні високовпорядковані ліпофільні порожнини, утворені ароматичними фрагментами макроциклічного каркаса, і демонструють унікальну здатність розпізнавати та зв'язувати в стійкі супрамолекулярні комплекси типу "гість-господар" близькі за властивостями катіони, аніони, гази та органічні молекули. Біологічний потенціал каліксаренів обумовлений їх здатністю моделювати дію природних ензимів, зв'язуватись з активними сайтами протеїнів та ДНК, виконувати роль ліпофільних контейнерів для транспортування біологічно активних йонів і нейтральних органічних молекул через клітинні мембрани. Повідомлялося, що похідні каліксаренів мають противірусну, антибактеріальну, протигрибкову, протитуберкульозну та протиракову активність, будучи при цьому малотоксичними сполуками.

Розміщення на нижньому або верхньому вінці каліксаренів різноманітних за природою фармакофорних функціональних груп є відпрацьованою методикою для отримання нових перспективних біоактивних сполук. Однією з таких груп є фрагменти фосфонові кислоти. Фосфонові кислоти мають широкий спектр біологічної дії. Вони проявляють антибактеріальні, протипухлинні, гербіцидні та інші види біологічної активності. Фосфонові кислоти інгібують ферменти, каталізують перетворення моноалкілфосфатів в процесах біосинтезу. В останній час велика увага приділяється біологічній активності хіральної похідних фосфонових кислот, котра суттєво залежить від їх стереохімічної будови. Також фрагменти фосфонових кислот надають каліксаренам водорозчинність, амфифільність, здатність до супрамолекулярних взаємодій з амінокислотами, пептидами, протеїнами і обумовлюють широкий спектр їх біологічної активності. В той же час в літературі існують лише поодинокі публікації, присвячені синтезу та дослідженням біоактивності каліксаренфосфонових кислот. Таким чином, розробка методів синтезу каліксаренів, функціоналізованих по верхньому вінцю макроциклу різноманітними за природою фрагментами фосфонових кислот, є актуальною задачею.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Достовірність та обґрунтованість результатів дисертаційної роботи не викликають жодних сумнівів. Представлені дослідження виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних методів органічного синтезу, спектральних та фізико-хімічних методів дослідження, включаючи одно- та двовимірну ЯМР спектроскопію, мас-спектрометрію, рентгеноструктурний аналіз, оберненофазну високоефективну рідинну хроматографію, елементний аналіз, колонкову хроматографію та ін.

Аналіз змісту дисертаційної роботи дозволяє впевнитися, що наведені положення і висновки, сформульовані в дисертації, мають достатній ступінь обґрунтованості та послідовно витікають з отриманих результатів.

Основною метою роботи була розробка регіоселективних методів функціоналізації каліксаренів фрагментами фосфонових, гідроксиметилфосфонових, бісфосфонових та α -гідроксиметиленбісфосфорнових кислот, яку автор успішно виконав. Для цього були застосовані сучасні, найбільш досконалі методи органічного синтезу.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також практична направленість роботи підтверджується аналізом наявних наукових публікацій. Отримані автором фундаментальні та практичні результати викладено у 30 статтях у наукових фахових хімічних виданнях. З них 20 статей – у міжнародних наукових періодичних виданнях з квінтилями Q1 (2 статті), Q2 (8), Q3 (9), Q4 (1). Опубліковані праці повністю відображають основні положення дисертаційної роботи.

3. Наукова новизна одержаних результатів

Одержані дисертантом результати забезпечують вагомий вклад в розвиток наукового напрямку, який дає змогу встановити основні закономірності між будовою каліксаренфосфонових кислот, кількістю різних за природою фрагментів фосфонових кислот та їх біологічною активністю. Дисертантом розроблено ефективні методи синтезу раніше невідомих і важкодоступних формілкаліксаренів, у тому числі внутрішньохіральных.

Отримані алкілові та силілові естери відповідних ди-, три- та тетрапропосикаліксарен-гідроксиметилфосфонових кислот із препаративними виходами. Встановлено, що ступінь алкілювання нижнього вінця диформілкаліксаренів суттєво впливає на стереохімічний результат реакцій із натрієвими солями діалкілфосфітів та силіловими естерами кислот тривалентного атома фосфору. Обробкою алкілових естерів бромотриметилсилан/метанолом, а силілових естерів – вологим метанолом,

дає можливість отримати відповідні каліксарен-гідроксиметилфосфонові кислоти.

Реакцією тетрагідроксиформіл(тіа)каліксаренів та діалкоксиформіл(тіа)каліксаренів із надлишками натрієвих солей діалкілфосфітів синтезовані алкілові естери відповідних (тіа)каліксарен-метиленбісфосфонових кислот. З них синтезовані каліксарени та тіакаліксарени, які мають один, два та чотири фрагменти метиленбісфосфонові кислоти на верхньому вінці макроциклу.

Розроблено препаративний однореакторний метод введення на верхній вінець каліксаренів фрагментів гідроксиметиленбісфосфонових кислот, який базується на послідовній обробці каліксарен-ацилхлоридів трис-(триметилсиліл)фосфітом та метанолом.

Розроблено препаративні методи регіоселективного алкілювання тетрагідроксикаліксаренфосфонових кислот спиртами в умовах реакції Міцунобу. На її основі отримано біфункціональні каліксарени, що містять угруповання фосфонових кислот на верхньому вінці, здатні зв'язувати амінокислоти, та 3-(метилтіо)пропоксильні групи на нижньому вінці, які здатні до адгезії до золотої поверхні мікрочіпів кондуктометричних сенсорів.

Розроблено препаративний метод введення на верхній вінець тетрапропоксикаліксарену електронодефіцитних пентафторофенільних та *пара-трет*-бутилтетрафторофенільних фрагментів. Синтезовано поліфтороарильні похідні каліксаренфосфонових кислот.

Узагальнюючи, можна стверджувати, що автор значно розширив доступну множину похідних каліксаренів, які є перспективними у розробці нових лікарських засобів, сенсорів амінокислот і пептидів у розчинах.

4. Структура дисертації

Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, дев'яти розділів, висновків, переліку використаних джерел (522 посилань) та додатку. Кожний з розділів роботи розсудливо розбито на підрозділи. Основний зміст роботи представлений на 344 сторінках друкованого тексту. Робота містить 54 схеми, 34 таблиці та 137 рисунків. Загальний обсяг дисертації – 414 сторінок. Наведені анотації українською та англійською мовами, список публікацій здобувача, перелік умовних скорочень. У вступі обґрунтовано актуальність теми роботи, визначені її мета, наукова новизна і практична значимість.

У першому розділі описані практично корисні каліксарени, які функціоналізовані різноманітними фосфорними угрупованнями на верхньому або нижньому вінці макроциклу. Аналіз наведених даних показав, що фосфоровмісні каліксарени займають визначне місце в царині макроциклічних сполук і є привабливими об'єктами супрамолекулярної хімії та різноманітних нано- та нанобіотехнологій.

Показано, що каліксарени, модифіковані фрагментами фосфорних, фосфонових та фосфінових кислот, є регуляторами важливих біохімічних процесів. Каліксаренфосфонові кислоти інгібують активність терапевтично

важливих фосфатаз, експресія яких може обумовлювати рак, лейкемію, імунні порушення, діабет, ожиріння. Каліксаренфосфорні кислоти мають протипухлинну активність на фоні низької токсичності.

Продемонстровано, що широкий спектр біологічної активності, низька токсичність та практично невичерпні можливості хімічної модифікації каліксаренової платформи фосфоровмісними угрупованнями відкривають широкі перспективи дизайну лікарських препаратів.

Другий розділ присвячений розробці нових препаративних методів синтезу похідних моно-, ди- та тетраформілкаліксаренів, які є базовими сполуками у подальшому синтезі біоафінних каліксаренметилфосфонових, -гідроксиметилфосфонових, -метиленбісфосфонових, -гідроксиметиленбісфосфонових, -кетифосфонових кислот. Однак до початку цієї роботи в літературі були практично відсутні препаративні методи як вичерпного, так і регіоселективного формілювання каліксаренів. У цьому розділі представлені досягнення автора в області синтезу різноманітних формілкаліксаренів що є важливим для розробки препаративних методів синтезу формілкаліксаренів.

Третій розділ присвячено синтезу каліксаренгідроксиметилфосфонових кислот із різним розташуванням та кількістю фосфонових груп. Вивчались різні умови фосфорилування формілкаліксаренів та залежність між методами фосфорилування та стереохімічним результатом реакції.

Розроблений однореакторний метод синтезу каліксаренгідроксиметилфосфонових кислот, який заснований на взаємодії формілкаліксаренів з біс- та трис(триметилсиліловими) естерами кислот тривалентного атома фосфору. Автором було показано, що приєднання трис(триметилсиліл)фосфіту та метилбіс(триметилсиліл)фосфіту до дипропоксидформілкаліксарену проходить стереоспецифічно з утворенням виключно *мезо*-форм кислот. Водночас, приєднання трис(триметилсиліл)фосфіту та метилбіс(триметилсиліл)фосфіту до тетрапропоксидформілкаліксаренів відбувається неселективно з утворенням еквімолярної суміші *рацемату* та *мезо*-форми відповідних каліксарен-біс-гідроксиметилфосфонових кислот.

Конформація синтезованих каліксаренгідроксиметилфосфонових кислот була досліджена методами ЯМР та комп'ютерного моделювання (HyperChem 8, РМЗ). Встановлено, що дипропоксикаліксаренгідроксиметилфосфонові кислоти в розчинах існують в конформації *сплощений конус* в той же час як тетрапропоксикаліксаренгідроксиметилфосфонові кислоти в розчинах перебувають в стереохімічно мобільній конформації *регулярний конус*, яка існує в швидкій за шкалою часу ЯМР динамічній рівновазі з двома конформаціями *сплощений конус*.

У четвертому розділі обговорюється синтез, стереохімія та властивості каліксарен- та тіакаліксаренметиленбісфосфонових кислот. Зокрема – синтез тетрагідроксикаліксаренметиленбісфосфонатів, синтез амфифільних каліксаренметиленбісфосфонатів, тіакаліксаренметиленбісфосфонатів, а також (тіа)каліксаренметиленбісфосфонових кислот.

Алкілові естери відповідних (тіа)каліксаренметиленбісфосфонових

кислот отримувались при взаємодії тетрагідроксиформіл(тіа)каліксаренів та діалкоксиформіл(тіа)каліксаренів із надлишком натрієвих солей діалкілфосфітів. Встановлено, що реакція протікає через стадії утворення каліксаренгідроксиметилфосфонатів та фосфорильованих хінонметидів. Реакцією отриманих сполук з бромотриметилсиланом та метанолом синтезовані каліксарени та тіакаліксарени, які містять на верхньому вінці макроциклу один, два та чотири фрагменти метиленбісфосфонових кислот.

У всіх випадках наведено і обговорено логіку доказу структури (хімічної та просторової) синтезованих сполук. Встановлено вплив водневих зв'язків на конформаційну поведінку та процеси асоціації утворених (тіа)каліксаренметиленбісфосфонових кислот.

П'ятий розділ присвячено розробці методів синтезу каліксарен- α -кетифосфонових кислот та їх відповідних естерів.

Дипропоксикаліксарен- α -кетифосфонати були отримані реакцією Арбузова відповідних каліксаренацилхлоридів із триалкілфосфітами у дихлорометані за кімнатної температури з виходами 85-95 %. При синтезі каліксарен- α -кетифосфонатів побічними продуктами є каліксаренгідроксиметиленбісфосфонати, однак їх вміст був незначним.

Тетрапропоксикаліксаренкетифосфонати були отримані реакцією відповідних ацилхлоридів зі стехіометричними кількостями триалкілфосфітів у дихлорометані за температури 0 °С з виходами 72-80 %.

На відміну від дипропоксикаліксарен- α -кетифосфонатів, тетрапропоксикаліксарен- α -кетифосфонати, за надлишку в реакційній суміші фосфорилуючих агентів, легко приєднують другу молекулу триалкілфосфіту із утворенням значних кількостей побічних продуктів — каліксаренгідроксиметиленбісфосфонатів. Оптимальними умовами реакції виявилось повільне додавання стехіометричної кількості триалкілфосфіту до реакційної суміші за температури 0 °С. При цьому вміст побічних продуктів був незначним.

Взаємодією діалкоксикаліксарен- α -кетифосфонатів із бромотриметилсиланом та наступним розкладанням утворених силілових естерів метанолом були синтезовані кетифосфонові кислоти.

Конформацію каліксарен- α -кетифосфонових кислот встановлено методами ЯМР-спектроскопії та комп'ютерним моделюванням (HyperChem 8, PM3).

Шостий розділ присвячено розробці методів синтезу каліксаренів, які містять фрагменти α -гідроксиметиленбісфосфонових кислот. Показано, що ефективним методом приєднання гідроксиметиленбісфосфонатних груп до каліксаренової платформи є реакція каліксаренацилхлоридів із трис-(триметилсиліл)фосфітом. Силілові похідні каліксаренгідроксиметиленбісфосфонатів надалі перетворювали в каліксаренгідроксиметиленбісфосфонові кислоти обробкою вологим метанолом. Показано, що діалкоксикаліксаренбісгідроксиметиленбісфосфонові кислоти в розчинах перебувають у

конформації *сплощений конус*, у той час як тетрапропоксикаліксарени існують у конформації *регулярний конус*.

Сьомий розділ присвячено синтезу каліксаренів, які містять на верхньому вінці макроциклу фрагменти фосфонових кислот, що здатні до комплексоутворення з амінокислотами, а на нижньому вінці – 3-(метилтіо)пропоксигрупи, здатні до адгезії до золотої поверхні трансдюсерів сенсорних приладів.

Для м'якого селективного введення тіоалкільних груп на нижній вінець гідроксикаліксаренів застосовувалась реакція Міцунобу. Вона полягає у взаємодії відповідних тетрагідроксикаліксаренфосфонатів із 3-(метилтіо)пропанолом в присутності суміші трифенілфосфіну та діетиладикарбоксилату. Подальша взаємодія отриманих таким чином естерів з бромотриметилсиланом та метанолу практично з кількісним виходом приводить до утворення біфункціональних каліксаренфосфонових кислот.

Восьмий розділ присвячено поліфтороарилкаліксаренфосфоновим кислотам, зокрема синтезу поліфтороарилкаліксаренових білдинг-блоків для подальшого введення фосфоровмісних функціональних груп та синтезу фосфорильованих *пара*-фтороарилкаліксаренів.

Для функціоналізації каліксарену поліфторофенільними замісниками були використані реакції літієвих похідних каліксаренів із гексафторобенzenом. Дві перфторофенільні групи були введені в дистальні *пара*-положення макроциклічного каркасу взаємодією гексафторобензену з ділітійкаліксареном. Слід зазначити, що в тетрабромокаліксарені під дією *n*-BuLi заміщуються лише два атоми бромів в дистальних позиціях. Залишкові атоми бромів в тетрабромокаліксарені заміщуються на літій при дії більш реакційноздатного *трет*-бутиллітію в розчині пентану. Водночас, із заміною атомів бромів на літій, відбувається заміна на *трет*-бутильні групи одного чи двох (залежно від тривалості реакції) атомів фтору в *пара*-позиціях пентафторофенільних груп. Взаємодія утворених *in situ* ділітієвих похідних моно- та ди-*трет*-бутилтетрафторофенілкаліксаренів з диметилформамідом приводить до утворення диформілкаліксаренів відповідно, з однією та двома *пара-трет*-бутилтетрафторофенільними групами.

Каліксарени, які містять реакційноздатні атоми бромів або формільні групи, були використані як білдинг-блоки для синтезу фосфорильованих похідних.

Дев'ятий розділ присвячено практичному використанню та корисним властивостям (тіа)каліксаренфосфонових кислот.

В цьому розділі було досліджено комплексоутворення каліксаренфосфонових кислот з амінокислотами та дипептидами і досліджена ди(3-метилтіо)пропокси)каліксаренметиленбісфосфонова кислота в якості сенсору на аргінін. Показано, що каліксаренметиленбісфосфонова кислота та каліксарен-біс-гідроксиметилфосфонова кислота є потужними та селективними інгібіторами Na^+ , K^+ -АТФ-азної помпи гладеньком'язових клітин, що в 600 разів ефективніше за природний інгібітор Уабаїн.

Показано, що каліксарен- та тіакаліксарентетраметиленбісфосфонові кислоти є ефективними інгібіторами полімеризації фібрину ($IC_{50} = 1-2.5$ мкМ) та можуть бути використані як базові сполуки для розробки нового класу антитромботичних засобів.

Проведені дослідження каліксаренфосфонових кислот як інгібіторів терапевтично важливих ферментів. Показано, що каліксарен- α -кетифосфонові кислоти та каліксаренметиленбісфосфонові кислоти є ефективними інгібіторами протеїнтирозинфосфатаз ($IC_{50}=1.9$ мкМ). Каліксаренгідроксиметилфосфонові кислоти є ефективними інгібіторами глутатіон S-трансфераз ($IC_{50}=4.5$ мкМ).

Показано, що амфіфільні каліксаренгідроксиметиленбісфосфонові кислоти утворюють міцели у водних розчинах, які утворюють з протеїнами комплекси та можуть їх переносити через біологічні мембрани в клітини, що відкриває перспективи створення систем таргетної доставки лікарських препаратів пептидної природи.

З метою пошуку антивірусних сполук, здатних зв'язуватися з нуклеокапсидним білком була досліджена ціла низка каліксаренфосфонових кислот та сульфокислот. Встановлено, що тетрагідрокситіакаліксаренметилфосфорова кислота СІР-201 ефективно зв'язується з протеїновою поверхнею цинкових пальців нуклеокапсиду вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-1). В результаті такого зв'язування каліксарен інгібує процес реплікації вірусу. Потужний інгібувальний ефект та низька цитотоксичність свідчать про перспективність каліксаренів цього типу для розробки протівірусних препаратів.

5. Повнота викладу основних результатів

Основні результати дисертації повністю викладені в 30 статтях у міжнародних та українських журналах та у 4 розділах колективних монографій. Слід відзначити, що 2 статті за темою дисертації опубліковані у виданнях Q1, 8 статей – у виданнях Q2 та 9 статей – у виданнях Q3. Автором також отримано 4 патенти України на винахід, 6 патентів України на корисну модель та 1 міжнародний патент. Зроблено 24 доповіді на українських та міжнародних наукових конференціях.

Висновки дисертації сформульовано чітко. Основні положення, що було винесено автором на захист, добре обґрунтовані, актуальність та наукова новизна безперечні. Автореферат за основним змістом є ідентичним дисертації та повною мірою відображає суть роботи.

6. Практична цінність отриманих результатів

Дана робота насамперед виділяється значним обсягом і високою якістю експериментальних досліджень, проведених зі складними за хімічною та

просторовою будовою сполуками і детальним розглядом результатів, отриманих в експериментах. Як наслідок, у роботі були отримані серії нових сполук, перспективних у плані їх подальшого вивчення і практичного застосування.

Методом ОФ ВЕРХ визначено константи стійкості комплексів 3-(метилтіо)пропоксикаліксаренметиленбісфосфонової кислоти з амінокислотами різної природи у водному розчині. Нанесенням синтезованої кислоти на золоту поверхню мікрочипа створено кондуктометричний сенсор для визначення аргініну у водних розчинах.

Показано, що каліксарен- та тіакаліксаренметиленбісфосфонові кислоти є ефективними інгібіторами полімеризації фібрину та можуть бути використані як базові сполуки для розробки нового класу антитромботичних засобів.

Показано, що каліксаренметиленбісфосфонова кислота та каліксарендігдроксиметилфосфонова кислота є потужними та селективними інгібіторами Na^+ , K^+ -АТФ-азної помпи, які в 600 та 200 разів ефективніші за природний інгібітор, кардіоглікозид Убаїн.

Встановлено, що каліксарен- α -кетосфосфонові, каліксаренметиленбісфосфонові та каліксаренгідроксиметилфосфонові кислоти є ефективними інгібіторами протеїнтирозинфосфатаз та глутатіон *S*-трансфераз.

Знайдено, що амфіфільні каліксаренгідроксиметиленбісфосфонові кислоти можуть слугувати елементами систем таргетної доставки лікарських препаратів пептидної природи.

Показано, що тетрагідрокситіакаліксаренметилфосфонова кислота СІР-201 ефективно зв'язується з протеїновою поверхнею цинкових пальців нуклеокапсиду ВІЛ-1, чим інгібує процес реплікації вірусу. На клітинах HeLa досліджено антивірусну активність та цитотоксичність каліксарену СІР-201. Потужний інгібувальний ефект та низька цитотоксичність обумовлюють перспективність каліксаренів цього типу для дизайну противірусних препаратів.

7. Дискусійні питання та зауваження щодо вмісту дисертації

До змісту дисертаційної роботи Черенка С.О. є певні зауваження та побажання, а саме:

1. Якщо утворення моноформілкаліксарен-*трис*-метилбісфосфонату **4.13** (с.150) пов'язане зі стеричними утрудненнями нуклеофільної атаки аніона діалкілфосфіту, тоді логічним здається спочатку утворення не *трис*-метилбісфосфонату, а *ди*-метилбісфосфонату, а потім вже *трис*-метилбісфосфонату.

2. Бажано надати більш детальне обґрунтування, чому саме 3-(метилтіо)пропоксигрупа (с.210) була введена на нижній вінець тетрагідроксикаліксаренметилфосфонової кислоти та метилен-*біс*-фосфонової кислот. Лише вона здатна до адгезії до золотої поверхні сенсорних приладів?

3. Незрозуміло, чому автор обмежився введенням лише 3-(метил-тіо)пропоксигрупи на нижній вінець каліксаренів, а чи були спроби ввести інші тіогрупи, що могло б покращити селективність хемосенсора і до полярних негативно заряджених амінокислот?

4. Не варто у Переліку скорочень (с.31) наводити загальноновживані скорочення (Et, Me, Ph, ДМСО, ДМФА, ТГФ, УФ, ЯМР та ін.).

Такі зауваження та побажання жодним чином не впливають на високу позитивну оцінку дисертаційної роботи С.О. Черенка і не знижують її наукової цінності. Вони носять дискусійний характер і в цілому несуттєво впливають на високий науковий рівень роботи.

8. Заключна оцінка дисертаційної роботи

На основі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Черенка Сергія Олексійовича є завершеним науковим дослідженням, яке вирішує важливу наукову проблему встановлення закономірностей між будовою каліксаренів, які містять різноманітні залишки фосфонових кислот на верхньому вінці макроциклу, та практично корисними властивостями таких сполук. У дисертації наведені результати дослідження каліксаренфосфонових кислот як інгібіторів терапевтично важливих ензимів, фібрину, модуляторів Na^+ , K^+ -АТФ-азної помпи, елементів систем доставки ліків. Показано високу антивірусну активність проти ВІЛ-1. Дисертація містить чітко сформульовану наукову новизну, має практичне і теоретичне значення, окреслює новий науковий напрямок у галузі органічної хімії.

За своїм обсягом, актуальністю, рівнем наукової новизни, практичної цінності, кількістю та якістю публікацій, отриманих результатів та глибиною отриманих висновків дисертаційна робота Черенка Сергія "Каліксаренфосфонові кислоти. Синтез, стереохімія та властивості" повністю відповідає п. 7, 8 та 9 "Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 року № 1197, а також вимогам Міністерства освіти і науки України до докторських дисертацій, а її автор, **Черенок Сергій Олексійович**, заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент,
заступник директора

Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії
ім. В.П. Кухаря НАН України,

д. х. н., професор



Володимир БРОВАРЕЦЬ

