

РЕЦЕНЗІЯ

**кандидата фармацевтичних наук, доцента кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії ДНП «Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького»**

Зеліско Наталії Іванівни

**на дисертаційну роботу Гойдика Михайла Володимировича
«Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-
d]тіазолів та їх 3-заміщених похідних»,**

**яка представлена у спеціалізовану вчену раду ДФ35.600.146
у ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького»**

МОЗ України,

на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

1. Актуальність обраної теми

Пошук нових потенційних кандидатів у лікарські засоби є складним багатоступеневим процесом, який охоплює фундаментальні наукові дослідження, синтетичну та прикладну хімію, біотехнологічні підходи, доклінічні дослідження й клінічні випробування. Особливе значення у цьому процесі належить створенню нових гетероциклічних сполук, що характеризуються структурною різноманітністю та широким спектром біологічної активності. Раціональний дизайн і синтез таких молекул дають змогу цілеспрямовано модифікувати їхню структуру з метою підвищення фармакологічної ефективності та зниження токсичності. У цьому контексті дослідження конденсованих гетероциклічних систем є перспективним напрямом сучасної медичної хімії.

Реалізація комплексу синтетичних перетворень з метою одержання потенційних лікоподібних молекул, застосування сучасних фізико-хімічних

методів аналізу для встановлення їхньої структури, а також використання високоефективного біологічного скринінгу для вивчення фармакологічної активності становлять один із сучасних підходів до пошуку біологічно активних сполук, який повною мірою реалізовано в дисертаційній роботі Гойдика М. В.

Предметом дослідження автора стали конденсовані тіопірано[2,3-*d*]тіазоли та їх 3-заміщені похідні, одержані високоефективним методом сучасної органічної хімії – реакцією Кньювенагеля-гетеро-Дільса-Альдера, що дозволяє об'єднати хроменовий, тіопірановий та тіазольний фрагменти в межах однієї молекули. Зазначені гетероциклічні структури відомі широким спектром біологічної активності, зокрема протимікробною, антибактеріальною, протигрибковою, протипухлинною, протизапальною та протисудомною. Поєднання цих гетероциклів в одній молекулі є обґрунтованим з огляду на можливе потенціювання вищезазначених біологічних ефектів. Водночас хімічна варіабельність конденсованих тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних є вагомим аргументом на користь реалізації синтетичних перетворень досліджуваних автором сполук.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково дослідних робіт кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (державна реєстрація 0121U107504) та виконана в рамках проекту ДБ/ПРОТЕП “Пошук нових потенційних антиконвульсантних агентів для терапії посттравматичної епілепсії серед військовослужбовців та цивільного населення” (державна реєстрація № 0125U001794).

2. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертаційна робота Гойдика Михайла Володимировича характеризується високим рівнем наукової новизни досліджень, оскільки запропоновано новий синтетичний метод одержання похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу; виявлено сполуки з вираженою протисудомною активністю, що

потенційно перевищує ефективність референтного препарату; доведено низьку токсичність та перспективність для подальших доклінічних досліджень; встановлено нові можливості застосування синтезованих сполук як протипухлинних агентів.

У дисертаційній роботі автором здійснено синтез та комплексне дослідження нових похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу, що поєднують у своїй структурі різні фармакофорні фрагменти. Наукова новизна роботи полягає у декількох аспектах. По-перше, у розробці нового синтетичного підходу. Запропоновано каскадну реакцію Кньюенагеля–гетеро-Дільса–Альдера з подальшим N3-алкілюванням, що дозволило отримати серію нових похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу. Такий метод забезпечує формування структур із потенційно новими фармакологічними властивостями. По-друге, у виявленні сполук з високою протисудомною активністю. Ідентифіковано сполуки-лідери (2.14, 2.18b, 2.21), які проявили значну протисудомну дію. Особливо перспективною є сполука 2.14, активність якої у ряді моделей була співставною або перевищувала показники препарату порівняння — натрію вальпроату.

Автором здійснена комплексна фармакологічна оцінка: проведено випробування на шести моделях судомного синдрому, де сполука 2.14 продемонструвала значну ефективність у чотирьох моделях. Дослідження цитотоксичності показало низький рівень токсичності сполук, що підтверджує їхню безпеку для подальших доклінічних досліджень. При реалізації молекулярного докінгу та при дослідженні механізму дії встановлено високу спорідненість сполук 2.14 та 2.18b до рецепторів GABA_A, з докінг-балами, що перевищують показники відомих препаратів (діазепаму та флумазенілу). Показано, що сполука 2.14 імітує механізм дії діазепаму, зв'язуючись з тими самими амінокислотними залишками рецептора. При дослідженні протипухлинної активності вперше продемонстровано, що окремі похідні (зокрема сполука 3.8) мають виражену цитотоксичну дію проти клітин різних типів злоякісних новоутворень (яєчників, нирок, молочної залози, лейкемії).

Це відкриває перспективи для розширення спектра фармакологічного застосування синтезованих сполук.

Отримані Гойдиком Михайлом Володимировичем результати не викликають сумнівів у науковій новизні, розширюють сучасні уявлення про фармакологічний потенціал тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та можуть стати основою для створення нових лікарських засобів з протисудомною та протипухлинною дією.

3. Практичне значення отриманих результатів

Дисертантом здійснений синтез та функціоналізація тіопірано[2,3-*d*]тіазолів і їх 3-заміщених похідних, що має важливе практичне значення для фармацевтичної хімії та медичної біотехнології.

Ідентифіковані молекули з високою протисудомною активністю можуть стати основою для створення нових лікарських засобів, здатних доповнити або замінити існуючі препарати (зокрема натрій вальпроат), що має значення для лікування епілепсії та інших судомних синдромів.

Виявлені сполуки з вираженою протипухлинною дією відкривають перспективи для розробки нових протиракових препаратів, особливо для лікування злоякісних новоутворень яєчників, нирок, молочної залози та лейкемії. Це може сприяти розширенню арсеналу сучасних хіміотерапевтичних засобів. Низька цитотоксичність синтезованих сполук щодо нормальних клітин людини підтверджує їхню придатність для подальших доклінічних випробувань. Це створює реальні передумови для переходу від фундаментальних досліджень до прикладних розробок у фармацевтичній практиці.

Запропонований синтетичний підхід може бути використаний для одержання інших класів біологічно активних сполук, що розширює можливості сучасної медичної хімії.

Отримані автором результати мають значне практичне значення, оскільки створюють науково обґрунтовану базу для розробки нових

протисудомних та протипухлинних лікарських засобів, а також пропонують ефективні синтетичні стратегії для пошуку перспективних фармакологічних кандидатів.

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

Виконане дисертантом дослідження є прикладом ретельно спланованого, систематизованого та структурного наукового дослідження. Достовірність одержаних автором синтетичних досліджень не викликає жодних сумнівів, адже вони підтверджені сучасними методами спектральних досліджень на основі ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу.

Дослідження протисудомної та протипухлинної активностей виконано відповідно сучасним вимогам та підходам до фармакологічного скринінгу та нормам біоетики. Висновки після розділів та загальні висновки викладені коректно та є теоретично та експериментально обґрунтованими. Вважаю, що заплановане завдання є реалізованим на належному рівні.

5. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

Автором забезпечено належну апробацію результатів на різних рівнях — від кафедральних засідань до міжнародних конференцій, а також здійснено достатню публікаційну активність у виданнях, що індексуються у провідних наукометричних базах. Це підтверджує високий рівень наукової комунікації та відповідність роботи сучасним стандартам.

За результатами дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з них 5 статей у журналах, які індексуються в наукометричних базах даних Scopus і Web of Science (2 статті у міжнародних фахових виданнях *Archiv der Pharmazie*, *Scientia Pharmaceutica*, 3 статті у вітчизняних фахових виданнях) та 5 тез доповідей, включених до збірників матеріалів конференцій.

Матеріал, що викладений в наукових публікаціях відповідає виконаній дисертаційній роботі та повністю відображає її зміст.

6. Оцінка структури дисертаційної роботи

Дисертація викладена українською мовою на 190 сторінках друкованого тексту, з яких 112 основного тексту. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, висновків, списку використаної літератури. Робота ілюстрована 30 таблицями та 94 рисунками. Список використаних джерел містить 180 найменувань.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячений аналізу реакцій доміно в органічному синтезі та їх застосуванню у медичній хімії. Виклад матеріалу є повним, логічним та структурованим. Автор послідовно розглядає ключові аспекти теми, що забезпечує цілісне сприйняття розділу. Сильними сторонами викладу є системність, глибина аналізу, актуальність та практична спрямованість. Розділ побудований за чіткою логікою: від загальної характеристики реакцій доміно до конкретних прикладів їх використання у синтезі конденсованих структур. Автором детально розглянуто реакцію Кньовенагеля–гетеро-Дільса–Альдера, наведено приклади її застосування для синтезу індолових, тіопіранових, хроменових та інших фрагментів. Також автор підкреслює значення реакцій доміно як сучасного інструменту для створення біологічно активних молекул, що відповідає сучасним тенденціям у медичній хімії. Окремий підрозділ присвячено потенціалу тіопірано[2,3-*d*]тіазолів у дизайні малих молекул, що безпосередньо пов'язує теоретичний матеріал із завданнями дисертаційного дослідження.

Перший розділ викладено повно, аргументовано та відповідає вимогам до дисертаційних досліджень. Автор продемонстрував глибоке знання сучасних методів органічного синтезу та їх значення для медичної хімії. Матеріал розділу створює міцну теоретичну основу для подальших експериментальних досліджень, що викладені у наступних розділах роботи.

Другий розділ дисертаційної роботи є центральним експериментальним блоком, у якому автор послідовно виклав результати синтезу, хімічних перетворень та біологічної оцінки нових похідних хромено-тіопірано-тіазолів. Детально описано методи одержання базових каркасів та їх похідних, наведено приклади функціоналізації та підтвердження структури сучасними спектроскопічними методами (^1H , ^{13}C ЯМР, хромато-мас-спектрометрія). Це забезпечує високу достовірність отриманих результатів. Також проведено системний скринінг протисудомної дії, що дозволило класифікувати сполуки за рівнем активності (слабкі, проконвульсивні, помірні, виражені). Такий підхід є методологічно правильним і дозволяє виділити сполуки-лідери. Для сполуки 2.14 проведено розширене тестування на шести моделях судом, що забезпечує комплексну оцінку її фармакологічного потенціалу. Використання комп'ютерних методів моделювання дозволило підтвердити спорідненість активних сполук до рецепторів GABA_A та пояснити механізм їх дії. Проведено *in vitro* оцінку безпеки, що є важливим етапом для подальших доклінічних досліджень. Автором узагальнено результати, чітко виділено сполуки-лідери (2.14, 2.18b, 2.21), що мають найвищу протисудомну активність та низьку токсичність.

Другий розділ викладено повно, аргументовано та відповідає вимогам до експериментальної частини дисертаційних досліджень. Автор продемонстрував високий рівень володіння сучасними методами органічного синтезу, біологічного скринінгу та комп'ютерного моделювання. Отримані результати мають значну наукову новизну та практичну цінність, а також підтверджують перспективність тіопірано[2,3-*d*]тіазолів як основи для створення нових протисудомних препаратів.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений синтезу нових похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу та дослідженню їх протипухлинної активності. Виклад матеріалу є послідовним, аргументованим та відповідає сучасним вимогам до експериментальних досліджень у галузі медичної хімії. автор детально описав методи одержання 3-заміщених похідних,

використовуючи реакції Кньюенагеля з подальшою гетероциклізацією за механізмом *гетеро-Дільса-Альдера*. Це демонструє володіння сучасними підходами до створення конденсованих структур. Дисертантом здійснена функціоналізація сполук – введення піперидинового фрагмента та синтез водорозчинної солі (3.5), що є важливим кроком для покращення фармакокінетичних властивостей та має практичне значення для майбутнього застосування. Також проведено скринінг протипухлинної активності, встановлено кореляції «структура–активність», що підтверджує значний вплив навіть незначних структурних модифікацій на цитотоксичний профіль.

Автором ідентифіковано найбільш перспективні молекули (3.5 та 3.8), які проявили виражену активність проти різних клітинних ліній пухлин. Особливо цінним є поглиблене тестування сполуки 3.8 у мікромольному діапазоні, що підтвердило її потенціал як протипухлинного агента. Дисертант акцентував на фармакологічній значущості водорозчинності та біодоступності, що демонструє прикладний характер дослідження.

Третій розділ викладено повно, системно та відповідає вимогам до дисертаційних досліджень. Автор продемонстрував високий рівень експериментальної роботи, поєднавши синтетичні методи з біологічним скринінгом. Отримані результати мають значну наукову новизну та практичну цінність, оскільки відкривають перспективи для створення нових протипухлинних лікарських засобів на основі тіопірано[2,3-*d*]тіазолів.

У **четвертому розділі** дисертаційної роботи представлено систематичне дослідження синтезу 3-заміщених похідних тіопірано-тіазолу та ізотіохромено-тіазолу. Автором продемонстровано, що базові тіопірано-тіазоли (2.3a–c) є зручними та хімічно стабільними каркасами для подальших структурних модифікацій шляхом алкілювання α -хлороацильними похідними піразолів. Підібрані реакційні умови (ДМФА, K_2CO_3 , кімнатна температура) забезпечують ефективне перебігання процесів та одержання цільових продуктів із задовільними фізико-хімічними характеристиками.

Дисертантом синтезовано серію нових сполук, у яких варіювання ароматичних замісників і довжини карбонового ланцюга в положенні 3 тіазолідинового циклу зумовлює структурну різноманітність та потенційно розширює можливості взаємодії з біологічними мішенями. Показано універсальність доміно-реакції Кньюенагеля–гетеро-Дільса–Альдера для побудови ізотіохромено[3,4-*d*]тіазольного каркасу, а також можливість подальшої функціоналізації одержаних продуктів.

Важливим здобутком є підтвердження структури синтезованих сполук методом рентгеноструктурного аналізу. Детально проаналізовано конформаційні особливості циклічних фрагментів, встановлено тип їх зчленування та просторову організацію молекули, що свідчить про глибокий рівень структурної інтерпретації результатів. Загалом розділ вирізняється логічною побудовою, методичною послідовністю та високим рівнем експериментального підтвердження отриманих результатів. Отримані дані розширюють синтетичні можливості функціоналізації тіопірано-тіазольних систем та становлять науковий і практичний інтерес для подальшого розвитку медичної хімії.

Первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі була проведена за допомогою відповідного програмного забезпечення та засвідчила оригінальність тексту. Ознак порушення принципів академічної доброчесності, виявлення академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації не було виявлено. Текст наданих матеріалів дисертації Гойдика М. В. є оригінальним.

7. Недоліки дисертаційної роботи щодо змісту та оформлення

Загальне враження від дисертаційної роботи є виключно позитивним, проте слід виокремити декілька наступних зауважень.

У тексті дисертаційної роботи виявлено низку орфографічних, пунктуаційних та термінологічних помилок, а також стилістичних і технічних недоліків. Зокрема, наявні неправильні написання окремих слів

(«фрагменту» замість «фрагмент» на с. 4, «пропана-мідю» замість «пропанамідю» на с. 5, «Одержаний похідне» замість «одержане похідне» на с. 63 тощо), порушення правил написання разом/окремо («не значний», «не великими», «не розчинні»), відсутність або надлишкове використання розділових знаків, а також помилки у вживанні термінів («клінічними судомами» замість «клонічними» на с. 4).

Спостерігається непослідовність у використанні курсиву та лапок при позначенні латинських виразів (*in vitro*, *in vivo*, *in silico*), скорочень (Rel), назв («зеленої хімії», «сполуки-хіти»), а також у написанні структурних позначень («тіопірано[2,3-*d*]тіазолів»). Виявлено стилістичні недоліки, зокрема не виправдане використання англіцизмів («інтра-молекулярна реакція»), непослідовність у позначеннях спектральних даних (σ замість δ , LC-MS vs LCMS), відсутність індексів у хімічних формулах, а також різні мовні форми назв препаратів (Diazepam vs діазепам).

У схемах реакцій та таблицях доцільно уніфікувати мову подання умов та позначень, використовуючи українську термінологію. Крім того, простежується непослідовність у використанні дефіса та тире, а також технічні недоліки форматування (подвійні й потрійні пробіли).

Зазначені зауваження не є принциповими, та ніяким чином не впливають на позитивний характер виконаної роботи.

Оскільки дисертант у межах своїх досліджень здійснив молекулярний докінг, вважаю, що доцільно було б доповнити перший розділ коротким оглядом сучасних комп'ютерних методів моделювання (зокрема молекулярного докінгу та QSAR-аналізу), які широко застосовуються для прогнозування біологічної активності сполук, синтезованих шляхом реакцій доміно.

Слід зазначити, що дисертаційна робота містить значну кількість таблиць та схем. Водночас було б корисно доповнити другий розділ узагальнюючою схемою типу «структура–активність», яка наочно демонструвала б залежність біологічної активності від характеру замісників.

Доцільно було б доповнити третій розділ обговоренням механізмів дії активних сполук, зокрема можливих молекулярних мішеней, що пояснюють їх цитотоксичність. Для кращої візуалізації результатів варто додати графіки залежності типу «концентрація–ефект» для сполук 3.5 та 3.8

У цілому наведені побажання щодо доповнень не мають принципового характеру та жодним чином не зменшують наукової і практичної цінності отриманих дисертантом результатів.

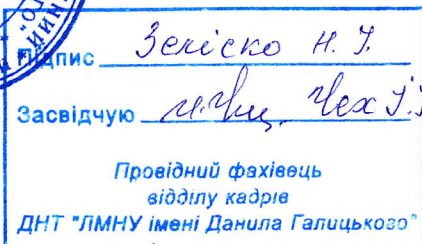
8. Висновок

На підставі вищевикладеного вважаю що дисертаційна робота Гойдика Михайла Володимировича на тему: «Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних», є завершеною науковою працею і за актуальністю теми, об'ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, повнотою викладення результатів в публікаціях, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам «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 її автор, Гойдик Михайло Володимирович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний рецензент

кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії

ДНП «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»



Зеліско Н.І. Зеліско Н.І.