

Рішення
спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.146
ДНП «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького» МОЗ України
про присудження ступеня доктора філософії

Спеціалізована вчена рада ДФ 35.600.146 ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, м. Львів, прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» **Гойдику Михайлу Володимировичу** на підставі прилюдного захисту дисертації «СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ХРОМЕНО[4',3':4,5]ТІОПРАНО[2,3-d]ТІАЗОЛІВ ТА ЇХ 3-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» 19 березня 2026 року.

Гойдик Михайло Володимирович, 1998 року народження, громадянин України, освіта вища: у 2021 році завершив навчання на фармацевтичному факультеті ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». З 2021 по 2022 рр. проходив інтернатуру за спеціальністю «Провізор загального профілю». У 2022 році вступив до аспірантури у ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» на очну денну форму навчання за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». Основну частину та набір матеріалу для дисертаційної роботи здійснював на базі ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» – на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії.

Дисертацію виконано у ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України.

Наукові керівники:

-доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», професор **Лесик Роман Богданович**.

-професор кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», д. хімічних наук, доцент **Половкович Святослав Володимирович**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 робіт: 5 статей, із них 3 – у фахових наукових виданнях України, 2 – у міжнародних фахових виданнях, індексованих у наукометричній базі Scopus та Web of Science, 5 тез доповідей представлено у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій:

1. M Hoidyk, A Karkhut, S Polovkovych, R Lesyk. (2025). Synthesis, structural characterization and antitumor activity of new chromeno [4', 3': 4, 5] thiopyrano [2, 3-d] thiazole derivatives. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 37-49. doi.org/10.15587/2519-4852.2025.341796
2. M. Stasevych, M. Hoidyk, O. Roman, R. Konechna, A. Karkhut, A. Lozynskyi, S. Polovkovych, R. Lesyk. (2025). Structural-fragment analysis of active pharmaceutical ingredients of antiepileptic drugs in group N03A of the Ukrainian pharmaceutical market and their pharmacophoric features. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 20-34. doi.org/10.15587/2519-4852.2025.337842
3. E.Davydov, M. Hoidyk, S. Shtrygol', A. Karkhut, S. Polovkovych, O. Klyuchivska, O. Karpenko, R. Lesyk, S. Holota. (2024) Evaluation of thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives as potential anticonvulsant agents. *Archiv der Pharmazie* 357 (10), e2400357. doi.org/10.1002/ardp.202400357
4. Hoidyk, M., Karkhut, A., Polovkovych, S., & Lesyk, R. (2025). KNOEVENAGEL–HETERO-DIELS–ALDER TANDEM AND DOMINO REACTIONS AS A PLATFORM FOR DESIGNING BIOLOGICALLY RELEVANT MOLECULES IN ORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY: A REVIEW. *Issues of Chemistry & Chemical Technology/Voprosy Khimii & Khimicheskoi Tekhnologii*, (6). doi.10.32434/0321-4095-2025-163-6-15-38
5. Mishchenko, M., Shtrygol', S., Lozynskyi, A., Hoidyk, M., Khylyuk, D., Gorbach, T., & Lesyk, R. (2022). Evaluation of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone (Les-6222) as Potential Anticonvulsant Agent. *Scientia Pharmaceutica*, 90(3), 56. doi.org/10.3390/scipharm90030056

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради:

голова спеціалізованої вченої ради **ДФ 35.600.146** ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, МОЗ України - **Кришишин Анна Петрівна**, без зауважень.

Рецензент – кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, МОЗ України - **Субтельна Іванна Юрївна**. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконана на високому науковому рівні та викладена з використанням сучасної української термінології. У процесі рецензування зауваження щодо змісту роботи та її оформлення не виникли.

Проте є незначні зауваження:

1. На ст. 56 у схемі 2.1 для речовини 2.3j вказано положення для бутилокси замісника 4, а в назві речовини у підписі до рис. 2.1 подано положення цього замісника як 8, що відповідає поданій на зображенні формулі. Також, ймовірно, на схемі 2.1 помилково вказане неправильне положення для замісників у речовинах 2.2 та 2.3d.
2. На ст. 66 в описі спектру речовини 2.14 помилково продубльовано спектр речовини 2.8.

3. На ст. 67, схема 2.6 не зрозуміло, які замісники у сполуці 2.18e.
4. На ст. 70 в описі спектру сполуки 2.21 написано 11.64 (s, 1H, COOH), 12.51 (s, 1H, NH). Судячи із зображення спектра наведеного на ст. 71, мало бути навпаки - широкий низький синглет при 12.51 відповідає карбоксильній групі, а вузький синглет при 11,67 це NH-група.
5. При описі докіngu речовин 2.14, 2.18b та 2.21 не вказано чи враховувалось існування оптичних ізомерів, який саме ізомер наведений на рис. 2.11.

Рецензент – кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, МОЗ України - **Зеліско Наталія Іванівна**. 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-міду» замість «пропанаміду» 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 невиправдане 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 докіngu 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.

Опонент – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків - **Северіна Ганна Іванівна**. Робота справляє враження цілісного, виваженого і науково вагомого дослідження, результати якого мають, як фундаментальне, так і прикладне значення та можуть бути використані як підґрунтя для подальших доклінічних розробок. Поряд з позитивними характеристиками дисертації варто зазначити деякі зауваження:

1. стр. 68. на рис. 2.5 спектр позначено як LC-MS, однак зображені лише мас-спектри без хроматографічного профілю та інтеграційних даних.
2. стр. 72-73 у розділі 2, присвяченому моделі scPTZ, спостерігається неузгодженість щодо статі експериментальних тварин (вказано «самці», однак далі зазначено про приблизно однакову кількість самців і самок). З огляду на можливий вплив статі на судомний поріг та фармакологічну відповідь, доцільним було б чіткіше окреслити дизайн експерименту.
3. стр. 120 синтез водорозчинної метансульфонатної солі 3.5 обґрунтовується як «підвищена розчинність у воді полегшує їх застосування у біологічних дослідженнях, а також може позитивно впливати на біодоступність» хоча подальші фармакологічні дослідження не проводилися ні для сольової форми 3.5, ні для основи 3.4;
4. стр. 137 різноманітність хімічної функціоналізації похідних у 4 розділі не підкріплена фармакологічним скринінгом, що обмежило можливість визначення доцільності введення тих чи інших фрагментів та встановлення закономірностей «структура-активність».
5. результатами молекулярного докінгу:
 - конформаційне розміщення та аналіз взаємодій з амінокислотними залишками наведено лише для сполуки 2.14, для двох інших «хітів» лише афінність;
 - використані у роботі розміри grid box $60 \times 60 \times 60 \text{ \AA}$ більше відповідає підходу частково «blind docking», що може знижувати специфічність позиціонування лігандів;
 - не наведені координати центрів ґраткового поля (grid box) для усіх біомішеней, що унеможливує відтворення дослідження;
6. Зустрічаються друкарські помилки та неточності, наприклад у змісті пропуск нумерації (2.7), дублювання назв підрозділів «Молекулярний докінг», у переліку скорочень дублюється EDDA та некоректно розшифровано scPTZ.

Опонент - кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (ЗДМФУ), м. Запоріжжя - **Шабельник Костянтин Петрович**. Загальне враженн від дисертаційної роботи є виключно позитивним, адже вона є прикладом сучасного вдало спланованого та реалізованого дослідження. В той самий час, при ознайомленні з роботою виникли наступні зауваження, рекомендації та питання:

1. В роботі наявні небагаточисленні типографічні некоректні фрази (наприклад «типзол» на стор. 58 та 59, «найвижчу» на стор. 131, «ап- робоаний» на стор. 145; «method» схема 2.2; на стор. 44 продубльовано абзац зі стор. 43).

2. В переліку скорочень аббревіатура, що відповідає диметилформаміду позначена як ДМФА, в той самий час в тексті дисертації для даної сполуки Використовується позначення ДМФ та DMF.
3. В деяких схемах (heat, yield, reflux) умови реакції приведено англійською мовою замість української, що можна вважати незначним недоліком у оформленні.
4. На схемі 2.1 (стор. 56) для сполук 2.2 природа замісника R в бензеновому фрагменті вказана як 8,10-di-Br та 10-Br, що не є коректним.
5. На стор. 122 при обговоренні особливостей протікання реакції помилково вказано номер окисненого продукту 3.8 замість проміжної сполуки 3.7.
6. В табл. 2.4 (стор. 66) при описі ¹H ЯМР спектру сполуки 2.14 наведено два триплети метиленових фрагментів при 2.88 м.ч. та 3.92 м.ч. без уточнення відповідності.
7. На стор. 33 автор описує реакцію між алкеновмісними хромен-3- карбальдегідами 1.47 та циклічними 1,3-дикетонами 1.48, в той самий час на схемі 9 під шифром 1.48 приведена лише одна речовина (циклогександіон-1,3).
8. В таблиці 2.6 сполуки розташовані не за порядком що ускладнює сприйняття інформації.
9. На сторінці 118 автор стверджує, що для алкілування сполуки 2.3b 1-(2-хлоретил)піперидин гідрохлоридом був використаний двократний надлишок гідроксиду калію для нейтралізації зв'язаної хлоридної кислоти, в той самий час в описі методики синтезу (стор. 134) автор зазначає, що було використано 2.9 ммоль калію гідроксиду та 2.9 ммоль гідрохлорид 1-(2-хлоретил) піперидину. Таким чином весь гідроксид калію буде витрачено на нейтралізацію зв'язаної кислоти. Чим обумовлена необхідність додавання по- двійної кількості алкілюючого агенту?

Результати відкритого голосування:

"За" 5 (п'ять) членів ради,
 "Проти" жодних членів ради,

На підставі результатів голосування спеціалізована вчена рада ДФ 35.600.146 присуджує Гойдику Михайлу Володимировичу ступінь доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 226 фармація, промислова фармація

Голова спеціалізованої
 вченої ради
 ДФ 35.600.146



(підпис)

Крицишин А. П.

Відповідальна за діяльність
 разових спеціалізованих
 вчених рад



(підпис)

Драпак І. В