

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**



Ректор ДНП «Львівський національний  
медичний університет  
ім. Данила Галицького»  
проф. Чемерис О.М.

2026 року

**ВИСНОВОК  
ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА  
ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

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

**за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація  
(галузь знань 22 Охорона здоров'я)**

**Актуальність теми.**

Поєднання структурних елементів, характерних для різних біологічно активних сполук, є одним із сучасних підходів до створення та оптимізації лікарських засобів. Такий раціональний дизайн дозволяє отримувати нові молекули з підвищеною фармакологічною активністю та покращеними характеристиками взаємодії з конкретними біологічними мішенями порівняно з вихідними структурами. Окрім цього, використання зазначеної стратегії сприяє формуванню сполук із модифікованою вибірковістю дії, комплексними або мультитаргетними механізмами впливу та потенційно зниженою токсичністю, що є важливим аспектом сучасних фармакологічних досліджень.

До перспективних хімічних каркасів, придатних для втілення підходу структурного фармакофорного поєднання, належать похідні тіопірано[2,3-d]тіазолу, які характеризуються високим терапевтичним потенціалом. Модифікація структури цих сполук дозволяє одержати молекули з кількома фармакофорними центрами та здатна суттєво посилити біологічні властивості новоутворених сполук. Функціоналізовані похідні тіопірано[2,3-d]тіазолу демонструють широкий спектр фармакологічної активності, включно з антиоксидантною, протимікробною, антибактеріальною, протигрибковою, протипухлинною, протизапальною та протисудомною дією. Такий варіант структурної модифікації забезпечує основу для створення нових лікарських кандидатів із покращеними лікоподібними параметрами.

**Зв'язок теми дисертації з державними програмами, науковими напрямами університету та кафедри.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до планів спільних науково-дослідних робіт кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (державна реєстрація 021U107504).

**Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Синтезовано ряд тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних в структурі яких поєднуються різні фармакофорні фрагменти та ідентифіковано сполуки-лідери, які проявили найвищу протисудомну активність, а саме: *rel-N*-(4-[хлорофеніл]-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5])–тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанамід, 2-(2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5])тіопірано[2,3-*d*]тіазол-3(6*H*)-іл)-*N*-(2-(трифторметил)феніл)ацетамід, 2-(10-нітро-2,6-диоксо-3,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5])тіопірано[2,3-*d*]тіазол-5*a*(6*H*)-іл)оцтова кислота та 9-(Проп-2-ін-1-ілокси)-2*H*,6*H*-хромено[4',3':4,5])тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-он.

Встановлено, що показники за якими оцінювався протисудомний потенціал *rel-N*-(4-[хлорофеніл]-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5])–тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанаміду були на рівні показників препарату порівняння натрію вальпроату, в деяких випадках навіть перевищували їх.

Оскільки даний *rel-N*-(4-[хлорофеніл]-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5])–тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанамід показав хороші результати на пентилентетразоловій моделі судом, був проведений поглиблений скринінг протисудомної активності на 6 моделях судом. В результаті дослідження встановлено, що із 6 гострих моделей судомного синдрому *rel-N*-(4-[хлорофеніл]-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5])–тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанамід продемонстрував значну протисудомну дію на 4 моделях судом, а саме: у моделях хімічно індукованих судом - пікротоксинових, стрихнінових, кофеїнових, а також в електрично індукованій моделі максимального електрошоку (MES). Водночас сполука виявилася неефективною у двох моделях хімічно індукованих судом, спричинених тіосемікарбазидом і камфорою.

Проведено аналіз цитотоксичності деяких похідних по відношенню до лімфоцитів ізольованих з периферичної крові дорослих людей і ембріонів нирок людини та встановлено, що сполуки проявили низьку токсичність, що робить дані молекули перспективними для подальшого вивчення.

Завдяки методам молекулярного докінгу встановлено, що *rel-N*-(4-[хлорофеніл]-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5])–тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанамід та 2-(2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5])тіопірано[2,3-*d*]тіазол-3(6*H*)-іл)-*N*-(2-(трифторметил)феніл)ацетамід мають високу спорідненість до рецептора GABA<sub>A</sub>, з докінг-балами, вищими за показники діазепаму та флумазенілу. Накладання позицій діазепаму та сполуки *rel-N*-(4-[хлорофеніл]-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-

дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]-тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл] пропанаміду показало, що обидві молекули зв'язуються з одними й тими самими амінокислотними залишками отже сполука імітує дію діазепаму на рецептори GABA<sub>A</sub>.

В результаті проведення скринінгу ідентифіковано похідне 9-(Проп-2-ін-1-ілокси)-2*H*,6*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-он, потенційний як протираковий препарат, протипухлинна активність якого відповідає рівню потенційних протипухлинних агентів.

#### **Теоретичне значення отриманих результатів.**

Отримані результати є важливими для розширення фундаментальних уявлень про біологічний потенціал конденсованих гетероциклічних систем, що вміщують тіопірановий та тіазольний фрагменти, а також відкривають нові перспективи для створення високоселективних фармакологічних агентів із широким спектром біологічної активності.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Здійснено синтез та функціоналізацію тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних, досліджено їх фізико-хімічні параметри. На основі скринінгу біологічної активності ідентифіковано та досліджено нові високоефективні молекули з протипухлинною та протисудомною дією, які рекомендовано для подальших детальних досліджень.

#### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Обсяг наукового матеріалу, комплекс використаних методів дослідження, оцінка отриманих результатів і характер їх тлумачень достатні для обґрунтування наукових положень дисертації. Достовірність даних підтверджена, зауважень щодо упорядкування первинної документації немає. Рукопис дисертації отримав позитивну оцінку при перевірці на академічний плагіат.

#### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових публікацій, з них: 5 статей у журналах, проіндексованих у базах даних Scopus і Web of Science; 5 праць у тезах науково-практичних конференцій.

#### **Список опублікованих автором праць на тему дисертації.**

Наукові статті:

1. 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 (Концептуалізація: S.S. та R.L.; методологія та експериментальна робота: M.M., M.H., D.K. та T.G.; аналіз даних: S.S., A.L. та R.L.; написання, рецензування та редагування: M.M., S.S., A.L., D.K. та R.L.; керівництво проектом та нагляд: S.S. та R.L.)
2. Davydov E., Hoidyk M., Shtrygol S., Karkhut A., Polovkovych S., Klyuchivska O., Karpenko O., Lesyk R., Holota S., 2024. Evaluation of thiopyrano[2,3-*d*]thiazole derivatives as potential anticonvulsant agents.

- Archiv der Pharmazie 357 (10), e2400357, doi:10.1002/ardp.202400357. (Концептуалізація: S.S. та R.L.; методологія та експериментальна робота: M.H., D.K. та S.H.; аналіз даних: D.E., K.S. та R.L.; написання, рецензування та редагування: D.E., S.H., S.S., K.O., K.A., P. S. та R.L.; керівництво проектом та нагляд: S.S. та R.L.)
3. Stasevych M., Hoidyk M., Roman O., Konechna R., Karkhut A., Lozynskyi A., Polovkovych S., Lesyk R., 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: 10.15587/2519-4852.2025.337842 (опрацювання результатів дослідження, редагування та затвердження остаточного варіанту – S. M., H M., R. O., K. R., K. A., L. A.; редагування та затвердження остаточного варіанту – S. M., P. S., L. R.; створення концепції, опрацювання результатів дослідження, редагування та затвердження остаточного варіанту – P. S., L. R.;).
  4. Hoidyk M., Karkhut A., Polovkovych S., Lesyk R., 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: 10.15587/2519-4852.2025.341796 (дослідження, методологія, курація даних - H M. ; формальний аналіз, валідація, ресурси - K. A.; концептуалізація, підготовка оригінального рукопису, адміністрування проекту - P. S.; наукове керівництво, рецензування та редагування, концептуалізація - L. R.)
  5. 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. Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii, (6), doi: 15-38.10.32434/0321-4095-2025-163-6-15-38 (дослідження, методологія, кураторство даних - H. M.; формальний аналіз, валідація, ресурси - K. A.; концептуалізація, підготовка оригінального рукопису, адміністрування проекту - P. S.; наукове керівництво, рецензування та редагування, концептуалізація - P. S. та L. R.)

Тези доповідей:

1. 1. М. Гойдик, А. Лозинський, Н. Леб'як, А. Кархут, С. Половкович, Р. Лесик. Доміно Реакції Гетеро-Дільса-Альдера у синтезі поліконденсованих похідних тіазолотіопірану. XXI Наукова конференція «Львівські хімічні читання - 2023» м.Львів, Україна, 29–31 травня 2023, О59, с-188. (Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів, підготовка тез до друку).
2. М. Гойдик, А. Лозинський, А. Кархут, С. Половкович, Р. Лесик. Синтез та функціоналізація поліконденсованих похідних тіопірано[2,3-d]тіазолів. Міжнародна науково-практична конференція «КиївЛьвівфарма».

- Фармацевтичні технології і фармакологія в забезпеченні активного довголіття» 16-18 листопада 2023р. (с. 103-104). *(Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів, підготовка тез до друку).*
3. Гойдик М. В. Голота С.М<sup>1</sup>, Кархут А.І<sup>2</sup>, Половкович С.В<sup>2</sup>, Лесик Р.Б. Синтез та вивчення біологічної активності нових похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024. м. Ужгород, Україна. С-61. *(Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів, підготовка тез до друку).*
  4. Давидов Е.М., Штриголь С.Ю., Гойдик М.В., Лесик Р.Б. Антиконвульсанта ефективність нового похідного Тіопірано[2,3-*d*]Тіазолу на моделі електроіндукованих судом. I Міжнародна науково-практична online конференція «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології». 7 березня, 2024, м. Харків, Україна, (с. 519-521) *(Особистий внесок автора: узагальнення результатів, підготовка тез до друку).*
  5. Гойдик М. В. Голота С.М<sup>1</sup>, Кархут А.І<sup>2</sup>, Половкович С.В<sup>2</sup>, Лесик Р.Б. (2025). Доміно-реакція Кньювенегеля–гетеро-Дільса–Альдера у синтезі поліконденсованих похідних Тіазолотіопірану. УЗ9. XX Наукова Конференція “Львівські Хімічні Читання – 2025”. м. Львів, Україна. *(Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів, підготовка тез до друку).*

**Конкретний особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.**

Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

У ході виконання роботи автором було здійснено проведення експериментальної частини, узагальнення отриманих результатів та формулювання основних положень і висновків, що будуть представлені на захист. Співавторами наукових праць є наукові керівники та дослідники, з якими проводились спільні фізико-хімічні та біологічні дослідження.

**Апробація результатів дисертації.**

1. XXI Наукова конференція «Львівські хімічні читання - 2023», м.Львів, Україна, 29–31 травня 2023- публікація тез.
2. Міжнародна науково-практична конференція «КиївЛьвівфарма. Фармацевтичні технології і фармакологія в забезпеченні активного довголіття» 16-18 листопада 2023- публікація тез, стендова доповідь.
3. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024. м. Ужгород, Україна. публікація тез, стендова доповідь.
4. I Міжнародна науково-практична online конференція «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології». 7 березня, 2024, м. Харків, Україна, - публікація тез.

5. XX Наукова Конференція «Львівські Хімічні Читання – 2025». м. Львів, Україна. - публікація тез, усна доповідь.

**Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень.**

Дослідження проводились на основі рішень комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 10 від 21 листопада 2022 р., протокол № 1 від 26 січня 2026 р.)

**Оцінка структури дисертації, її мови та стилю викладення.**

Дисертаційна робота Гойдик М.В. за темою «Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних» викладена грамотною українською мовою на 190 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел. Обсяг основного тексту дисертації складає 112 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 30 таблицями та 94 рисунками. Список використаних джерел містить 180 найменувань. Структура роботи, яка за складом та послідовністю розділів логічна, і стиль викладення дисертації забезпечують легке сприйняття матеріалів досліджень, наукових положень, висновків і рекомендацій.

Дисертація за структурою, мовою та стилем викладення задовольняє вимоги наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12.01.2017 р.

**Зауваження до дисертації щодо її змісту та оформлення.**

Принципових зауважень до змісту, оформлення та стилю дисертаційної роботи немає.

**Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.**

Дисертація відповідає вимогам наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12.01.2017 р. (із змінами, внесеними згідно з наказом МОН № 759 від 31.05.2019 р.) та постанові КМ України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» № 44 від 12.01.2022 р. (із змінами, внесеними згідно із постановою КМ України № 341 від 21.03.2022 р.).

**Висновок:** дисертація Гойдика Михайла Володимировича «Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних» за актуальністю теми, її обсягом, методичним рівнем досліджень, науковою новизною результатів, теоретичною і практичною цінністю, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих результатів в опублікованих роботах задовольняє вимоги Постанови КМ 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 наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

**На науковому семінарі кафедри фармацевтичної органічної і біоорганічної хімії ухвалили:**

1. Дисертація Гойдика Михайла Володимировича «Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних» є завершеною науковою працею, у якій розв'язано конкретне наукове завдання: синтезу нових похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу та їх 3-заміщених похідних, вивченню їх фізико-хімічних параметрів та біологічних властивостей.

2. У 10 наукових публікаціях відображені основні результати дисертації, з них опубліковано 10 наукових публікацій, з них: 5 статей у журналах, проіндексованих у базах даних Scopus і Web of Science; 5 праць у тезах науково-практичних конференцій, затверджених Вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Дисертація відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. (із змінами внесеними згідно з наказом МОН № 759 від 31.05.2019 р.) «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та постанови КМУ № 44 від 12.01.2022 р. (із змінами внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України № 341 від 21.03.2022 р.) «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

4. З урахуванням наукової зрілості та професійних якостей робота Гойдика Михайла Володимировича «Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних» рекомендується для подання до розгляду та захисту у спеціалізованій вченій раді.

За затвердження висновку проголосували:

За – дев'ятнадцять.

Проти – немає.

Утримались – немає.

Рекомендується Вченій раді Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького утворити разову спеціалізовану вчену раду для розгляду та проведення разового захисту дисертації у складі:

**Голова спеціалізованої вченої ради:** професор кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор фармацевтичних наук, професор Крищин Анна Петрівна.

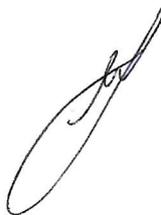
**Рецензент:** доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кандидат фармацевтичних наук, Субтельна Іванна Юріївна

**Рецензент:** доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кандидат фармацевтичних наук, Зеліско Наталія Іванівна.

**Опонент:** кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії - Шабельник Костянтин Петрович

**Опонент:** професор кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, доктор фармацевтичних наук, професор Северіна Ганна Іванівна.

**Головуючий на засіданні кафедри**  
фармацевтичної, органічної і  
біоорганічної хімії  
ДНП «Львівський національний  
медичний університет  
імені Данила Галицького»,  
професор



Лозинський А.В.