

УДК 615+547):[001:378](092)

РОМАН ЛЕСИЧ

**НАУКОВА ШКОЛА
ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАМН УКРАЇНИ,
ПРОФЕСОРА БОРИСА СЕМЕНОВИЧА ЗІМЕНКОВСЬКОГО
У СВІТЛІ СУЧАСНИХ ТЕНДЕНЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОГО
АКАДЕМІЧНОГО ПРОСТОРУ: ВЧОРА, СЬОГОДНІ, ЗАВТРА**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
м. Львів, Україна; dr_r_lesyk@org.lviv.net*

На кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом чл.-кор. НАМНУ Б.С. Зіменковського успішно розвивається наукова школа з хімії біологічно активних азолідинів, тіазанів та споріднених гетероциклічних систем як потенційних лікарських засобів. Засновником наукової школи з хімії тіазолідинів і 1,3-тіазанів був проф. М.М. Туркевич.

Враховуючи революційні зміни у процесах створення інноваційних лікарських засобів наукова стратегія досліджень, які виконуються під керівництвом проф. Б.С. Зіменковського, починаючи з 2000 року, зазнала певного переосмислення в контексті впровадження новітніх технологій спрямованого синтезу біологічно активних сполук. Так, на сучасному етапі ідеологія наукової школи базується на трьох фундаментальних векторах: органічний синтез, фармакологічні дослідження та раціональні підходи до проектування "лікоподібних" молекул (віртуальний скринінг, QSAR-аналіз, молекулярний докінг, методи математичного моделювання). Синтетичні дослідження 4-азолідинів та споріднених гетероциклічних систем дозволили одержати бібліотеку, яка нараховує понад 6000 сполук. На теперішній час проведено більше 2000 досліджень біологічної активності, які дозволили ідентифікувати 148 сполук з протипраковим ефектом, 40 сполук з суттєвою протитуберкульозною, 25 з протитрипаносомною та 30 з високою противірусною активностями. За останні 5 років учні школи чл.-кор. НАМНУ Зіменковського Б.С. опублікували понад 50 статей у виданнях з імпаکت-фактором, досягнувши сумарного показника імпакт-фактору 90,9. Рівень цитувань наукової школи свідчить про суттєвий рівень зацікавленості академічної спільноти результатами її досліджень. Станом на 2015 рік згідно науково-метричної бази даних SciVerseScopus статті Б.С. Зіменковського та його учнів процитовані понад 1200 разів, а індекс Гірша становить 18. Ключовим завданням наукової школи є створення і впровадження інноваційного лікарського засобу з оригінальним механізмом дії для поглиблених доклінічних та клінічних досліджень.

Ключові слова: наукові школи, хімія біологічно активних сполук, пошук лікарських засобів, гетеро цикли.

Roman LESYK

PROFESSOR BORYS ZIMENKOVSKY'S SCIENTIFIC SCHOOL IN THE LIGHT OF MODERN EUROPEAN SCIENTIFIC TRENDS: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine; dr_r_lesyk@org.lviv.net*

Scientific school investigating chemistry and pharmacological profile of azolidinones, thiazanes and related heterocycles had been developed and successfully led by prof. B. Zimenkovsky at the department of pharmaceutical, organic and bioorganic chemistry of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. This scientific project involving several generations of chemists, biologists, pharmacologists and drug technologists has more than 50 years traditions and its development has been always in the scope of European and global trends of pharmaceutical and medical science. The founder of scientific school of thiazolidone's and 1,3-thiazane's chemistry was prof. M.M. Turkevych.

Continuing the work of his teacher, prof. B. Zimenkovsky has not only saved the traditions but also had achieved significant progress and a new level in the field of directed synthesis of sulfur and nitrogen containing hetrocycles as potential drugs. Given the revolutionary changes in the process of novel drugs creation the scientific research strategy carried out under the supervision of prof. Zimenkovsky B.S., since 2000, has undergone some rethinking in the context of introduction of new approaches to the biologically active compounds directed synthesis. Thus, at the present stage the ideology of scientific school is based on three fundamental vectors: organic synthesis, pharmaceutical research and rational approaches to "drug-like" molecules design (virtual screening, QSAR-analysis, molecular docking, mathematical modeling techniques). Synthetic studies of 4-azolidinones and related heterocyclic systems allowed obtaining the library that includes more than 6000 compounds. To date there were carried out more than 2000 biological activity assays that allowed to identify 148 compounds with anticancer activity, 40 compounds showing significant anti-tuberculosis activity, 25 compounds showing antitrypanosomal activity and 30 compounds with high antiviral activity. During last 5 years the disciples of Zimenkovsky's scientific school have published more than 50 articles in a peer-reviewed journals with impact factors, having achieved total impact factor indicator of 90,9. The level of scientific school's citations demonstrates significant interest showed by the academic community in the results of its research. So, in 2015 according to science metric database SciVerse Scopus articles of prof. Zimenkovsky B.S. and his disciples were cited more than 1,200 times, and the Hirsh index is 18. The key task of scientific school is the creation and implementation of innovative medicine with an original mechanism of action for enhanced pre-clinical and clinical studies.

Key words: *scientific schools, chemistry of biologically active compounds, drug design, heterocycles.*

На кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом чл.-кор. НАМНУ, проф. Бориса Зіменковського успішно розвивається наукова школа з хімії біологічно активних азолідинів, тiazанів та споріднених гетероциклічних систем як потенційних лікарських засобів. Зазначений науковий проект, об'єднаний декількома поколіннями хіміків-синтетиків, біологів, фармакологів та фахівців

з технології лікарських ліків, має понад 50-річні традиції і його розвиток завжди відбувався у контексті європейських та світових трендів фармацевтичної та медичної науки (Zimkovskiy et al., 2007; Zimkovskiy et al., 2009).



Засновником наукової школи з хімії тiazолідинів і 1,3-тіазанів був проф. Микола Туркевич (Vladimirskaya et al., 1992; Zimkovskiy et al., 2012). Під його керівництвом на кафедрі виконано та захищено 75 кандидатських та 20 докторських дисертацій, серед них: Олена Владзімівська. Синтез похідних тіазану і тiazолідину (1965 р.); Микола Яворський. Качественное и количественное определение лекарственных препаратов с помощью органических реагентов (1965 р.); Любов Ладна-Роговська. Синтез тiazолидонов-4 на основе биологически активных аминов (1972 р.); Борис Зіменковський. Синтез и изучение гетероциклических соединений, содержащих в молекуле два 1,3-тиазановых цикла и обладающих физиологической активностью (1978 р.) та інші (Zimkovskiy et al., 2009; Zimkovskiy et al., 2006). У цей період сформовано фундаментальні основи стратегії досліджень, які дозволили не лише реалізувати оригінальні підходи до дизайну структури потенційних ліків, а й закласти базу конкурентоздатності школи в європейському та світовому наукових просторах. До вагомих успіхів в хімії сірко- та нітрогенвмісних гетероциклів кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії відносять розробку ефективних методів синтезу сполук нових класів, які стали базовими у наведеній проблематиці. Так, опрацьовано оригінальні способи синтезу 5-ариліденпохідних тіазандітйону-2,4 (О.В. Владзімівська, 1964), 4-тіоксо-2-тіазанону (М.М. Туркевич, І.М. Борняк, 1965, 1967), 4-похідних 2-тіо-



Коллектив кафедры фармацевтической химии. 1977 г.

1,3-тіазану (О.В. Владзімірська, М.М. Туркевич, 1966), похідних 4-іміно-1,3-тіазану (М.М. Туркевич, Б.С. Зіменковський, 1969), 4-оксо і 4-тіопохідних 1,3-тіазану (М.М. Туркевич, О.В. Владзімірська, Л.М. Венгринович, 1969), 5-ариліденпохідних 2-тіон-1,3-тіазанону-4 (О.Г. Демчук, О.В. Владзімірська, Л.М. Венгринович, М.М. Туркевич, 1970), макроциклічних гетеросполук з конденсованими тіазолідиновими і 1,3-тіазановими циклами (Б.С. Зіменковський, М.М. Туркевич,



Колектив кафедри органічної і біоорганічної хімії. 1982 р.

1979), 1,3-тіазан-2,4-дигіонів і їх 5-ариліденпохідних (Б.С. Зіменковський, М.М. Туркевич, 1971), 3-заміщених похідних 1,3-тіазандіону-2,4 (О.В. Владзімірська, С.М. Ярошук, 3-заміщених похідних тіазолідиндіону-2,4 (С.О. Юрженко, 1968, О.Г. Демчук, 1973), похідних тіазолідину і дифенілацетатної кислоти, біциклічних похідних тіазолідину (В.Я. Горішній, 1985, 1997), біциклічних неконденсованих похідних тіазолідину (І.І. Соронович, 1975; В.А. Здоренко, 1979; Б.М. Кириченко, 1975), похідних 3-амінороданіну (Л.І. Петлична, 1971), 5-ариліденпохідних-3-(5'-нітрофуриліден)-роданіну (М.М. Туркевич, Е.Д. Тарасявічюс, 1967), похідних тіазолідиндіону-2,4-гідразону-2 (О.Л. Гром, 1971), 4-тіазолідонів на основі біологічно активних амінів (Л.Я. Ладна, 1975), тетраазамакрозанів і їх похідних (Б.С. Зіменковський, М.М. Туркевич, І.Й. Хома, 1977), похідних 1,4-тіазану і оксатіолану (О.В. Владзімірська, О.Т. Новікевич, похідних тіазолідину і бензапепіну (М.М. Туркевич, Г.М. Семенців, 1983), 3,3'-дизаміщених 5-(2'-тіонтіазолідон-4'-іліден-5'')-2-тіонтіазолідонів-4 (В.Я. Горішній, О.В. Владзімірська, М.М. Туркевич 1985), 1,3-тіазанів, незаміщених в положенні 3 (С.М. Ярошук, М.М. Туркевич, О.В. Владзімірська, О.Г. Демчук, 1991), біциклічних 1,3-тіазанів (Б.С. Зіменковський, 1978; З.Я. Парашук, Б.С. Зіменковський, 1987; Г.В. Казьмірчук, Зіменковський Б.С.,

1991), тощо. Крім того, за цей період було впроваджено в медичну практику низку лікарських засобів, серед яких пентабісмол, трихлоретилен для наркозу, діаміфен та димексид (Vladzimirska et al., 1992; Zimenkovskiy et al., 2012).

Продовжуючи справу свого вчителя, чл.-кор. НАМНУ Б.С. Зіменковський не тільки зберіг традиції, а й досягнув суттєвого прогресу і якісно нового рівня в контексті спрямованого синтезу сірка- та нітрогенвмісних гетероциклів як



У синтетичній лабораторії кафедри органічної і біоорганічної хімії

потенційних лікарських засобів (Gzhegotsky et al., 2010; Zimenkovskiy et al., 2006). Під його керівництвом виконано 15 кандидатських і 5-докторських дисертацій, зокрема докторські: Ганіткевич М.Й. (1988), Комариця Й.Д. (1989), Маслова (Петрух) Л.І. (1990), Музиченко В.А. (1991), Лесик Р.Б. (2004). Ключовою стала експериментальна реалізація ідеї проф. Б.С. Зіменковського щодо поєднання традиційного органічного синтезу, високоефективного біологічного скринінгу та інноваційний методів проектування хімічної структури нових «лікоподібних» молекул, серед яких комп'ютерне моделювання і раціональні підходи до аналізу взаємозв'язку «структура – дія» (QSAR-аналіз, молекулярний докінг, віртуальний скринінг) (Lesyk et al., 2011; Zimenkovsky, 2015).

Починаючи з 1990-х років науковці школи проф. Б.С. Зіменковського опрацювали низку оригінальних підходів до синтезу гетероциклічних сполук складної структури, в тому числі α,ω -біс-(1,3-тіазан-2,4-діон-3-іл)алканів (М.М. Орлинський, Б.С. Зіменковський, 1987), 5-ізонітрозо-4-тіазолідонів і продуктів їх електрохімічного відновлення - похідних 5-аміно-4-тіазолідонів (В.П. Музиченко, 1992), тіазоло[4,5-*b*]піридинів (І.Г. Чабан, Й.Д. Комариця, 1991), макроциклічних похідних на основі біс-тіосемікарбазидів (М.М. Лозюк, Б.С. Зіменковський, 1993) та діамінів (Я.Б. Шпаргала,

В.П. Музиченко, 1997), 2-R-азино-4-тіазолідонів і їх полі – і макроциклічних похідних (П.В. Грабовий, Б.С. Зіменковський, 1993; Н.М. Дутка, В.П. Музиченко, 1994), 3,3'-дизамішених 5-(2'-тіонтіазолідон-4'-іліден-5')-2-тіонтіазолідонів-4 (В.Я. Горішній, О.В. Владзімівська, 1990-1993), α,ω -біс-(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів (О.В. Гаврилюк, М.М. Орлинський, Б.С. Зіменковський, 1987), гетероциклічних аналогів глюкозамінілмураміддипептиду з імунотропними властивостями (В.Я. Горішній, І. Чикайло, Р. Рудий, М. Бідюк, 1995-1996), N-замішених 4-окосо-2-тіок-



Засідання кафедри органічної і біоорганічної хімії. 1987 р.

сотіазолідин-3-іалканамідів, що виявляють антиексудативну та протипухлинну активність (В.Я. Горішній, І.Л. Демчук, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, 2007-2008), 5-похідних-3-аліл-2-гетериліміно-4-тіазолідонів та 2-гетериліден-4-тіазолідон-5-ацетатних кислот (С.М. Голота, О.В. Владзімівська, Р.Б. Лесик, 2006), тіопірано[2,3-d] тіазолів та поліконденсованих похідних (Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, Н.І. Зеліско, Д.В. Атаманюк, А.П. Крищишин, А.В. Лозинський, 2007-2015), тощо (Zimenkovsky, 2015).

Щодо формальних показників, то упродовж останніх 15 років на кафедрі захищено 18 кандидатських дисертацій (Шпаргала Я.Б. (Shpargala, 1999), Казьмірчук Л.В. (Kazmirchuk, 1997), Кленіна О.В. (Klenina, 2003), Роман О.М. (Roman, 2003), Голота С.М. (Holota, 2006), Штойко Н.Є. (Shtojko, 2005), Гаврилюк Д.Я. (Navylyuk, 2007), Атаманюк Д.В. (Atamanuyuk, 2008), Драпак І.В. (Drapak, 2008), Камінський Д.В. (Kaminskyy, 2009), Мосула Л.М. (Mosula, 2010), Крищишин А.П. (Kryshchyslyn, 2011), Субтельна І.Ю. (Subtelna, 2012), Демчук І.Л. (Demchuk, 2010), Зеліско Н.І. (Zelisko, 2012), Девіняк О.Т. (Devinyak, 2014), Хирков С.В. (Harkov,

2014), Лозинський А.В. (Lozynskyi, 2015) та одну докторську (Р. Лесик (Lesyk, 2004).

На сучасному етапі ідеологія наукової школи проф. Б.С. Зіменковського базується на трьох фундаментальних векторах: а) органічний синтез, б) фармакологічні дослідження, с) раціональні підходи до проектування “лікоподібних” молекул (віртуальний скринінг, QSAR-аналіз, молекулярний докінг і т.д.). Синтетичні дослідження 4-азолідонів та споріднених гетероциклічних систем дозволили одержати бібліотеку, яка нараховує понад 6000 сполук, серед яких 3,5-дизаміщені



Обговорення результатів синтетичних досліджень на кафедрі органічної і біоорганічної хімії. 1990 р.

4-тіазолідони (О.М. Роман), азолідони на основі ізонікотинової кислоти (Н.Є. Штойко), біциклічні, спіро- та піразолінзаміщені тіазолідони (Д.Я. Гаврилюк), функціональнозаміщені та поліциклічні тіопірано[2,3-d]тіазоли (Д.В. Атаманюк), іміно(аміно)азолідинони (І.Ю. Субтельна), похідні 4-азолідон-3-алканкарбонових кислот (Д.В. Камінський), хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазоли та ізотіохромено[4a,4-d]тіазоли (А.П. Кришишин, Н.І. Зеліско, А.В. Лозинський). Новою сторінкою у синтетичних дослідженнях азолідонів став науковий проєкт, проведений у співпраці з кафедрою органічної хімії Познанського медичного університету імені Кароля Марцінковського (д-р Б. Беднарчик-Цвинар, проф. Л. Запрутко) та присвячений модифікації структури природних тритерпеноїдів (похідні 3-оксоолеан-12-ен-28-ової кислоти) фрагментами 4-тіазолідон-алканкарбонових кислот (Kaminsky et al., 2012). Дизайн молекул полягає у моделюванні структур, що вміщують фармакофорний тритерпеновий олеанановий каркас, лінкерну оксимну групу та гетероциклічне ядро з потенційним афінітетом до тіазолідонспоріднених біомішеней (Д.В. Камінський, Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський). На зазначені сполуки одержано

патент Республіки Польща PL 217864 B1 та подано заявку на європейський патент (Bednarczyk-Cwynar et al., 2014).

Фармакологічний вектор наукової групи сфокусований на протиракову, протитуберкульозну та противірусну активності. Враховуючи глобалізаційні процеси у світовій науці, а також необхідність опрацювання тактики стратегічного розвитку вузькоспеціалізованих груп дослідників в умовах конкуренції на ринку



Колектив кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії (органічна і біоорганічна хімія). 2009 р.

біологічно активних молекул скринінгові дослідження синтезованих сполук проводяться в рамках наукових програм Національного інституту здоров'я (Бетезда, США): а) програма DTP Національного інституту раку (NCI) для протиракової дії, б) програми TAACF для протитуберкульозної та с) AACF для противірусної активностей Національного інституту інфекційних та алергічних захворювань (NIAID). Крім того, у співпраці з науковою групою професора Філіпа Грельє (Philippe Grellier) вивчається протитрипаносомна активність синтезованих сполук (Національний музей природної історії, UMR 7245 CNRS, команда BAMEE). На теперішній час проведено більше 2000 досліджень біологічної активності, які дозволили ідентифікувати 148 сполук з протираковим ефектом, 40 сполук з суттєвою протитуберкульозною, 25 з протитрипаносомною та 30 з високою противірусною активностями. Із протиракової тематики 7 сполук проходять поглиблені дослідження *in vivo* на основі висновку фахівців Біологічного Комітету NCI. Ідентифіковано груповий ефект 4-азолідонів стосовно вірусів HBV, HCV, FluA&B, а також виділено по одній високоактивній сполуці проти SARS та штаму Tacaribe (вірус біологічної зброї) (Lesyk et al., 2015).

Для одержання сполук з оптимізованими «лікоподібними» характеристиками та ідентифікації можливого механізму біологічної дії на кафедрі проводяться дослідження кореляції «структура-дія» методами квантової хімії, QSAR-аналіз і докінгові дослідження, які в загальному є піонерськими для сучасної української фармацевтичної науки. Підґрунтям інноваційного розвитку школи чл.-кор. НАМНУ Зіменковського Б.С. стали дослідження О.В. Кленіної (Klenina, 2003), яка вперше



Колектив кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії (фармацевтична хімія). 2009 р.

провела вивчення кореляції «структура – фармакологічна активність» нестероїдних протизапальних засобів методами квантової хімії. Як розвиток тематики та теоретичної платформи раціонального дизайну «лікоподібних молекул» стали QSAR-аналіз і докінгові дослідження з використанням комп'ютерних пакетів Openeyes та Schrödinger (Д.В. Атаманюк, Д.Я. Гаврилюк, Д.В. Камінський, Девіняк О.Т.), які дозволили виділити тубулін, ЦОГ-2 та Vcl-XL-VH3 протеїновий комплекс як можливі біомішені синтезованих на кафедрі протиракових 4-азолідонів та їх похідних (Lesyk et al., 2015). Першим завершеним і успішним для наукової групи проф. Зіменковського Б.С. прикладом реалізації сучасної тріади наукових досліджень у фармації «розрахунки *in silico* – органічний синтез і фармакологічний скринінг – *de novo design*» стала робота Драпак І.В., в якій не тільки теоретично змодельовано структури потенційних протитуберкульозних агентів, а й спрямовано синтезовано та експериментально підтверджено фармакологічний потенціал нових «лікоподібних молекул», які за рівнем активності та токсикометричним профілем переважають еталонний препарат ізоніазид (Драпак, 2008). За останні роки працівники кафедри у співпраці з колективом кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного

медичного університету створили та впровадили в медичну практику ряд нових лікарських засобів, серед яких флуренізид, тіотріазолін, тіоцетам, тощо (Zimenkovsky, 2015).

На основі узагальнення результатів наукових досліджень у 2004 році опубліковано монографію «4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи» (автори: Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик) (Zimenkovskiy and Lesyk, 2004) та фундаментальний огляд “4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspective for Modern Organic and Medicinal Chemistry” у журналі “Current Organic Chemistry” (імпакт-фактор видання за 2003 становив 2.52) (Lesyk and Zimenkovsky, 2004). У науковому доробку кафедри понад 100 патентів та авторських свідоцтв на винаходи

Результати наукових розробок провідних науковців кафедри опубліковані у найбільш рейтингових міжнародних періодичних виданнях, серед яких *Scientia Pharmaceutica* (Atamanyuk et al., 2013; Kaminsky et al., 2011; Kryshchshyn et al., 2012; Lozynskiy et al., 2014), *Bolletino Chimico Farmaceutico* (Lesyk et al., 1998), *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* (Lesyk et al., 2003), *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (Lesyk et al., 2006; Subtelna et al., 2010), *European Journal of Medicinal Chemistry* (Havrylyuk et al., 2010; Havrylyuk et al., 2014; Havrylyuk et al., 2009; Havrylyuk et al., 2013; Lesyk et al., 2007), *Journal of Sulfur Chemistry* (Atamanyuk et al., 2008), *Tetrahedron Letters* (Kaminsky et al., 2012; Matyichuk et al., 2008), *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* (Havrylyuk et al., 2009), *QSAR & Combinatorial Science* (Artemenko et al., 2009), *Synthetic Communications* (Atamanyuk et al., 2014; Kaminsky et al., 2014; Lozynskiy et al., 2015), *Current Topics in Medicinal Chemistry* (Devinyak et al., 2012), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Zelisko et al., 2012), *Journal of Heterocyclic Chemistry* (Havrylyuk et al., 2013), *Tetrahedron* (Zelisko et al., 2014), *Molecular Informatics* (Devinyak et al., 2014), *Mini-Reviews in Organic Chemistry* (Havrylyuk et al., 2015), *Journal of Medicinal Chemistry* (Havrylyuk et al., 2012), *Heterocyclic Communications* (Lozynskiy et al., 2014), *Medicinal Chemistry* (Kaminsky et al., 2015) тощо.

За останні 5 років учні школи чл.-кор. НАМНУ Зіменковського Б.С. опублікували понад 50 статей у виданнях з імпакт-фактором, досягнувши сумарного показника імпакт-фактору 90,9. Рівень цитувань наукової школи свідчить про суттєвий рівень зацікавленості академічної спільноти результатами її досліджень. Так, станом на 2015 рік згідно науково-метричної бази даних SciVerseScopus статті Б.С. Зіменковського та його учнів процитовані понад 1200 разів, а індекс Гірша становить 18.

Ключовим завданням наукової школи є створення і впровадження інноваційного лікарського засобу з оригінальним механізмом дії для поглиблених доклінічних та

клінічних досліджень. Враховуючи наведене поряд з продовженням синтетичних та фармакологічних досліджень, на сучасному етапі ключовими науковими завданнями учнів Б.С. Зіменковського є оптимізація біофармацевтичних характеристик сполук-лідерів, експериментальне підтвердження та ідентифікація біоімішеної протипухлинних, противірусних, протизапальних та протитрипаносомних «лікоподібних молекул», а також використання сучасних систем доставки, так званих drug delivery system, для кандидатів у лікарські засоби, як сучасного підходу у технології ліків та біофармації.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Artemenko A.G., Muratov E.N., Atamanyuk D.V., Kuz'min V.E., Hromov A.I., Kutsyk R.V., Lesyk R.B., 2009. QSAR analysis of antimicrobial activity of 4-thiazolidone derivatives // *QSAR & Combinatorial Science*, 28, 2, 194-205.
2. Atamanyuk D.V., 2008. Syntez, peretvorenja ta biologichna actyvnist' politsiklichnyh condensovanyh system na osnovi 4-thiazolidinoniv [Synthesis, transformations and biological activity of polycyclic condensed from 4-thiazolidones] *Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytet, Lviv* (in Ukrainian).
3. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Atamanyuk V., Nektgayev I., Lesyk R., 2013. Synthesis and Biological Activity of New Thiopyrano[2,3-d]thiazoles Containing a Naphthoquinone Moiety // *Scientia Pharmaceutica*, 2, 423-436.
4. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Atamanyuk V., Lesyk R., 2014. 5-Ethoxymethylidene-4-thioxo-2-thiazolidinone as versatile building block for novel bio-relevant small molecules with thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazole core // *Synthetic Communications*, 44, 02, 237-244.
5. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. 2008. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety // *Journal of Sulfur Chemistry*, 29, 2, 151-162.
6. Bednarczyk-Cwynar B., Zaprutko L., Atamanyuk D., Kaminsky D., Lesyk R., Zimenkovsky B., Kazakova O. Nowe O-acylowane oksymy pochodnykh kwasu oleanolowego oraz sposob otrzymywania acylowanych oksymow pochodnykh kwasu oleanolowego // *Opis patentowy PL 217864 B1. Numer zgloszenia 394260. Data zgloszenia 21.03.2011. Zgłoszenie ogłoszono 24.09.2012 BUP 20/12. O udzieleniu patentu ogłoszono 29.08.2014 WUP 08/14.*
7. Demchuk I.L., 2010. Syntez, peretvorenja i biologichna actyvnist' esteriv ta amidiv rhodanin-3-carbonovyh kyslot [Synthesis, transformations and biological activity esters and amides rhodanine-3-carboxylic acids]. *Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytet, Lviv* (in Ukrainian).
8. Devinyak O.T., 2014. Sprjamovanyi syntez ta vyvchenja coreljaciji "structura – protypuchlynna actyvnist'" pohidnyh 4-thiazolidynoniv [Directed synthesis and

- study of correlations “structure - antitumor activity” of 4-thiazolidinones]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
9. Devinyak O., Zimenkovsky B., Lesyk R., 2012. Biologically Active 4-Thiazolidinones: a Review of QSAR Studies and QSAR Modeling of Antitumor Activity // *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12, 14, 2763-2784.
 10. Devinyak O., Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R., 2014. Computational Search for Possible Mechanisms of 4-Thiazolidinones Anticancer Activity: The Power of Visualization // *Molecular Informatics*, 33(3), 216-229.
 11. Drapak I.V., 2008. Vychenia зв'язku “structura - dija” protytuberculoznyh zasobiv – pohidnyh α -, β -, γ -pirydyncarbonovyh kyslot methodamy kvantovoji chimii [The study of communication “structure - action” anti-TB drugs - derivatives of α -, β -, γ -pirydyncarboxylic acids with quantum chemistry methods]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 12. Gzhegotsky M.R., Mahlovanyi A.V., Lukavetskyi O.V., Lesyk R.B., Slabyi M.V., Hrynovets V.S., 2010. Borys Zimenkovskyi – rector Lvivskogo natsionalnogo medychnogo universytety imeni Danyla Halytskogo (do 70-richnogo juvileju) [Borys Zimenkovsky – rector of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University (the 70th anniversary)] // *Acta Medica Leopoliensia*. –Vol.16, №3. -2010. -P.7-11(in Ukrainian).
 13. Harkov S.V., 2014. Syntez ta biologichna actyvnist' pohidnyh thiazolu z 2-okso-1,3-dyhidroindolnym fragmenom u molekulah [Synthesis and biological activity of thiazolidine derivatives of 2-oxo-1,3-dyhidroindole fragment in molecules]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 14. Havrylyuk D., Mosula L., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella A., Lesyk, R., 2010. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 5012-5021.
 15. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Karpenko O., Grellier P., Lesyk R., 2014. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 245-254.
 16. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Zaprutko L., Gzella A., Lesyk R., 2009. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1396-1404.
 17. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Day C.W., Smee D.F., Grellier P., Lesyk R., 2013. Synthesis and biological activity evaluation of 5-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66, 228-237.
 18. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R., 2015. Synthesis, biological activity of thiazolidinone bearing indoline moiety and isatin based hybrids // *Mini-Rewiews in Organic Chemistry*, 12, 1, 66-87.
 19. Havrylyuk D.Ya., 2007. Syntez, peretvorenja ta biologichna actyvnist' novykh spiranovyh ta nekondensovanykh bicyclichnyh pohidnyh na osnovi 4-thiazolidoniv

- [Synthesis, transformations and biological activity of new spiro- and non-fused bicyclic derivatives based on 4-thiazolidones]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
20. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R., 2009. Synthesis and anticancer activity of novel nonfused bicyclic thiazolidinone derivatives // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 184, 638-650.
 21. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Lesyk R., 2013. Synthesis and Anticancer and Antiviral Activities of New 2-Pyrazoline-Substituted 4-Thiazolidinones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50(S1), E55-E62.
 22. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella A., Lesyk R., 2012. Synthesis of New 4-Thiazolidinone-, Pyrazoline-, and Isatin-Based Conjugates with Promising Antitumor Activity // *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 8630-8641.
 23. Holota S.M., 2006. Syntez aryl- ta heteryl zamichenykh 4-thiazolidoniv ta biologichna actyvniat' [The synthesis of substituted aryl and heteryl 4 thiazolidones and their biological activity]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 24. Kaminsky D., Bednarczyk-Cwynar B. Vasylenko O., Kazakova O., Zimenkovsky B., Zaprutko L., Lesyk R., 2012. Synthesis of new potential anticancer agents based on 4-thiazolidinone and oleanane scaffolds // *Medicinal Chemistry Research*, 21(11), 3568-3580.
 25. Kaminsky D., Gzella A., Lesyk R., 2014. The cyclocondensation of thioamides and haloacetic acid derivatives provides only 4-thiazolidinones; isomeric 5-thiazolidinones were not observed // *Synthetic Communications*, 44, 02, 231-236.
 26. Kaminsky D., Subtel'na I., Zimenkovsky B., Karpenko O., Gzella A. and Lesyk, R., 2015. Synthesis and evaluation of anticancer activity of 5-ylidene-4-aminothiazol-2(5H)-one derivatives // *Medicinal Chemistry*, 11, 6, 517-530.
 27. Kaminsky D.V, 2009. Syntez, peretvorenja ta biologichna actyvniat' 4-azolidon-3-alkankarbonovykh kyslot [Synthesis, transformations and biological activity of 4-azolidon-3-alkanecarboxylic acids]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 28. Kaminsky D., Khylyuk D., Vasylenko O., Zaprutko L., Lesyk R., 2011. A facile synthesis and anticancer activity evaluation of spiro[thiazolidinone-isatin] conjugates // *Scientia Pharmaceutica*, 4, 763-777.
 29. Kaminsky D., Khylyuk D., Vasylenko O., Lesyk R., 2012. An efficient method for the transformation of 5-ylidenerhodanines into 2,3,5-trisubstituted-4-thiazolidinones // *Tetrahedron Letters*, 53(5), 557-559.
 30. Kazmirchuk L.V, 1997. Suchasni metody analizu likarskykh preparativ – pohidnykh purynu za dopomogou ICz-spektroskopiji [Modern methods of analysis of drugs - purine derivatives using IR spectroscopy]. Lvivskyi derzavnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 31. Klenina O.V, 2003. Vyvchenia vzjazyky "stuctura - dija" nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv methodamy kvantovoji chimii [The study of relation "structure - action"

- NSAIDs using quantum chemistry methods]. Lvivskiy, natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
32. Kryshchyslyn A.P., 2011. Syntez ta biologichna actyvnist' pohidnyh chromeno [4',3':4,5] thiopyrano[2,3-d]thiazoliv ta isothiochromeno[4a,4-d]thiazoliv [Synthesis and biological activity of derivatives of chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-d]thiazole and izothiochromeno[4a,4-d] thiazoles]. Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 33. Kryshchyslyn, A., Atamanyuk, D., Lesyk, R., 2012. Fused thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives as potential anticancer agents // *Scientia Pharmaceutica*, 3, 509-529.
 34. Lesyk R.B., 2004. Syntez ta biologichna actyvnist'condensovanyh i nekondensovanyh heterocyclichnyh system na osnovi 4-azolidoniv [Synthesis and biological activity of condensed and non-condensed heterocyclic systems based on 4-azolidinones]. Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 35. Lesyk R., Vladzimirska O., Holota S., Zaprutko L., Gzella A., 2007. New 5-substituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ones: Synthesis and anticancer evaluation // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 641-648.
 36. Lesyk R., Vladzimirska O., Zimenkovsky B., Horishny V., Nektgayev I., Solyanyk V., Vovk O., 1998. New thiazolidones-4 with pyrazolone-5 substituent as the potential NSAIDs // *Bolletino Chimico Pharmaceutico*, 137, 6, 210-217.
 37. Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S., Kaminsky D.V., Kryshchyslyn A.P., Havrylyuk D. Ya., Atamanyuk D.V., Subtel'na I.Yu., Khylyuk D.V., 2011. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group // *Biopolymers and Cell*, 27(2), 107-117.
 38. Lesyk R., Zimenkovsky B., Kaminsky D., Kryshchyslyn A., Havrylyuk D., Zelisko N., Devinyak O., Khylyuk D., Roman O., Lozynskyi A., Lelukh M., Woityra, M.N., 2015. 4-Thiazolidinone-based Michael acceptors as tool for anticancer agents design // in "Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology" ed. Volodymyr Novikov, Lviv.: Lviv Polytechnic Publishing House, 102-109.
 39. Lesyk R., Zimenkovsky B., 2004. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry // *Current Organic Chemistry*, 8, 16, 1547-1578.
 40. Lesyk R., Zimenkovsky B., Subtelna I., Nektgayev I., Kazmirchuk G., 2003. Synthesis and antiinflammatory activity of some 2-arylamino-2-thiazoline-4-ones // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 6, 457-466.
 41. Lesyk R., Zimenkovsky B., Atamanyuk D., Jensen F., Kiec-Kononowicz K., Gzella A., 2006. Anticancer thiopyrano[2,3-d]thiazol-2-ones with norbornane moiety. Synthesis, cytotoxicity, physico-chemical properties, and computational studies // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 5230-5240.
 42. Lozynskyi A.V., 2015. Syntez ta biologichna actyvnist' polyfunktionalnyh pohidnyh na osnovi thiopyrano[2,3-d]thiazolnoji heterocyclichnoji systemy [Synthesis and biological activity polyfunctional derivatives based thiopyrano[2,3-d]thiazole

- heterocyclic system]. Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytet, Lviv (in Ukrainian).
43. Lozynskiy, A., Zimenkovsky, B., Gzella, A.K. and Lesyk, R., 2015. Arylidene pyruvic acids motif in the synthesis of new 2H,5H-chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-d]thiazoles via tandem hetero-Diels-Alder-hemiacetal reaction // *Synthetic Communications*, 45, 19, 2266-2270.
 44. Lozynskij, A., Zimenkovsky, B., Nektgayev, I., Lesyk, R., 2015. Arylidene pyruvic acids motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles as potential biologically active compounds // *Heterocyclic Communications*, 21, 1, 55-59.
 45. Lozynskiy, A., Zimenkovsky, B., Lesyk R., 2014. Synthesis and Anticancer Activity of New Thiopyrano[2,3-d]thiazoles Based on Cinnamic Acid Amides // *Scientia Pharmaceutica*, 82, 4, 723-733.
 46. Matychuk V.S., Lesyk R.B., Obushak M.D., Gzella A., Atamanyuk D.V., Ostapiuk Y.V., Kryshchyslyn A.P., 2008. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction // *Tetrahedron Letters*, 49, 4648-4651.
 47. Mosula L.M, 2010. Syntez ta biologichna actyvnist' pohidnyh thiazolidynu z benzthiazolnym fragmentom u moleculach [Synthesis and biological activity of derivatives with thiazolidine and benzothiazole moiety]. Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytet, Lviv (in Ukrainian).
 48. Roman O.M, 2003. Syntez, peretvorenia ta vlastyvoli 3,5-dyzamichenyh 4-thiazolidoniv [Synthesis, transformation and properties of 3,5-disubstituted 4-thiazolidones]. Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytet, Lviv (in Ukrainian).
 49. Schpargala Y.B, 1999. Syntez, peretvorenna ta biologichna aktyvnist' makrogeterotsiklichnyh spoluk na osnovi thiazolidony-4 [Synthesis, transformation and macro biological activity of heterocyclic compounds based on 4-thiazolidones]. Lvivskiy derzavnyi medychniy universytet, Lviv (in Ukrainian).
 50. Shtojko N.J, 2005. Syntez novyh spoluk z protytuberkuloznoju dijeju na osnovi rjadu pohidnyh azolidoniv ta izonikoty novoji kysloty [The synthesis of new compounds with anti-TB action based on a number of derivatives of isonicotinic acid and azolidonones]. Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytet, Lviv (in Ukrainian).
 51. Subtelna, I., 2012. Syntez, peretvorenja ta biologichna actyvnist' functionalno-zamishcheny 2-thiazolin-4-oniv ta 2(4)-imino-4(2)-thiazolidynoniv [Synthesis, transformations and biological activity functionally substituted 2-thiazolin-4-ones and 2(4)-imino-4(2)-thiazolidonones]. Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytet, Lviv (in Ukrainian).
 52. Subtelna I., Atamanyuk D., Szymańska E., Kieć-Kononowicz K., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella, A., Lesyk, R., 2010. Synthesis of 5-arylidene-2-amino-4-azolones and evaluation of their anticancer activity // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(14), 5089-5101.
 53. Vladzimirskya O., Horishny V., Tyrkevych M., 1992. Bibliographichyi pokazchik [Bibliographic index]. Lviv (in Ukrainian).

54. Zelisko N.I., 2012. Syntez, peretvorenja ta biologichna actyvništ' thiopyrano[2,3-d] thiazol-carbonovyh kyslot [Synthesis, transformations and biological activity tiopirano[2,3-d]thiazole-carboxylic acids]. Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytet, Lviv (in Ukrainian).
55. Zelisko N., Atamanyuk D., Vasylenko O., Bryhas A., Matychuk V., Gzella A., Lesyk R., 2014. Crotonic, cinnamic and propiolic acids motifs in the synthesis of thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles via hetero-Diels-Alder reaction and related tandem processes // *Tetrahedron*, 70, 3, 720-729.
56. Zelisko N., Atamanyuk D., Vasylenko O., Grellier P., Lesyk R., 2012. Synthesis and antitrypanosomal activity of new 6,6,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(23), 7071-7074.
57. Zimenkovskiy B.S., Vladzimirskaya O.V., Lesyk R.B., Kalynyuk T.G., Riznychok S.V., 2007. Istorychni ta naukovi etapy stvorennya kafedry farmacevtychnoji, organichnoji i biorganichnoji chimiji Lvivskogo natsionalnogo medychnogo universytetu imeni Danyla Halytskogo [Historical and scientific steps in creation of the department of pharmaceutical, organic and bioorganic chemistry of Danylo Halytsky Lviv National Medical University]. *Pharmaceutical Journal*, 5, 3-11 (in Ukrainian).
58. Zimenkovskiy B.S., Gzhegotsky M.R., Lytsyk O.D., 2006. Proffesory Lvivskogo natsionalnogo medychnogo universytetu imeni Danyla Halytskogo [Professors of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University]. Lviv (in Ukrainian).
59. Zimenkovskiy B.S., Kalynyuk T.G., Lesyk R.B., Riznychok S.V., Terestchuk S.I., Terestchuk T.O., 2009. Syvjaz pokolin' Pharmacevtychniy fakyltet Lvivskogo natsionalnogo medychnogo universytetu imeni Danyla Halytskogo [Full range of generations. Pharmaceutical faculty Danylo Halytsky Lviv National Medical University]. *Nautilus*, Lviv (in Ukrainian).
60. Zimenkovskiy B.S., Vladzimirskaya O.V., Lesyk R.B., 2012. Doktor technichnyh i farmacevtychnykh nauk, profesor Mykola Turkevych – vydatnyi vchenyj w galyzi farmacevtychnoi chimii. Do 100 richa z dnia narodzennia [Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Mykola Turkevych – a prominent scientist in the field of pharmaceutical chemistry. The 100th anniversary of his birth]. Lviv (in Ukrainian).
61. Zimenkovskiy Borys Semenovykh. Biobibliographija vchenykh Ukrainy. Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytety imeni Danyla Halytskogo, 2015. [Zimenkovskiy Borys Semenovykh. Bibliography of Ukrainian Scientists. Danylo Halytsky Lviv National Medical University]. Lviv (in Ukrainian).
62. Zimenkovskiy B.S., Lesyk R.B., 2004. 4-Thiazolidony, fiziologichna dija, perspektivy [4-Thiazolidones. Chemistry, activity and perspectives]. Nova Knyha, Vinnytsja (In Ukrainian).

Стаття надійшла 20. 11. 2015
Після доопрацювання 01. 12. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015