

Рішення

спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.125

ДНП «Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького» МОЗ України

про присудження ступеня доктора філософії

Спеціалізована вчена рада ДФ 35.600.125 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» Федусевич Ользі-Марії Володимирівні на підставі прилюдного захисту дисертації «СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ ТА 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ З АЗОЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ У МОЛЕКУЛАХ» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» 24 квітня 2025 року.

Федусевич Ольга-Марія Володимирівна, 1998 року народження, громадянка України, освіта вища: у 2020 році завершила навчання на фармацевтичному факультеті Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за спеціальністю «Фармація». З 2020 по 2021 рр. проходила інтернатуру за спеціальністю «Провізор загального профілю». У 2021 році вступила до аспірантури у 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 здійснювала на базі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького – на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії. В 2023 році працювала на посаді асистента кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

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

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

За матеріалами дисертації опубліковано 12 робіт: 6 статей, із них 5 – у фахових наукових виданнях України, 1 – у міжнародному фаховому виданні, індексованих у

наукометричних базах Scopus та Web of Science, 6 тез доповідей представлено у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій:

1. Fedusevych, O.-M., Lozynskyi, A., Sulyma, M., Lesyk, R., 2024. 2-((5-(3-(2-Fluorophenyl)acryloyl)-4-methylthiazol-2-yl)amino)isoindoline-1,3-dione. Molbank 2024.
2. Fedusevych, O.-M. V., Yushyn, I. M., Demchuk, I. L., Lesyk, R. B., 2023. Синтез та оцінка протипухлинної активності 2-аміноізоіндол тіазолідинонових гібридів. Фармацевтичний часопис, (4), 5–11.
3. Fedusevych, O.-M. V., 2024. In silico дослідження механізму протипухлинної активності (e)-2-((5-(3-(2-флуорофеніл)акрилоїл)-4-метилтіазол-2-іл)аміно)ізоіндолін-1,3-діону (les-6489). Фармацевтичний часопис, (2), 5–13.

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради:

голова спеціалізованої вченої ради **ДФ 35.600.125 ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, м. Львів** – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри технології ліків і біофармації ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, м. Львів – професор **Гудзь Наталія Іванівна**, без зауважень.

рецензент – доктор фармацевтичних наук, професор **Крищишин-Дилевич Анна Петрівна**, професор кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, м. Львів. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте, поряд із позитивними сторонами дисертаційної роботи, виникли деякі зауваження:

1. У другому розділі не наведено методіку докінгових розрахунків як це детально описано у розділі 3 для сполук 3.7 та 3.9. Також не пояснено обчислення та значення показників оцінки якостей моделей GMQE (Global Model Quality Estimate) та QMEAN (Qualitative Model Energy ANalysis) відповідно при проведенні розрахунків на веб-сервері Swiss-Model.

2. У підрозділі 2.3.2.2. Синтез 5-(3-арилакрилоїл)-4-метилтіазолів з індольними фрагментами у молекулах у реакції конденсації Кляйзена-Шмідта із вихідних 5-ацетил-4-метилтіазолів 2.22 та 2.23 одержано ряд 5-(3-арилакрилоїл)-4-метилтіазолів з індольними фрагментами у молекулах 2.24-2.27, а не 2.13-2.14 як зазначено у роботі.

3. Дані щодо розрахованих характеристик для сполуки 4.16 за допомогою сервісу SwissAdme у таблицях 4.7 та 4.8 дублюються.

4. У дисертаційній роботі трапляються стилістичні та друкарські помилки.

рецензент – кандидат фармацевтичних наук, доцент **Субтельна Іванна Юрївна**, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, м. Львів. Загальна оцінка дисертаційної роботи позитивна, однак є деякі зауваження:

1. На сторінці 68 при описі конденсації сполуки 2.12 з альдегідами помилково вказаний номер 2.16, схожа помилка є на сторінці 134.

2. У розділі 2 при описі *in silico* досліджень не подано даних усіх програм, які були використані. Натомість ці дані є в розділі 3. Логічно було би дати їх в розділі 2.

3. На сторінці 76 мова йде про оптимальну модель структури інгібітора тирозинкінази EGFR. Незрозуміло на які дані посиляється автор.

4. Про описі методик синтезів автор згадує використання тонкошарової хроматографії як методу контролю проходження реакції, проте не наводить систему розчинників та R_f отриманих речовин.

5. У тексті зустрічаються неточності у хімічній номенклатурі, механічні описки.

опонент – доктор фармацевтичних наук, професор **Воскобойнік Олексій Юрійович**, професор, професор кафедри «Композиційні матеріали, хімія та технології» Національного університету «Запорізька політехніка» МОН України, м. Запоріжжя. Загальна оцінка дисертаційної роботи є позитивною, однак виникли окремі зауваження:

1. В роботі наявні небагаточисленні типографічні помилки та некоректні фрази (наприклад «синлет» на стор. 105, «оранджевого» на стор. 111, «очистку одержаної молекули» на стор. 141).
2. На рис. 1.13 (стор. 41) структури сполук **59-61** не відповідають схематичному представленню типу речовин у рамці.
3. У розділі 2.1.3 (стор. 59) вказано, що при синтезі сполук **2.5** та **2.6** у якості каталізатору був використаний ацетат натрію, враховуючи той факт, що названа речовина додавалась в реакційне середовище в кількості двократного надлишку (стор. 94) вважати її класичним каталізатором некоректно.

4. В табл. 2.4 (стор. 63) для сполук **2.7-2.9** не приведено відповідність сигналів ^1H ЯМР структурним фрагментам молекули.
5. На мою думку більш коректним Z- та E-форми на стор. 63 описувати як ізомерні, а не енантіомерні.
6. На рис. 2.34 (стор. 92) представлено графік залежності відсотку виживання клітин від концентрації сполуки **2.21**. В самому графіку речовина вказана як **3.4**. Чи коректним є значення виживання клітин більше 100%?
7. На рис. 3.2 (стор. 104) відповідно до опису має бути представлено ^1H та ^{13}C ЯМР спектри сполуки **3.2**, насправді там представлено два ^1H спектри.
8. На рис. 3.3 (стор. 106) порядковий номер речовин **3.12** помилково присвоєно двом різним молекулам, адже синтез сполуки **3.12** представлено на рис. 3.8.
9. На рис. 4.4 (стор. 139) відповідно до підпису має бути представлені ^1H ЯМР та ВЕРХ-МС спектри сполуки **4.17**, насправді вони представлені для сполуки **4.14**.
10. В табл. 4.4 (стор. 143) не вказано які власне величини в ній приведені.
11. В табл. 4.8 (стор. 153) число важких атомів, число ароматичних важких атомів, число зв'язків що обертаються, число донорів та акцепторів протонів узагальнено як фізико-хімічні властивості, більш коректним є вважати їх молекулярними параметрами або молекулярними дескрипторами.
12. З тексту дисертаційної роботи не зовсім зрозуміло параметри реєстрації ^{13}C ЯМР спектрів синтезованих сполук. Так при описі зазначених спектральних даних у розділах 2 та 3 чітко зазначено, що спектри реєструвались при 126 МГц, що відповідає приладу 500 МГц, в той самий час в експериментальній частині розділу 3 вказано, що спектри реєструвались на приладі Varian Gemini при 100 МГц. У експериментальній частині 2 розділу не зазначається на якому приладі знімалися ^{13}C ЯМР спектри, а в розділі 4 зазначено що ^{13}C ЯМР спектри зареєстровано при 100 МГц на приладі Varian Gemini хоч жодного ^{13}C ЯМР спектру в цьому розділі не приведено.
13. Кількість висновків за розділами 2, 3 та 4 на мою думку є зовеликою.

опонент – доктор фармацевтичних наук, професор **Северіна Ганна Іванівна**, професор кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків. Загальна оцінка дисертаційної роботи є позитивною, однак виникли окремі зауваження:

1. Не однотипність інтерпретації спектрів: в одних таблицях сигнали наводяться від сильного поля до слабкого, в інших – навпаки, навіть в рамках однієї таблиці (наприклад, табл. 2.4 стр. 63), що ускладнює аналіз даних.

2. Зустрічаються деякі неточності в інтерпретації спектрів, наприклад: ст. 57 рис. 2.5 в тексті зазначено «поява одного сигналу карбонів C=O груп при 163.8 м.ч.», тоді як на спектрі він резонує при 164.2; стр. 63 «сигнал циклічної групи NH проявляється у вигляді широкого синглету при 11.28-12.63 м.ч., а аналогічної екзоциклічної групи - у вигляді синглету при 10.29-10.92 м.ч.» – у відповідних таблицях уширення сигналів не зазначено, а в таблиці 2.4 відсутні значення екзоциклічної NH за вказаного діапазону (сполуки 2.10, 2.11); стр. 69 табл. 2.7 не зазначені сигнали NH-групи.

3. Ст. 76. рис. 2.19. фрагменти молекули підписані англійською мовою, варто було б підібрати українські еквіваленти для їх позначення.

4. Неописані координати та розміри Grid Boxes біомішеней при докінгових дослідженнях до яких визначалася афінність досліджуваних лігандів та проводилася валідація методології, що унеможливило відтворення експерименту. У випадку біомішені MurD-лігази розмір сітки визначено занадто великий (60×60×60), що не виглядає обґрунтовано та знижує достовірність значення афінності.

5. Варто було б навести візуалізацію конформаційного розміщення після процедури ре-докінгу нативних лігандів та значення RMSD для коректності представлення валідності методології докінгу.

6. Стр. 78. рис. 2.20. вказана візуалізація ліганду 2.13 у двох тирозинкіназах - EGFR та HER2, а зображене лише одне конформаційне розміщення, відповідний опис амінокислотних взаємодій EGFR не має візуального підтвердження на рис. 2.20.

На електронну поштову скриньку спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.125 ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України надійшли лист з оцінкою дисертації: від завідувача кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені Горбачевського МОЗ України, проф. Логойди Лілії Святославівни, відгук позитивний, без зауважень.

«за» – 5 (п'ять) членів ради
«проти» – п'ять

Голова спеціалізованої
вченої ради ДФ 35.600.125


Наталія ГУДЗЬ

Адрес: Анна КРИЩИШИН-ДИЛЕВИЧ

Іванна СУБТЕЛЬНА

Ганна СЕВЕРІНА

Олексій ВОСКОБОЙНІК

Відділ кадрів

Ірина ДРАПАК

Відпис _____
Засвідчую м.п. Ірина
Грошівний фахівець
відділу кадрів
ДНП "ЛМНУ імені Данила Галицького"