

Рішення
спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.060
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького МОЗ України
про присудження ступеня доктора філософії

Спеціалізована вчена рада ДФ 35.600.060 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів, прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» на підставі прилюдного захисту дисертації Юшина Ігоря Михайловича «Синтез та біологічна активність похідних тiazолідину з піразоліновим фрагментом у молекулах» за спеціальністю 226 – «Фармація, промислова фармація» від 08 травня 2023 року.

Юшин Ігор Михайлович 1995 року народження, громадянин України, освіта вища: у 2017 році завершив навчання в Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, отримав диплом з відзнакою про повну вищу освіту за спеціальністю «Фармація». У 2016-2019 рр. працював за сумісництвом лаборантом на кафедрі, фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України. У 2017-2018 рр. продовжив навчання в інтернатурі на базі ДКП «Аптека № 1» м.Львів. Протягом 2018 року працював за сумісництвом ревізором-провізором в ТзОВ «Лідер-Захід», а з 2019 року за сумісництвом по тепер працює асистентом кафедри, фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

З 2018 року – аспірант очної денної форми навчання на кафедрі, фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Дисертацію виконано у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів.

Науковий керівник – завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктор фармацевтичних наук, професор Лесик Роман Богданович.

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, з них 1 стаття у вітчизняному фаховому виданні, 6 – в іноземних періодичних фахових виданнях, що індексуються міжнародною наукометричною базою даних Scopus та Web of Science та 11 тез доповідей на наукових конференціях, що відбувалися в Україні та закордоном, в тому числі:

1. Ivasechko, I., Yushyn, I., Roszczenko, P., Senkiv, J., Finiuk, N., Lesyk, D., Holota, S., Czarnomysy, R., Klyuchivska, O., Khylyuk, D., Kashchak, N., Gzella, A., Bielawski, K., Bielawska, A., Stoika, R. and Lesyk, R., 2022. Development of Novel Pyridine-Thiazole Hybrid Molecules as Potential Anticancer Agents. *Molecules*, 27(19), p.6219. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27196219>.

2. Lozynskyi, A., Holota, S., Yushyn, I., Sabadakh, O., Karpenko, O., Novikov, V. and Lesyk, R., 2021. Synthesis and Biological Activity Evaluation of Polyfunctionalized Anthraquinonehydrazones. *Letters in Drug Design & Discovery*, 18(2), pp.199-209. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570180817999200802032844>.

3. Lozynskyi, A., Zimenkovsky, B., Yushyn, I., Kaminsky, D., Karpenko, O., Gzella, A.K. and Lesyk, R., 2020. Synthesis of new structurally diverse thiazolidinone-derived compounds based on reaction of isorhodanine with ortho-substituted aldehydes, α -keto- and β -aroylacrylic acids. *Journal of Molecular Structure*, 1217, p.128448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128448>.

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради та присутні на захисті фахівці:

Голова спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.060 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України – доктор фармацевтичних наук, доцент Крищишин-Дилевич Анна Петрівна, професор кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, без зауважень;

рецензент – кандидат фармацевтичних наук, доцент Горішній Володимир Ярославович, доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, зауваження:

1. На сторінці 80 в Розділі 2.3.2 є описано синтез похідного 2.20 з відповідними 5-ариліден/гетериліден(ізо)тіороданінами, що призвело до утворення трициклічних піразоло[3,4-*b*]тіазоло[5,4-*e*]піридин-6-онів/тіонів, дані перетворення слід було вказати саме в цьому розділі, а не в розділі 4, оскільки це є структурно-споріднені гетероциклічні системи.
2. На сторінках 97, 98 та рисунку 2.47 описується делокалізація 5-енового зв'язку піразолін-тіазолідину з метою порівняльного дослідження залежності структура – біологічна активність шляхом біоізостерної заміни. В даному випадку слід було вказати на які саме види біологічної активності є націлене дане синтетичне дослідження.
3. На сторінках 190, 191 у Розділі 5.4. Протизапальна активність похідного 2.40 *in vivo* досліджуваною сполукою є молекула 2.40, проте по тексті даного розділу вона згадується як похідне 2.4.
4. Робота занадто насичена таблицями зі спектральними характеристиками, які можна було б розмістити у вигляді однієї таблиці в додатках.

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

рецензент – кандидат фармацевтичних наук, доцент Субтельна Іванна Юріївна, доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, зауваження:

1. На ст 72 представлені ¹H ЯМР-спектр та зображення рентгеноструктурного аналізу речовини 2.18, натомість підписано, що це сполука 2.17.

2. Деякі фрагменти спектрів ЯМР вставлені у вигляді малюнків, на яких складно роздивитись дрібні деталі, варто було би зробити їх більшими.
3. У тексті зустрічаються неточності у хімічній номенклатурі, механічні описки.

У цілому наведені зауваження не мають принципового характеру та жодним чином не зменшують наукової і практичної цінності отриманих автором результатів.

опонент – доктор фармацевтичних наук, професор Георгіянц Вікторія Акопівна, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, зауваження:

1. В роботі зустрічаються окремі друкарські помилки, калька з іноземних термінів (субституент, стартовий реагент), неоднорідна хімічна термінологія (діетиловий ефір/етер).

2. Розподіл досліджень на розділи є логічним, але нерівномірним. Розділ 2 на мою думку є завеликим. Можливо, сприйняття інформації могло б полегшити об'єднання деяких підрозділів та схем, перенесення у додатки або в опис експериментів спектральних характеристик.

3. З огляду літератури впливає перспективність пошуку протидіабетичних засобів в ряду тiazолідин-піразолінових похідних. Логічно було б провести *in silico* дослідження синтезованих речовин на відповідних мішенях для виявлення або спростування такого їх потенціалу.

4. На мою думку роботу прикрасило б проведення QSAR-досліджень. Наведені зауваження скоріш носять редакційний характер і жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи.

опонент – доктор фармацевтичних наук, професор Коваленко Сергій Іванович, провідний науковий співробітник Науково-дослідного інституту хімії та геології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, зауваження:

- на мою думку, назва дисертації «Синтез та біологічна активність похідних тiazолідину та структурно-споріднених гетероциклів з піразолі-

новим фрагментом у молекулах», була б більш вдалою та більш повно відображала б наукову новизну та теоретичне значення результатів;

- в огляді літератури (розділ 1) відсутні дані щодо виходів продуктів реакції та не вказані значення замісників на схемах, зустрічаються граматичні помилки;
- у розділі 2, на мою думку, дещо завищені виходи деяких продуктів реакції (2.17, 2.18) з урахуванням механізмів їх протікання;
- у розділі 2, рис. 2.12 не зрозуміло утворення інтермедіату 2.17а, подібна картина спостерігається на рис. 2.16 – не зовсім зрозуміла поява додаткової аміногрупи у інтермедіаті 2.17с;
- крім того, у роботі зустрічаються стилістичні та друкарські помилки.

Проте, наведені зауваження і запитання носять характер наукової дискусії і жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи.

Присутній на захисті гарант освітньо-наукової програми «Фармація, промислова фармація» третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація галузі знань 22 Охорона здоров'я доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри організації і економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, професор Громовик Богдан Петрович, без зауважень;

Завідувач відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту Біології клітини НАН України, доктор біологічних наук, професор Стойка Ростислав Стефанович, без зауважень;

На спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.060 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України надійшли листи з оцінкою дисертації та питаннями від фахівців:

старшого наукового співробітника Інститут біології клітини НАНУ, Senior Postdoctoral Fellow Center of Cancer Research Medical University Vienna д.б.н. Панчука Ростислава Руслановича; відгук негативний, із зауваженнями;

Зауваження 1.

Керуючись наказом № 1220 від 23.09.2019 (Із змінами, внесеними

згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 496 від 27.05.2022 (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1086-19#Text>) про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, статті зараховуються за темою дисертації за умови обґрунтування отриманих наукових результатів відповідно до мети статті (поставленого завдання) та висновків.

У представленому списку публікацій здобувача за темою дисертації, дисертант окреслює свій особистий внесок у кожен з робіт. Однак переглянувши саму дисертаційну роботу, а також зміст представлених дисертантом статей, можна побачити, що відсоток виконаних у представлених за темою дисертації статтях дисертанта не перевищує 22.8 % за темою дисертації, а саме:

- У першій серед переліку статей дисертанта «Ivasechko, I., Yushyn, I., Roszczenko, P., Senkiv, J., Finiuk, N., Lesyk, D., Holota, S., Czarnomysy, R., Klyuchivska, O., Khylyuk, D., Kashchak, N., Gzella, A., Bielawski, K., Bielawska, A., Stoika, R. and Lesyk, R., 2022. Development of Novel Pyridine-Thiazole Hybrid Molecules as Potential Anticancer Agents. *Molecules*, 27(19), p.6219. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27196219> описано 7 речовин, з яких дисертантом синтезовано лише 2 сполуки, що складає менше 30%. Тому я не згоден з рецензентом Субтельною І.Ю щодо твердження “чітко визначені особистий внесок та участь дисертанта”, оскільки чітко мало би бути написано наступним чином

Особистий внесок автора: синтезовано 2 речовини, узагальнено результати біологічних досліджень 2 речовин, підготовка статті до друку). Всі інші виконані роботи до дисертаційної роботи не мають відношення.

- У другій серед переліку статей дисертанта «Yushyn, I., Holota, S., Ivantsiv, O. and Lesyk, R., 2022. rel-2-[4-Chloro-2-[(5R, 6R, 7S)-6-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(2-naphthyl)-3, 4-dihydropyrazole-2-carbonyl]-5-methyl-2-oxo-3,5,6,7-tetrahydrothiopyrano[2,3-d]thiazol-7-yl]phenoxy]acetic Acid. *Molbank*, 2022(3), p.M1410. DOI: <https://doi.org/10.3390/M1410> (Особистий внесок автора: синтетична частина роботи – дисертант синтезував лише 3 речовини

за темою дисертації. Інтерпретація біологічних досліджень 1 речовини здійснена кимось із інших співавторів, а не ним особисто.

- У третій статті «Yushyn, I., Holota, S. and Lesyk, R., 2022. 2,2-Dichloro-N-[5-[2-[3-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazol-2-yl]-2-oxoethyl]sulfanyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl] acetamide» Molbank, 2022(1), p.M1328. DOI: <https://doi.org/10.3390/M1328>. Серед представлених речовин є тільки 2 з дисертаційної роботи. Інтерпретація біологічних досліджень 1 речовини здійснена кимось із інших співавторів, а не ним особисто.

- Четверта стаття «Holota, S., Yushyn, I., Khylyuk, D., Vynnytska, R. and Lesyk, R., 2021. N-(3-Cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl)-2-[[5-[(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenylpyrazol-4-yl) amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]sulfanyl] acetamide. Molbank, 2021(2), p.M1211. DOI: <https://doi.org/10.3390/M1211> » у якій автор представляє результати своєї роботи містить лише 2 речовини за темою дисертації. Біологічні дослідження як такі, у ній взагалі не виконувались. Що ж стосується молекулярного докінгу *in silico*, то результати цих комп'ютерних досліджень некоректно переносити на живі об'єкти (клітинні лінії). Виходячи з власного досвіду співпраці з біоінформатиками, «побачити» зв'язування потрібного ліганду з рецептором можна у будь-якій ситуації, тому довіряти цим даним без верифікації на клітинних лініях неможливою

П'ята стаття «Lozynskyi, A., Holota, S., Yushyn, I., Sabadakh, O., Karpenko, O., Novikov, V. and Lesyk, R., 2021. Synthesis and Biological Activity Evaluation of Polyfunctionalized Anthraquinonehydrazones. Letters in Drug Design & Discovery, 18(2), pp.199-209. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570180817999200802032844>» - за темою дисертації опубліковано всього 1 речовина.

Шоста стаття «Lozynskyi, A., Zimenkovsky, B., Yushyn, I., Kaminskyu, D., Karpenko, O., Gzella, A.K. and Lesyk, R., 2020. Synthesis of new structurally diverse thiazolidinone-derived compounds based on reaction of isorhodanine with ortho-substituted aldehydes, α -keto- and β -aroylacrylic acids. Journal of Molecular Structure, 1217, p.128448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128448>

за темою дисертації опубліковано лише 1 речовина. Біологічні дослідження не виконувались. На сторінці статті, яка є у вільному доступі, не виявлено будь яка інформація що має відношення до дисертаційної роботи.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022286020307730>

У сьомій роботі автора дисертації «Юшин, І.М., Лозинський, А.В., Федусевич, О.М., Вовчук, О.Я. та Лесик, Р.Б., 2020. Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілітіазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики, Т. 13, №2(33), с.214-218. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207117>» автором за темою дисертації синтезовано лише 5 речовин. Біологічні дослідження не виконувались.

Таким чином серед представлених у дисертаційній роботі 70 нових речовин, у публікаціях представлених до захисту описано лише 16 речовин, що становить 22.8 %, а біологічна активність описана лише для 4-х речовин, що є абсолютним антирекордом для роботи на звання кандидата фармацевтичних наук. Таким чином, із біологічних досліджень у дисертації опубліковано результати лише для 4-х речовин, а решта залишилася неопублікованою.

Відповідно до наказу № 1220 від 23.09.2019 (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 496 від 27.05.2022) наукові публікації зараховуються за темою дисертації у разі дотримання таких умов:

1. обґрунтування отриманих наукових результатів відповідно до мети статті (поставленого завдання) та висновків;

2. опублікування статей у наукових фахових виданнях, які на дату їх опублікування внесено до Переліку наукових фахових видань України, затвердженого в установленому законодавством порядку;

3. опублікування не більше ніж однієї статті в одному випуску (номері) наукового видання;

4. опублікування статей у наукових періодичних виданнях інших держав з наукового напрямку, за яким підготовлено дисертацію здобувача, за умови повноти викладу матеріалів дисертації, що визначає спеціалізована

вчена рада.

Повнота викладення матеріалів у статтях, де ступінь опублікованих результатів дисертації не перевищує 22.8 %, є абсолютно недостатньою. Тому зазначена робота не відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника»

Незрозуміло, що дало підстави рецензентам Горішньому В.Я., Субтельній І.Ю. та опоненту Георгіянц В.А. стверджувати про повноту викладення результатів у дисертації Юшина І.М. Хотілося б почути їх аргументацію.

Зауваження 2.

Дослідження, де описуються похідні піразолу не можуть бути включені у дисертаційну роботу. Це не відповідає заявленій темі. Єдине що зближує піразоліновий цикл та піразольний – то їх молекулярна маса та елементний склад. Щодо хімічних властивостей, то між цими гетероциклами абсолютно нічого спільного немає.

Щодо біологічних властивостей – також немає підстав вважати, що ці гетероцикли подібні. Суттєво міняється енергія водневих зв'язків, ван-дер-ваальсових і гідрофобних взаємодій конформація гетероциклічної систем. Крім того в піразолу наявна ароматична система. Наявні факти зумовлюють цілий ряд відмінних специфічних взаємодій з макромолекулами. Ще одним фактом, який суперечить підстави називати ці гетероцикли близькими за біологічними властивостями, є відсутність літературних даних про біоізостеризм між ними. Також серед представлених статей автора дисертації немає жодної, де описані сполуки з піразольним фрагментом.

У переліку пункті 2.6. (Наукові результати дисертації повинні бути висвітлені не менше, ніж у трьох наукових публікаціях, до яких зараховуються: статті, патенти та ін.). Тобто з цього пункту зрозуміло що тези доповідей на конференціях не входять до таких.

Переглянувши перелік 70 синтезованих дисертантом речовин, понад 50 % (36 речовин) мають піразольний фрагмент, що суперечить назві

дисертаційної роботи.

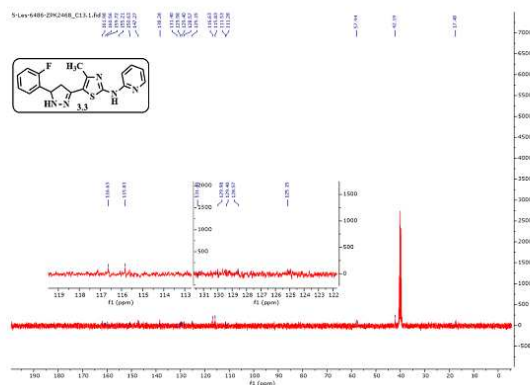
1) Згідно вимог оформлення дисертаційних робіт, назва дисертації повинна бути лаконічною, без скорочень, відповідати обраній науковій спеціальності та суті вирішеної наукової проблеми (завдання), вказувати на мету і предмет дисертаційного дослідження та його завершеність (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0155-17#Text>).

2) Враховуючи наведене як з наукової точки зору, так і з юридичної, зазначені речовини не можуть бути використані у даній роботі.

Про невідповідність темі дисертаційної роботи виконаних досліджень також згадується у відгуку офіційного опонента проф. С.І. Коваленка, який “чомусь” був офіційним опонентом у понад 70 % усіх дисертантів проф. Р.Б. Лесика.

Зауваження 3.

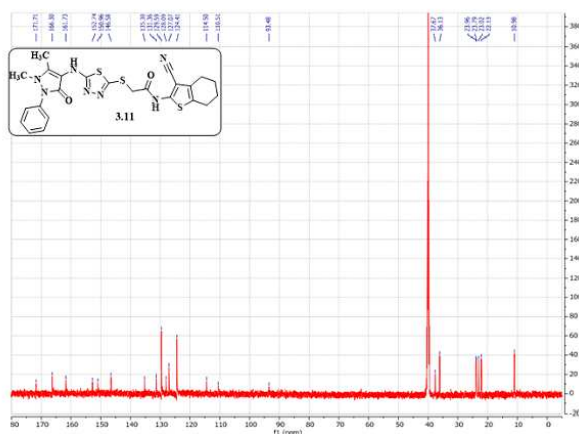
Прохання продемонструвати науковій спільноті спектр речовини 3.3 продемонструвавши його на екрані. (Рис. 3.6). Також прохання оператора який, забезпечує трансляцію захисту весь час демонструвати крупним планом цей спектр під час відповіді по суті питання.



Незрозуміло яким чином знаходили ті сигнали. Зазначені сигнали на рівні шумів приладу. (“коливання самописця”)

¹³C ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆): 17.5 (CH₃), 42.2 (CH₂, піразолін), 53.9 (CH, піразолін), 111.5 (піридин), 115.8, (аром.), 116.6 (піридин), 125.8 (аром.), 128.5 (аром.), 129.4, (аром.), 129.9 (аром.), 131.4 (тіазол), 138.2 (піридин), 147.1 (піридин), 150.6 (піридин), 155.2 (піразолін), 159.7 (тіазол), 160.6 (тіазол) 161.9 (аром.).

Виходячи з хімічної структури даної сполуки, її ЯМР-спектри мали б виглядати наступним чином



Зауваження 4.

В дисертаційній роботі використано ряд клітинних ліній ссавців, зокрема карцинома прямої кишки лінії НСТ-116 та її сублінія НСТ-116 (p53-) з нокаутом гену p53. Ці клітинні лінії були надані мені моїми партнерами з Інституту ракових досліджень Медичного університету Відня за умов їх використання у спільних публікаціях. Наскільки мені відомо, в Україні такі клітинні лінії відсутні. Чи було і взагалі чи було офіційно отримано ці клітинні лінії автором дисертації? Правомірність цього мала б підтвердити комісія по перевірці первинної документації, хочеться побачити її висновок та аргументацію з цього приводу. Інакше це кричуще порушення авторських прав тих фахівців, які створили дані клітинні лінії.

Зауваження 5.

Погоджуюся з рецензентом, проф. Коваленком С.І., що виходи сполук 2.17 і 2.18 завищені, а отже, фальсифіковані.

Підсумовуючи вищесказане, всі ці факти вказують на те, що при виконанні і написанні дисертації не було дотримано принципи академічної доброчесності;

звернення від наукового співробітника Інституту Біології клітини НАН України, кандидата біологічних наук Сеньків Юлії Василівни, без зауважень.

завідувача кафедри фармацевтичної хімії, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського д.фарм.н., професора Логойди Лілії Святославівни; відгук позитивний, без зауважень.

першого заступника генерального директора Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, директора науково дослідницького відділення хімії функціональних матеріалів д.х.н, професора Чебанова Валентина Анатолійовича; відгук позитивний, без зауважень.

Результати голосування:

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

На підставі результатів голосування спеціалізована вчена рада присуджує Юшину Ігорю Михайловичу ступінь доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Голова спеціалізованої
вченої ради ДФ 35.600.060 А.П. Крицишин Крицишин-Дилевич А.П.

Рецензент В.Я. Горішній Горішній В.Я.

Рецензент І.Ю. Субтельна Субтельна І.Ю.

Опонент В.А. Георгіянц Георгіянц В.А.

Опонент С.І. Коваленко Коваленко С.І.

Відповідальна за діяльність
разових спеціалізованих вчених рад І.В. Драпак Драпак І.В.

