

RPH/8793/2023

RN-BF 4100.3.2022

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

BIURO

RADY DYSCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE

Podpis: Fomlenko

01.06.2023

Lublin, dn. 25.04.2023

prof. dr hab. Agata Paneth  
Katedra i Zakład Chemii Organicznej  
Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Ocena pracy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej  
pt. „Teoretyczne badanie trójpierścieniowych związków o charakterze  
leczniczym”**

wykonana na wniosek Rada Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została wykonana pod opieką merytoryczną promotora prof. dr. hab. Ireny Majerz i składają się na nią cztery – niżej wyszczególnione – prace oryginalne, opublikowane w czasopiśmie z listy JCR, których łączny współczynnik oddziaływania IF wynosi blisko 19, a punktacja ministerialna 490.

1. Szymańska Małgorzata, Majerz Irena. Geometry and electron density of phenothazines. *Journal of Molecular Structure*, **2020**, 1200, art.127095.
2. Szymańska Małgorzata, Majerz Irena. Effect of substitution of hydrogen atoms in the molecules of anthrone and anthraquinone. *Molecules*, **2021**, 26(2), art.502.
3. Szymańska Małgorzata, Majerz Irena. Theoretical study of the geometry of dibenzoazepine analogues. *Molecules*, **2022**, 27(3), art.790.
4. Szymańska Małgorzata, Majerz Irena: Prototropy, intramolecular interactions, electron delocalization, and physicochemical properties of 1,8-dihydroxy-9-anthrone - DFT-D3 study of substituent effects. *Molecules*, **2023**, 28(1), art.344.

We wszystkich wymienionych publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, w trzeciej dodatkowo pełni rolę autora korespondującego, zaś w ostatniej – współautora korespondującego. Rozprawa oprócz kopii ww. publikacji, zawiera estetycznie zredagowany, dobrze napisany (bez nadmiaru zbędnych słów i redundantnych treści), 25-cio stronicowy komentarz obejmujący streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, metodykę, rezultaty, wnioski, bibliografię oraz wykaz konferencji.

Rozprawa dedykowana jest badaniom teoretycznym trójpierścieniowych związków o charakterze leczniczym, w szczególności pochodnych fenotiazyny, dibenzoazepiny, antronu, antrachinonu, 1,8-dihydroksy-9-antronu oraz 1,8-dihydroksy-9-antranolu. Analizując merytoryczną treść zamieszczonych w publikacjach oświadczeń autorów można zauważyć, że we wszystkich artykułach mgr inż. Szymańska współrealizowała wspólnie z Promotorem zasadnicze elementy obejmujące koncepcję badań, ich realizację oraz redakcję manuskryptów. W rezultacie, ocena udziału mgr inż. Szymańskiej w przygotowaniu

artykułów jest jednoznaczna i wskazuje na istotny wkład Doktorantki w ich powstanie oraz opublikowanie.

Zgodnie z deklaracją Autorki zdefiniowaną w streszczeniu oraz wstępie, rozprawa obejmuje obszar działań poznawczych, zmierzających do zgromadzenia wiedzy teoretycznej na temat geometrii cząsteczki leczniczej, jej aromatyczności, rozkładu gęstości elektronowej, eliptyczności wiązań, energii jonizacji, entalpii dysocjacji, wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych oraz tautomerii keto-enolowej, pozwalających następnie budować uogólnienia i generalizacje odnośnie zależności pomiędzy strukturą molekularną a aktywnością biologiczną lub (oraz) biodostępnością. Tak w teorii. W rzeczywistości natomiast czytelnik rozprawy może czuć się nieco rozczarowany jej zawartością, bowiem trudno doszukać się w treści artykułów matematycznych modeli zależności struktura-aktywność (SAR). Informacji takich nie znajdziemy również w opracowanym komentarzu, a chciałoby się przeczytać pogłębioną analizę wyników badań teoretycznych, ich praktycznego znaczenia dla projektowania przyszłych substancji leczniczych, możliwych praw SAR o charakterze uniwersalnym, tak na poziomie poznawczym, jak i aplikacyjnym. Szkoda, bowiem wartościowego materiału teoretycznego Doktorantka w toku podjętych badań zgromadziła niezwykle dużo. Temat zależności pomiędzy (sub)strukturą molekularną a bioaktywnością jest niezwykle ważny w dyscyplinie nauk farmaceutycznych i jako taki aż prosił się o poszerzony komentarz naukowy, chociażby w podsumowaniu. Przy braku wykorzystania uzyskanych wyników, w relacji (Q)SAR, do analizy aktywności badanych związków można było chociaż pokusić się o porównanie części z nich z bibliotekami deskryptorów żeby wykazać ich przewagę. Uwagi te to nie tyle krytyka, co raczej niedosyt recenzenta (z wykształcenia chemika, na co dzień zajmującego się zagadnieniami z zakresu chemii medycznej), który z dużym zaciekawieniem oczekiwał na deklarowany w streszczeniu cel badań oraz próba zwrócenia uwagi na fakt, że redagując tekst naukowy należy zawsze pamiętać, o czym postulowało się w tytule, założeniu oraz celu pracy.

W dalszej części recenzji życzyłabym sobie móc zwyczajowo powiedzieć, że jako recenzent czuję się zwolniona ze szczegółowej oceny merytorycznej przedstawionej rozprawy, bowiem oparta jest ona na cyklu artykułów poddanych rzetelnej analizie merytorycznej dokonanej przez zespół międzynarodowych ekspertów. Niestety, główną trudnością w przygotowaniu niniejszej recenzji był fakt, że cykl publikacji będący podstawą dysertacji nie jest wolny od istotnych mankamentów merytorycznych, co z drugiej strony skłania do przemyśleń na temat procedur recenzowania manuskryptów nadesłanych do czasopism, doboru (jak widać czasem niezbyt szczęśliwego) recenzentów oraz odpowiedzialności (a raczej jej braku) za decyzję o przyjęciu tekstu do recenzji. Jeśli dodać do tego konsekwencje powielania nie wykniętych na czas błędów, następczych cytowań wyników prac badawczych obarczonych błędem merytorycznym, tym bardziej odpowiedzialność za przygotowanie solidnej recenzji staje się pierwszoplanowa.

Tak więc, przystępując do wykonania niewdzięcznej roli recenzenta pozwolę sobie w tym miejscu przytoczyć kilka przykładowych usterek zaznaczając jednocześnie, że nie należy ich traktować jako zarzuty merytoryczne, a jedynie jako wskazówki do przyszłej pracy badawczej. I tak:

– mój niepokój budzi wybór poziomu teorii w odniesieniu do optymalizacji geometrii, a jeszcze bardziej stwierdzenie w publikacji *Molecules* 2022, 27, art.790, cyt.: "DFT/B3LYP affords the best quality to predict the structure of organic compounds" oparte na dodatku na

przyczynkowym doborze literatury [pozycje 29, 30]. Takie stwierdzenie powinno być oparte na dedykowanych badaniach „benchmarkowych” (jak np.: Grambow, C.A., Pattanaik, L., Green, W.H. Reactants, products, and transition states of elementary chemical reactions based on quantum chemistry. *Sci. Data* **2020**, *7*, 137, gdzie badano struktury reagentów i stanów przejściowych ponad 12000 reakcji), czy obliczeniach teoretycznych widm oscylacyjnych (jak np.: (i) Pagliai, M., Osticioli, I., Nevin, A., Siano, S., Cardini, G., Schettino, V. DFT calculations of the IR and Raman spectra of anthraquinone dyes and lakes. *J Raman Spectrosc* **2018**, *49*, 668-683, (ii) Wallace, S., Lambrakos, S.G., · Shabaev, A., · Massa, L. On using DFT to construct an IR spectrum database for PFAS molecules. *Struct. Chem.* **2022**, *33*, 247-256, (iii) Katari, M., Nicol, E., Steinmetz, V., van der Rest, G., Carmichael, D., Frison, G. Improved infrared spectra prediction by DFT from a new experimental database. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8414-8423). Przypadkowo zastosowany poziom teorii jest akceptowalny.

– stosowany w opisie język zdaje się wskazywać na brak zrozumienia przez Doktorantkę sensu fizycznego obliczanych wielkości fizycznych. Wskazuje na to określenie, cyt.: „Dodatknie częstości otrzymane dla każdej optymalizowanej struktury potwierdzały osiągnięcie minimum energetycznego” użyte w drugim paragrafie na stronie 7 komentarza. Ważną cechą częstości drgań normalnych jest to, że są one rzeczywiste a nie to, że są dodatnie.

– kontynuując powyższą myśl, Doktorantka bezkrytycznie „przekleja” pomiędzy publikacjami fragment opisu metodyki obliczeniowej, cyt.: “To check that the resultant geometry reached the energy minimum, vibrational frequencies were calculated” (*Molecules* **2022**, *27*, art.790) nawet wtedy, gdy w obliczeniach uwzględnia stany przejściowe, w którym to przypadku ani stwierdzenie o osiągnięciu minimum energetycznego, ani liczba rzeczywistych częstości drgań normalnych nie są prawdziwe.

– osobnym problemem jest porównywanie wyników obliczeń izolowanych pojedynczych cząsteczek (tzw. obliczenia w fazie gazowej) ze strukturami z bazy krystalograficznej, gdzie oddziaływania poprzez wiązania wodorowe i częstości drgań mogą się zasadniczo różnić.

Podsumowując, z uznaniem odnoszę się do tematyki rozprawy, którą uważam za bardzo ambitną, dalece powyżej przeciętnej na tym etapie kariery naukowej. Choć treść rozprawy nie do końca koresponduje z brzmieniem tematu, bowiem już sam jej tytuł, jak i streszczenie zwiastują szersze pole badawcze niż to wynika z lektury poszczególnych artykułów, konstrukcja manuskryptów oraz umiejętne rozplanowanie treści jednoznacznie dowodzą opanowania przez Autorkę zasad rzetelnej pracy naukowej. Ponieważ, jak to mawia mój mistrz naukowy, recenzja nie ma być laurką, a rzetelnym omówieniem dzieła, pozwoliłam sobie na wykaz usterek merytorycznych zaznaczając jednocześnie, że doceniam poważny wysiłek Doktorantki w przygotowanie rozprawy, zaś podniesione zastrzeżenia nie mają wpływu na moją pozytywną ocenę dysertacji.

Konkludując uważam, że przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia wszelkie wymagania określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 roku poz. 1668 ze zm). Dlatego z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Małgorzata Ogińska*