

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0220U100003

Державний реєстраційний номер: 0117U000100

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 02-01-2020

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 3

Назва етапу: Розробка прогнозуючих QSAR моделей антимікробної активності іонних рідин на основі різних катіонів. Експериментальне дослідження гострої токсичності досліджених іонних рідин та гетероциклічних сполук, що виявили високу антимікробну активність. Встановлення кореляційних показників залежності «активність-структура», «токсичність-структура. Узагальнення отриманих результатів роботи у вигляді звіту.

Початок етапу: 01.2019

Закінчення етапу: 12.2019

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Мурманська, 1, м. Київ, Київська обл., 02094, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380445599800, 380445585388

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національна академія наук України

Код за ЄДРПОУ: 00019270

Місцезнаходження: вул. Володимирська, 54, м. Київ, Київська обл., 01030, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442396594

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 6541230

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 1900.26
--

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

QSAR моделювання та експериментальні дослідження властивостей нових потенційно біоактивних сполук.

Назва роботи англійською:

QSAR modeling and experimental studies of new bioactive compounds properties.

Реферат українською:

Встановлено, що більшість солей імідазолію, як водорозчинних, так і водонерозчинних, із LD50 у діапазоні від 1 до 10 мг/л належать до IV класу помірнотоксичних речовин. Асиметричні імідазолієві солі з алкільним радикалом C12 є помірно- та малотоксичними речовинами із значеннями LD50 від 2,42 до 11,12 мг/л (IV та V класи), а симетричні з аналогічною довжиною алкільного ланцюга відносяться до III класу високотоксичних речовин. Зменшення довжини алкільного ланцюга у структурі асиметричних імідазолієвих солей практично не впливає на рівень їх токсичності, а у структурі симетричних солей приводить до суттєвого росту їх токсичного потенціалу-за I класом супертотоксичних речовин. Визначено, що значне зниження токсичних ефектів імідазолієвих солей відбувається або за рахунок наявності у їх будові структурного фрагменту 2-гідроксиетил-радикалу або комплексоутворення із β -циклодекстрином, що приводить практично до 10-разового зниження токсичності досліджених сполук і лише на 5-20%-го знижує їх антимікробні властивості. Онієві солі на основі катіону піридинію відносяться до III, IV та V класів високо-, помірно- та малотоксичних речовин. Помірна токсичність піридинієвих солей забезпечується функціоналізацією піридинового кільця гідроксиетильною групою, а - мала токсичність(V клас)-естер-функціоналізацією. Алкілгуанідинієві солі із естерфункціоналізованим алкільним ланцюгом за встановленим класом токсичності є представниками малотоксичних речовин (V клас). Більшість досліджених фосфонієвих солей із сірко замісниками у положенні 5 оксазольного кільця є високотоксичними сполуками(III клас), а 5-аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонієві солі представляють речовини IV класу - помірнотоксичних сполук. Інгібітори N-міристоїлтрансферази гриба *C.albicans* 1-додецил-3-метилімідазолій - 1-додецил-3-(2-гідроксиетил)імідазолій - та 1-додецилпіридиній хлориди із довгим алкільним ланцюгом C12 запропоновані як потенційні синтетичні агенти подвійної, антикандидозної та протиракової дії.

Реферат англійською:

It has been established that most of imidazolium salts, both water soluble and water insoluble, with LD50 in the range of 1 to 10 mg/l are moderately toxic compounds of class V. Also asymmetric imidazolium salts with alkyl chain C12 are moderate and low-toxic compounds with LD50 from 2,42 to 11,12 mg/l (IV and V classes), and symmetrical salts with similar length of alkyl chain belong to II class of highly toxic substances. Reduction of alkyl chain length in the structure of asymmetric imidazolium salts practically does not effect on the level of their toxicity, but the presence of such reduction in the structure of symmetric salts leads to a significant increase of the toxic potential corresponding to class 1 of supertoxic compounds. It is shown that significant reduction in toxic effects of imidazolium salts is due to the presence in their structure of 2- hydroxyethyl fragment or complex formation with β cyclodextrin, which leads in a 10-fold decrease in studied compounds toxicity of and only in 5-20% decrease in their antimicrobial activity. The pyridinium salts based are classified as classes I, IV and V high, moderate and low toxic substances. Functionalized pyridinium salts especially with hydroxyethyl group on the pyridine ring are moderate toxic compounds of IV toxicity class and esterfunctionalized pyridinium salts are low-toxic compounds of V class. Alkyl guanidinium salts based with esterfunctionalized alkyl chain are small toxic compounds of V class. Most of the studied sulfur-substituted phosphonium salts (at position 5 of the oxazole ring) are highly toxic compounds of III class toxicity, and the 5-amino-1,3-oxazol-4-ylphosphonium salts are moderately toxic compounds of the IV toxicity class. N-miristoiltransferaze of *Candida albicans* inhibitors 1-dodecyl-3-methylimidazolium - 1- dodecyl 3-(2- hydroxyethyl) imidazolium - and 1-dodecyl pyridinium chlorides are offered

as potential agents of dual action with antifungal and anticancer properties.

Індекс УДК: 577.21:576.314;576.52;577.352, 577.21; 576.314; 577.352

Коди тематичних рубрик: 34.15.37

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Метелиця Лариса Олексіївна

Науковий ступінь: к.б.н.

Вчене звання:

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Класифікація онієвих солей за токсичністю та типом хімічної модифікації як потенційних антимікробних агентів. Імідазолієві солі як сполуки подвійного типу дії з високими антикандидозними та протираковими властивостями.

Назва НТП англійською: Toxicity classification of onium salts as a potential antimicrobial agents is established depending on the type of their chemical modification. Imidazolium salts as dual type compounds with antifungal and anticancer properties are recommended.

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: медицина

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: За встановленими показниками гострої токсичності класифіковано ряд імідазолієвих, піридинієвих, алкілгуанідинієвих та фосфонієвих солей, як перспективних біоцидних агентів та представлено аналіз рівня їх токсичного потенціалу за формулою «структура-токсичність». Побудовано нові QSAR моделі для прогнозування активності сполук, для пошуку та розробки нових біорегуляторів відповідного механізму та типу дії. Десять тіазоловмісних похідних ізоніазиду, як інгібіторів еноїлредуктази *M. tuberculosis* запропоновано в якості потенційних протитуберкульозних агентів. Сім імідазолієвих солей як інгібіторів гомологу еукаріотичного тубуліну *S.aureus*, запропоновано як потенційні антистафілококові агенти. Ряд оксазол-трифеніл-фосфонієвих солей представлено як потенційні антикандидозні засоби із специфічним механізмом молекулярної дії. Продемонстровано, що інгібітори N-міристоїлтрансферази *C. albicans* є потенційними агентами подвійної, антикандидозної та протиракової, дії.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 01.2019

Закінчення етапу: 12.2019

Споживачі продукції: Вищі навчальні заклади та науково-виробничі установи в області нових біотехнологій

Перспективні ринки: Україна

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи: Права не надаються

Наявність бізнес-плану: Ні

Техніко-економічне обґрунтування: Ні

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

1. V.Kovalishyn, V.Brovarets, V.Blagodatnyi, I. Kopernyk, D. Hodyna, S.Chumachenko, O.Shablykin, O. Kozachenko, M. Vovk, M.Barus, M. Bratenko, L.Metelytsia / QSAR studies, synthesis and antibacterial assessment of new inhibitors against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis // Current Drug Discovery Technologies. – 2017. – V.14. – № 1. – P. 25-38.
2. I.B. Семенюта, В.Ю. Танчук, Є.О.Лобко, Л.О.Метелиця / Молекулярний докінг похідних 1,3-оксазолу в активному центрі тубуліну // Доповіді НАН України. – 2017. – № 1. – С.103-108.
3. Maria M. Trush, , Ivan V. Semenyuta, Sergey I. Vdovenko, Sergiy P. Rogalsky, Evgeniya O. Lobko, Larisa O. Metelytsia / Synthesis, spectroscopic and molecular docking studies of imidazolium and pyridinium based ionic liquids with HSA as potential antimicrobial agents // J. of Molecular Structure. – V.1137. – № 5. – 2017. – P. 692-699.
4. Protasov A1, Bardeau JF, Morozovskaya I, Boretska M, Cherniavska T, Petrus L, Tarasyuk O, Metelytsia L, Kopernyk I, Kalashnikova L, Dzhuzha O, Rogalsky S. / New promising antifouling agent based on polymeric biocide polyhexamethylene guanidine molybdate. // Environ. Toxicol Chem. 2017. – V.36. – № 9. – P. 2543-2551.
5. Soares A., Estevão M.S., Marques M.M.B., Kovalishyn V., A.R.S. Latino D., Aires-de-Sousa J., Ramos J., Viveiros M., Martins F. // Synthesis and Biological Evaluation of Hybrid 1,5- and 2,5-Disubstituted Indoles as Potentially New Antitubercular Agents. // Med. chem. – 2017. – V.13. – № 5. – P. 439-447.
6. М.А.Гуменная, И.С.Клименко, А.В.Стрюцкий, Д.М.Година, Л.А.Метелица, А.В.Шевчук, В.В.Кравченко, В.В.Шевченко / Синтез и антимикробные свойства олигомерных силсеквиоксанов, содержащих в органическом обрамлении квартернизованные атомы азота и гидроксильные группы. // Полимерный журнал. – 2017. – Т.39. – № 3. – P. 188-194.
7. Vasyl Kovalishyn, Natalia Abramenko, Iryna Kopernyk, Larysa Charochkina, Larysa Metelytsia, Igor V. Tetko , Willie Peijnenburg, Leonid Kustov / Modelling the toxicity of a large set of metal and metal oxide nanoparticles using the OCHEM platform. // Food and Chemical Toxicology. – 2018. – V.112. – P. 507-517.
8. Труш М. М., Головченко О. В., Броварець В. С., Калашнікова Л. Є., Метелиця Л. О. / Вплив етилсульфанільного фрагменту в положенні 5 1,3-оксазол-4-ілтрифенілфосфонієвих солей на їх антибактеріальні властивості. // Зб. тез доп. Х Укр. наук. конф. «Хімічні проблеми сьогодення» студентів, аспірантів і молодих учених з міжнар. участ. (27-29 березня, 2017 р., Вінниця), с.77.
9. Труш М.М. / Антибактеріальні властивості та токсичність довго ланцюгових імідазолієвих солей // Зб. тез допов. XIX наук. молод. конф. «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (26-28 квітня, 2017 р., Одеса), с.57.
10. M.M. Trush, V.V. Kovalishyn, L.E. Kalashnikova, L.O. Metelytsia / QSAR modeling for predicting activities of potencial Candida albicans inhibitors // IXth Intern. Chem. Conf. "KYIV-TOULOUSE" (4 – 9 june, 2017 p., Kyiv), p. 176.
11. Година Д.М., Рогальський С.П., Ковалішин В.В., Калашнікова Л.Є., Труш М.М., Метелиця Л.О. / Особливості хімічної будови імідазолієвих іонних рідин: QSAR моделювання та антибактеріальна активність. // Зб. матер. VII Укр. конф. «Домбровські хімічні читання-2017», (12-16 вересня, 2017р., Яремче), Д-20.
12. Патент України 118578. Шевченко В.В., Гуменна М. А., Клименко Н.С., Стрюцький О.В., Ворман М.Я., Метелиця Л.О., Година Д.М., Калашнікова Л.Є., Лобок С.І. Поліорганосилсесквиоксан з третинними аміногрупами як фунгіцидна речовина. Заявл. 21.03.2017, опубл. 10.08.2017, Бюл. №15.

13. Патент України 119379. Ворман М.Я., Рогальський С.П., Тарасюк О.П., Труш М.М., Метелиця Л.О., Лемешко В.М., Шевченко В.В. Поліетергуанідінгідрохлорид як антимікробний та фунгіцидний препарат. Заявл. 30.03.2017, опубл. 25.09.2017, Бюл. №18.
14. Патент України 123853 Рогальський С.П., Тарасюк О.П., Джу́жа О.В., Пархоменко В.І., Година Д.М., Метелиця Л.О. Пластифікатори для полівінілхлориду з антимікробною активністю. Заявл. 02.10.2017, опубл. 12.03.2018, Бюл. №5.
15. Diana Hodynaa, Vasyl Kovalishyn, Ivan Semenyuta, Volodymyr Blagodatnyi, Sergiy Rogalsky, Larisa Metelytsia / Imidazolium ionic liquids as effective antiseptics and disinfectants against drug resistant *S. aureus*: In silico and in vitro studies. // Computational Biology and Chemistry. – 2018. – V.73. – P. 127-138.
16. Maryna V. Kachaeva, Diana M. Hodyna, Ivan V. Semenyuta, Stepan G. Pilyo, Volodymyr M. Prokopenko, Vasyl V. Kovalishyn, Larysa O. Metelytsia, Volodymyr S. Brovarets / Design, synthesis and evaluation of novel sulfonamides as potential anticancer agents. // Computational Biology and Chemistry. – 2018. – V.74. – P. 294-303.
17. Vasyl Kovalishyn, Julie Grouleff, Ivan Semenyuta, Vitaliy O. Sinenko, Sergiy R. Slivchuk, Diana Hodyna, Volodymyr Brovarets, Volodymyr Blagodatny, Gennady Poda, Igor V. Tetko, Larysa Metelytsia / Rational design of isonicotinic acid hydrazide derivatives with antitubercular activity: Machine learning, molecular docking, synthesis and biological testing. // Chem. Biol. Drug. Des. – 2018. – V.92. – №1. – P. 1272-1278.
18. Maria M. Trush, Vasyl Kovalishyna, Alla D. Ocheretniuk, Larisa E. Kalashnikova, Volodymyr M. Prokopenko, Oleksandr V. Holovchenko, Oleksandr L. Kobzar, Volodymyr S. Brovarets, Larisa O. Metelytsia / New 1,3-oxazolyolphosphonium Salts as Potential Biocides: QSAR Study, Synthesis, Antibacterial Activity and Toxicity Evaluation. // Letters in Drug Design & Discovery. – 2018. – V. 15. – P. 1259-1267.
19. H.S. Sayiner, A.A.S. Abdalrahm, M.A. Başaran, V. Kovalishyn, F. Kandemirli / The Quantum Chemical and QSAR Studies on *Acinetobacter Baumannii* Oxphos Inhibitors. // Medicinal Chemistry. – 2018. – V. 14. – №3. – P. 253-268.
20. Maria Trush, Larysa Metelytsia, Ivan Semenyuta, Larisa Kalashnikova, Oleksiy Papeykin, Irina Venger, Oksana Tarasyuk, Larisa Bodachivska, Volodymyr Blagodatnyi, Sergiy Rogalsry / Reduced ecotoxicity and improved biodegradability of cationic biocides based on ester-functionalized pyridinium ionic liquids // Environmental Science and Pollution Research. – 2019. – V.26. – №5. – P. 4878-4889.
21. L. O. Metelytsia, D. M. Hodyna, O. L. Kobzar, V. V. Kovalishyn, I. V. Semenyuta / New anti-candida active nitrogen-containing bisphosphonates as inhibitors of farnesylpyrophosphate synthase *Candida albicans*. // Ukr. Biochem. J. – 2019. – V. 91. – №3. – P. 78-89.
22. Ivan V. Semenyuta, Oleksandr L. Kobzar Diana M. Hodyna, Volodymyr S. Brovarets, Larysa O. Metelytsia / In silico study of 4-phosphorylated derivatives of 1,3-oxazole as inhibitors of *Candida albicans* fructose-1,6-bisphosphate aldolase II. // Heliyon. – 2019. – V.5. – №4. – P. 1-26.
23. Maria M.Trush, Vasyl Kovalishyn, Alla D.Ocheretniuk, Oleksandr L. Kobzar, Marina V.Kachaeva, Volodymyr S. Brovarets, Larisa O. Metelytsia / QSAR Study of Some 1,3-Oxazolyolphosphonium Dsrivatives as New Potent Anti-*Candida* Agents and their Toxicity Evaluation. // Current Drug Discovery Technologies. – 2019. – V.16. – P. 204-209.
24. Maryna V. Kachaeva, Diana M. Hodyna, Nataliya V. Obernikhina, Stepan G. Pilyo, Yulia S. Kovalenko, Volodymyr M. Prokopenko, Oleksiy D. Kachkovsky, Volodymyr S. Brovarets / Dependence of the anticancer activity of 1,3-oxazole derivatives on the donor/acceptor nature of his substitutes. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2019. – V.56. – P. 3122-3134.
25. Година Д.М., Рогальський С.П., Ковалішин В.В., Благодатний В.М., Метелиця Л.О. / Симетричні та асиметричні імідазолієві іонні рідини як потенційні антибактеріальні агенти проти антибіотикорезистентних штамів *E.coli* // Зб. матеріалів III всеукраїнської наук. конф. «Актуальні задачі хімії: дослідження та

перспективи», (17 квітня, 2019 р., Житомир), С. 263-265.

26. Труш М.М., Калашнікова Л.Є., Рогальський С.П., Благодатний В.М., Метелиця Л.О. / Довголанцюгові солі гуанідинію як потенційні протигрибкові препарати // Зб. матеріалів III всеукраїнської наук. конф. «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи», (17 квітня, 2019 р., Житомир), С. 300-301.

27. Година Д.М., Рогальський С.П., Ковалішин В.В., Благодатний В.М., Метелиця Л.О. / Симетричні та асиметричні імідазолієві іонні рідини як потенційні антибактеріальні агенти проти антибіотикорезистентних штамів E. Coli. // Зб. матеріалів III Всеукраїнської наук. конф. «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи», (17 квітня, 2019 р., Житомир), С. 263-265.

28. Очеретнюк А.Д., Труш М.М., Кобзар О.Л., Калашнікова Л.Є. Благодатний В.М., Метелиця Л.О., Вовк А.І. / Біоцидні властивості адамантилвмісних похідних тіазолію // Зб. статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії» (за матеріалами VI Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених), (24 квітня, 2019 р., Ніжин), С. 82-85.

29. Kalashnikova L., Trush M., Hodyna D., Rogalsky S., Metelytsia L. / Importance of toxicological investigations in studying of prospects of new antifungal agents // «Modern science for new industries» (Collection of scientific papers of the Chinese-Ukrainian International Symposium on Innovation and Technology II 2019), (25 June, 2019 p., Igor Sikorsky KPI expert papers, Kyiv), P.1 57-61.

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Вовк Андрій Іванович

Перелік осіб-виконавців

Година Діана Миколаївна

(к.б.н., 02.00.10)

Деревянко Катерина Юріївна

Калашнікова Лариса Євгенівна

(к.б.н., 02.00.10)

Ковалішин Василь Володимирович

(к.х.н., 02.00.10)

Семенюта Іван Володимирович

(к.б.н., 02.00.10)

Труш Марія Миколаївна

Шут Олександр Олександрович

Відповідальний за підготовку

Бондаренко О.М.

облікових документів

Телефон

+38 (044) 573-27-01

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**

