

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0223U005003

Державний реєстраційний номер: 0122U002100

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 12-12-2023

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 2

Назва етапу: Дослідження нових похідних хінолонів та піролів як потенційних антимікробних агентів.

Початок етапу: 01.2023

Закінчення етапу: 12.2023

Вид звітного 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, буд. 1, м. Київ, 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, буд. 54, м. Київ, 01061, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442343243

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.): 600.000
--

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Нові антимікробні сполуки гетероциклічної природи проти мультирезистентних бактеріальних штамів: синтез, *in silico*, *in vitro* дослідження

Назва роботи англійською:

New antimicrobial heterocyclic compounds against multidrug-resistant bacterial strains: synthesis, *in silico*, *in vitro* studies

Реферат українською:

На основі сформованих баз даних хімічних сполук з антимікробними властивостями за допомогою онлайн платформи OCHEM створено нові якісні класифікаційні та регресійні QSAR-моделі з високою стабільністю та прогнозуючою здатністю для аналізу та відбору нових потенційних інгібіторів бактеріальних патогенів серед похідних хінолонів та піролів. Визначені на основі QSAR-прогнозу потенційно біоактивні трифлуороацетилзаміщені хінолони та трифлуорометилвмісні біциклічні піроли проти ряду бактеріальних патогенів були синтезовані, охарактеризовані за допомогою ЯМР ¹H, ¹⁹F, ¹³C та елементного аналізу, та вивчені *in vitro* і *in vivo*. Проведені *in vitro* дослідження синтезованих сполук із прогнозованою високою активністю підтвердили досконалість створених прогнозуючих моделей та дозволили рекомендувати ряд нових трифлуороацетилзаміщених хінолонів та трифлуорометилвмісних біциклічних піролів як перспективні антимікробні агенти проти широкого спектру грамнегативних та грампозитивних бактеріальних культур, таких як *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, та грибів роду *Candida*, в тому числі антибіотикорезистентних клінічних штамів. Токсикологічна оцінка перспективних сполук, проведена з використанням гідробіонта *Daphnia magna* як відомого біосенсора, засвідчила, що дані сполуки можна віднести до класу помірно- та малотоксичних речовин відповідно класифікації, розробленої Passino та Smith для гідробіонтів. Отримані *in silico* результати досліджень антибактеріального та протигрибкового механізму дії трифлуорометилвмісних біциклічних піролів методом молекулярного докінгу дозволили запропонувати бактеріальні ензими, такі як UDP-N-ацетиленолпірівілглюкозамінредуктаза та ланостерол 14- α -деметилаза, як відповідні потенційні біомішені, тоді як трифлуороацетилзаміщені хінолони можуть бути орієнтовані на бактеріальну ДНК-гіразу або топоізомеразу IV.

Реферат англійською:

Based on the formed databases of chemical compounds with antimicrobial properties by online platform OCHEM new qualitative classification and regression QSAR models with high stability and predictive ability were created for the analysis and selection of new potential inhibitors of bacterial pathogens among quinolone and pyrrole derivatives. Potentially bioactive trifluoromethylated bicyclic pyrroles and trifluoroacetyl-substituted quinolones identified based on QSAR prediction against several bacterial pathogens were synthesized, characterized by ¹H, ¹⁹F, ¹³C NMR, and elemental analysis, and studied *in vitro* and *in vivo*. Conducted *in vitro* studies of synthesized compounds with predicted high activity confirmed the excellence of the created predictive models and made it possible to recommend some of new trifluoroacetyl-substituted quinolones and trifluoromethylated bicyclic pyrroles as promising antimicrobial agents against a wide range of gram-negative and gram-positive bacterial cultures, such as *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and fungi *Candida*, including antibiotic-resistant clinical strains. The toxicological evaluation of promising compounds using the *Daphnia magna* hydrobiont as a known biosensor showed that tested compounds can be classified as moderately and slightly toxic substances according to the classification developed by Passino and Smith for hydrobionts. The obtained *in silico* results of the antibacterial and antifungal mechanism of action of trifluoromethylated bicyclic pyrroles by the molecular docking method allowed proposing bacterial enzymes, such

as UDP-N-acetylenolpyruvylglucosamine reductase and lanosterol 14- α -demethylase, as relevant potential biotargets, while trifluoroacetyl-substituted quinolones can be targeted to bacterial DNA gyrase or topoisomerase IV.

Індекс УДК: 547.7/.8, 615.281:577.1, 579.61/.62, 57.082

Коди тематичних рубрик: 31.21.27, 31.27.22, 34.27.29, 34.05.33

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Година Діана Миколаївна

Науковий ступінь: к.б.н.

Вчене звання:

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Нові QSAR-моделі антибактеріальної активності похідних піролів та хінолонів. Трифлуорометилвмісні піроли та трифлуороацетилзаміщені хінолони як ефективні антимікробні засоби.

Назва НТП англійською: New QSAR models of antibacterial activity of pyrrole and quinolone derivatives. Trifluoromethylated pyrroles and trifluoroacetyl-substituted quinolones as effective antimicrobials.

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: Органічна хімія, біоорганічна хімія, біологія, фармакологія, медична хімія

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Створені за допомогою платформи OCHEM нові QSAR-моделі із високою точністю та прогнозуючою здатністю були використані для пошуку та розробки нових похідних піролів та хінолонів як потенційних антибактеріальних агентів. Моделі представлено у вільному доступі на ресурсі OCHEM для використання науковцями, які працюють в області розробки нових лікарських засобів. Ряд трифлуорометилвмісних біциклічних піролів та трифлуороацетилзаміщених хінолонів з прогнозованою високою активністю були синтезовані та досліджені in vitro та in vivo. In vitro результати досліджень продемонстрували ефективність синтезованих сполук як антибактеріальних та протигрибкових агентів з широким спектром антимікробної дії, особливо проти мультирезистентних клінічних штамів грамнегативних, грампозитивних бактерій та грибів *Candida spp.* Перспективність отриманих результатів підтверджено in vivo дослідженнями гострої токсичності та in silico вивченням молекулярних механізмів активності досліджених сполук.

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

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 01.2023

Закінчення етапу: 12.2023

Споживачі продукції: Науково-дослідні інститути, науково-виробничі лабораторії та навчальні заклади, що працюють в області створення нових ефективних біорегуляторів антимікробної дії.

Перспективні ринки: Україна

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

IX. Бібліографічний опис

1. Hodyna D., Kovalishyn V., Semenyuta I., Kachaeva M., Shulha Y., Bugera M., Blagodatny V., Shablykin O., Metelytsia L. Design and Biological Evaluation of 4-Iminohydantoin Sulfamides as New Anti-Acinetobacter baumannii Agents. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2023. Vol. 13(6). P. 511. <https://doi.org/1.33263/BRIAC136.511> Q4
2. Hodyna D., Kovalishyn V., Kachaeva M., Shulha Y., Klipkov A., Shaitanova E., Kobzar O., Shablykin O., Metelytsia L. In Silico, In Vitro and In Vivo Study of Substituted Imidazolidinone Sulfonamides as Antibacterial Agents. *Chemistry & Biodiversity*. In Press. e202301267. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301267>. Q2
3. Diana Hodyna, Anton Klipkov, Maryna Kachaeva, Yurii Shulha, Vasyl Kovalishyn, Igor Gerus, Larysa Metelytsia. Machine learning approaches to design novel bicyclic trifluoromethylated pyrroles as antimicrobial agents. *Artificial Intelligence Chemistry*. Under Review. Manuscript ID: AICHEM-D-23-00130.
4. Diana Hodyna, Anton Klipkov, Yurii Shulha, Nadiia Shevchenko, Maryna Kachaeva, Vasyl Kovalishyn, Igor Gerus, Larysa Metelytsia. Trifluoroacetyl-substituted quinolones as new antibacterials against antibiotic resistant strains. *Letters in Applied NanoBioScience*. Under Review. Manuscript ID: Lianbs-3680.
5. Година Д.М., Качаева М.В., Кліпков А.А., Шульга Ю.В., Ковалішин В.В. Похідні 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1Н-Піролізину як потенційні антибактеріальні агенти. Матеріали I Міжнародної наукової конференції «Період трансформаційних процесів в світовій науці: задачі та виклики», 2 червня 2023 р., м. Одеса, Міжнародний центр наукових досліджень. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2023. С. 104-106. <https://doi.org/10.36074/mcnd-02.06.2023>.
6. Hodyna D., Shevchenko N., Klipkov A., Kovalishyn V., Metelytsia L. New N-methyl-3(trifluoroacetyl)quinolones as antibacterials in the Escherichia coli multiple resistance infections. *Proceedings of the XXV International Scientific and Practical Conference "Theoretical foundations of scientists and modern opinions regarding the implementation of modern trends"*, June 27–30, 2023, San Francisco, USA. International Science Group. 2023. P. 36-39.
7. Шевченко Н.М., Іщенко В.В., Кліпков А.А., Година Д.М., Герус І.І. Використання ц,п-ненасичених трифлуорометилкетонів у синтезі нових трифлуороацетилвмісних хінолонів. Тези доповідей XXIV Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії». Київ, 17-19 травня 2023 р. С.118.
8. Hodyna D.M., Kachaeva M.V., Bugera M. Ya., Shulha Yu.V. 2-Oxoimidazolidin-4-ylidenepiperidinesulfonilamides as potential antibacterials against multidrug-resistant microbial pathogens. *Збірник матеріалів VI Всеукраїнської наукової конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи»*, 5 жовтня 2022 року. Житомир: Видавець ПП «Євро-Волинь», 2022. С. 106-108.
9. Hodyna D.M., Kachaeva M.V., Shulha Yu.V., Bugera M.Ya., Kovalishyn V.V. QSAR modeling and design of imidazolidinone derivatives as new E. coli antibacterials. Матеріали XV наукової конференції молодих вчених «Мікробіологія в сучасному сільськогосподарському виробництві». 26 жовтня 2022 року, м. Чернігів, С. 22-23.
10. Година Д.М., Качаева М.В., Бугера М.Я., Шульга Ю.В. Анти-Acinetobacter baumannii активність імідазолідіонсульфонамідів з позитивним профілем токсичності. Матеріали IX Міжнародної науково-практичної конференції «Modern research in world science», 28-30.11.2022 року, м. Львів, Україна. С. 116-121. URL: <https://sci-conf.com.ua/ix-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-28-30-11-2022-lviv-ukrayina-arhiv/>.

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Вовк Андрій Іванович

д.х.н., 02.00.10

Перелік осіб-виконавців

Качаєва Марина Володимирівна
(02.00.10)

Кліпков Антон Анатолійович

Шульга Юрій Васильович
(к.х.н.)

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Бондаренко О.М.

Телефон

+38 (044) 573-27-01

Реєстратор

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

