

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ**

ГОДИНА

Діана Миколаївна

УДК 547.781 + 004.942 + 579.63

**QSAR ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ОЦІНКА АНТИМІКРОБНОЇ
АКТИВНОСТІ ІМІДАЗОЛІЄВИХ СОЛЕЙ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук**

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі медико-біологічних досліджень Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Науковий керівник: кандидат біологічних наук
МЕТЕЛИЦЯ Лариса Олексіївна
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
в.о. завідувача відділу медико-біологічних досліджень

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
БРАЖКО Олександр Анатолійович
Запорізький національний університет,
завідувач кафедри хімії та лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин

кандидат хімічних наук
АРТЕМЕНКО Анатолій Григорович
Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України,
старший науковий співробітник відділу молекулярної структури та хемоінформатики

Захист дисертації відбудеться "3" березня 2017 р. о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою: 02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Автореферат розісланий "27" січня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

В.О. Євдокименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пошук і створення ефективних біоактивних сполук та матеріалів для медицини та біотехнологій є пріоритетним завданням біоорганічної хімії. Одним із підходів до вирішення цієї проблеми є сучасні комп'ютерні технології – методи аналізу кількісного взаємозв'язку структура-активність (QSAR), що дозволяють здійснити апріорну оцінку властивостей хімічних сполук у поєднанні з експериментальними дослідженнями.

Не зважаючи на великий вибір біоцидних препаратів, на даний час залишається актуальною проблема розробки нових ефективних дезінфектантів, особливо для боротьби із мікробами, що викликають інфекційні захворювання, пошкодження харчових продуктів, біодеструкцію матеріалів, біообростання устаткування. Перспективними сполуками для розробки нового покоління ефективних біоцидів є імідазолієві солі (ІмС), які в літературі отримали назву імідазолієві іонні рідини, з високою антимікробною та антибіоплівковою активністю проти широкого спектру патогенних бактерій та грибів у порівнянні з вже відомими біоцидними засобами. Тому комп'ютерне моделювання та експериментальні дослідження антимікробних і токсичних властивостей нових сполук цього ряду як потенційних біоцидів було актуальним завданням дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась у рамках наукової теми «Комп'ютерний дизайн нових біоактивних сполук та дослідження зв'язку структура-активність» (Тема 2.1.10.18-14, № державної реєстрації 0114U003042).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було створення прогнозуючих QSAR моделей антимікробної активності імідазолієвих солей як ефективних біоцидів широкого спектру дії та експериментальне дослідження їх антибактеріальних та протигрибкових властивостей.

Для реалізації поставленої мети було визначено такі **завдання**:

1. Проаналізувати відомі дані з літературних джерел про біологічні властивості імідазолієвих солей та сформувати оригінальну базу даних про їх антимікробну активність.
2. На основі банку систематизованої інформації про антимікробні властивості досліджених сполук розробити ефективні QSAR моделі для прогнозування активності нових імідазолієвих солей як потенційних антимікробних агентів.
3. Експериментально дослідити антимікробну активність ряду імідазолієвих солей з прогнозованою антибактеріальною (проти бактеріальних культур *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) та протигрибковою (проти гриба *Candida albicans*) дією.
4. Встановити ефективність створених прогнозуючих QSAR моделей за експериментальними результатами досліджених сполук.

5. Вивчити гостру токсичність досліджених сполук та визначити потенційні можливості комплексу «імідазолієва сіль – β -циклодекстрин» у зниженні токсичності високоактивних сполук.

Об'єкт дослідження – ряд імідазолієвих солей як перспективних біоцидів з широким спектром антимікробної дії.

Предмет дослідження – QSAR моделювання, антимікробна активність, гостра токсичність імідазолієвих солей.

Методи дослідження. Розробку QSAR моделей здійснювали за допомогою методів випадкового лісу (WEKA-RF, Random Forest), штучних нейронних мереж (Associative Neural Network, ASNN) та k -найближчих сусідів (k -Nearest Neighbor Method, k -NN) з використанням онлайн платформи OCHEM та пакетів програм ALOGPS, E-State indices, ADRIANA.Code, Dragon V6.0, Chemaxon, Inductive descriptors. Оцінку антимікробної активності досліджуваних сполук визначали диско-дифузійним методом за діаметрами зон затримки росту мікробних культур – штами бактеріальних культур *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, культури гриба *Candida albicans* ATCC 10231 M 885 та клінічні ізоляти *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*. Гостру токсичність сполук досліджували на моделі гідробіонта зебрафіш (*Danio rerio*) за показником LD₅₀.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету стандартних комп'ютерних програм.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі зібраних та проаналізованих даних літератури (опублікованих до 2015 р.) сформовано оригінальні інформаційні бази про антимікробні властивості імідазолієвих солей проти певних штамів бактеріальних та грибкових культур.

Вперше на основі створених баз систематизованої інформації розроблено ефективні прогнозуючі класифікаційні та регресійні QSAR моделі для передбачення антимікробних властивостей нових сполук дослідженого ряду з урахуванням впливу типу аніона.

Продемонстровано високу ефективність класифікаційних QSAR моделей активності ІмС, у порівнянні з регресійними, для успішного пошуку нових сполук цього ряду як потенційних біоцидних агентів. Обґрунтовано використання розробленої класифікаційної QSAR моделі активності ІмС проти стандартного штаму *C. albicans* для конструювання нових ІмС як ефективних фунгістатичних засобів проти широкого спектру *Candida spp.*

Вперше встановлені показники антимікробних властивостей досліджених ІмС дозволили значно розширили експериментально-інформаційну базу про антимікробний спектр активності ІмС.

Встановлені закономірності взаємозв'язку між особливостями будови та активністю ІмС свідчать, що важливим фактором, відповідальним за рівень активності ряду досліджених сполук, є алкільний ланцюг C12 та наявність невеликих метильних, бутильних, алільних або 2-гідроксиетильних радикалів для асиметричних ІмС, а для симетричних – алкільний ланцюг із 6 або 8 атомів вуглецю у кожному ланцюзі.

Вперше експериментально отримані дані про гостру токсичність ІмС дозволили визначити один із підходів зниження гострої токсичності шляхом комплексоутворення високоактивних сполук із циклічним олігосахаридом β -циклодекстрином.

Практичне значення одержаних результатів. Систематизовані результати комп'ютерного моделювання про спектр антимікробних властивостей ІмС включено до бази хімічних сполук серверу OCHEM як основа для ефективного пошуку та моделювання нових ІмС в якості потенційних біоцидних агентів.

Використання створених ефективних прогнозуючих QSAR моделей антимікробних властивостей ІмС дозволяють визначати найбільш активні сполуки та, з високою долею імовірності, передбачати шляхи оптимізації структурних особливостей цих органічних речовин як перспективних біоцидів.

За результатами аналізу проведених віртуальних та експериментальних досліджень симетричні ІмС з кількістю атомів вуглецю з С6-С8 у структурі алкільних ланцюгів є перспективними потенційними високоактивними та малотоксичними біоцидами для подальшого вивчення.

Результати QSAR моделювання та експериментальні дослідження антимікробних властивостей ІмС, а також методологічний підхід до подолання їх гострої токсичності впроваджено у навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри біомедичної інженерії НТУУ «КПІ».

Особистий внесок здобувача. Дослідження антимікробних властивостей ІмС проведено за участю канд. мед. наук В.М. Благодатного – доцента кафедри мікробіології і епідеміології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, токсикологічне тестування та комп'ютерне QSAR моделювання біологічної активності досліджених сполук на науково-матеріальній базі відділу медико-біологічних досліджень здійснено особисто дисертантом.

Автор щиро вдячна канд. хім. наук, завідувачу лабораторією модифікації полімерів ІБОНХ НАН України С.П. Рогальському за фахову консультативну допомогу та надані для дослідження синтезовані зразки ІмС та їх комплекси з β -циклодекстрином, молодшому науковому співробітнику лабораторії модифікації полімерів ІБОНХ НАН України В.І. Пархоменку за проведений аналіз будови комплексів ІмС з β -циклодекстрином.

Також автор висловлює подяку старшому науковому співробітнику відділу медико-біологічних досліджень канд. хім. наук В.В. Ковалішину за консультативну та методичну допомогу у створенні QSAR моделей антимікробної активності ІмС.

Методологічний підхід та схеми дослідження, а також обговорення та узагальнення отриманих експериментальних результатів було здійснено разом з науковим керівником к.б.н. Л.О. Метелицею. Експериментальні дослідження, аналіз отриманих результатів, їх узагальнення та інтерпретація виконані автором особисто. Результати робіт, що опубліковані у співавторстві та увійшли до дисертаційної роботи, одержані здобувачем особисто.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, основні положення та висновки дисертації доповідалися на наукових конференціях: ХХІХ Науковій конференції з біоорганічної хімії і нафтохімії (Київ, 27-28 березня 2014 р.), ХІ Международной научно-практической конференции «Новейшие научные достижения» (Софія, 17-25 марта 2015 г.), ХІ Міжнародній науковій конференції студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» (Львів, 20-23 квітня, 2015 р.), ІІ Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії» (Ніжин, 10 квітня 2015 р.), ІХ Українській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 29–30 березня 2016 р.), ХІІ Міжнародній науковій конференції студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» (Львів, 19-21 квітня, 2016 р.), ХVІІІ Науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса, 17-20 травня, 2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 робіт, у тому числі 5 наукових статей та 7 тез наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 207 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, викладу отриманих результатів та їх обговорення, висновків, додатків та списку використаних джерел (272 найменувань). Робота ілюстрована 19 рисунками та 16 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Огляд літератури

В огляді наукової літератури проаналізовано дані про сучасний стан та тенденції розвитку та використання іонних рідин у біології та медицині як перспективних біоцидних агентів із широким спектром антимікробної активності. Особливу увагу приділено сучасним методам створення прогнозуючих комп'ютерних моделей біологічних властивостей імідазолієвих солей для пошуку та розробки нових ефективних та малотоксичних біоцидів на їх основі.

Матеріали та методи дослідження

Для створення прогнозуючих QSAR моделей сформовані індивідуальні вибірки похідних імідазолу, основну кількість яких становили ІмС, вносили в базу даних серверу OCHEM [<https://ochem.eu/>] у форматі Excel. Набори експериментальних даних налічували 48 структур інгібіторів *B. subtilis*, 83 – інгібітори *Ps. aeruginosa*, 127 – інгібіторів *E. coli*, 141 – інгібітор *S. aureus* та 88 – інгібіторів *C. albicans*. Для побудови регресійних QSAR моделей використовували метод штучних нейронних мереж (Associative Neural Network, ASNN) та метод *k*-найближчих сусідів (*k*-Nearest Neighbor Method, *k*-NN). Класифікаційні моделі будували за допомогою методу випадкового лісу

(WEKA-RF, Random Forest). Для розрахунку молекулярних дескрипторів використовували 6 пакетів програм, що об'єднують як дескриптори простого типу для підрахунку хімічних груп, так і дескриптори широкого спектру можливостей підрахунку хімічних структур, таких як: ALOGPS, E-State, ADRIANA.Code, Dragon V6.0, Chemaxon, Inductive descriptors, доступних на сервері OCHEM. В якості додаткового дескриптора використали параметр, що описує тип аніону (Type of anion). Точність всіх індивідуальних регресійних та класифікаційних моделей оцінювали за допомогою методу 5-разової перехресної перевірки.

Оцінку якості класифікації здійснювали за статистичними показниками – загальна точність як відсоток правильно класифікованих сполук (total accuracy), точність прогнозування для активних і неактивних сполук (precision), та коефіцієнти ефективності класів (class hit rate).

Прогнозуючу здатність регресійних QSAR моделей оцінювали за допомогою коефіцієнта перехресної оцінки q^2 . Область використання QSAR моделей (applicability domain) оцінювали за стандартним відхиленням прогнозів ансамблю регресійних QSAR моделей.

Всі ІмС та їх комплекси з β -циклодекстрином були синтезовані у лабораторії модифікації полімерів ІБОНХ НАН України.

Антимікробну активність синтезованих сполук та їх комплексів з β -циклодекстрином визначали *in vitro* диско-дифузійним методом на твердому поживному середовищі за діаметрами зон затримки росту мікроорганізмів [Bauer A., et al., 1966]. Для дослідження антибактеріальної активності використовували бактеріальні штами із колекції ATCC – грам-позитивні *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) та грам-негативні *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) та культуру гриба *Candida albicans* М 885 (ATCC 10231) і клінічні ізоляти грибів *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*.

Визначення гострої токсичності LD_{50} досліджених ІмС проводили *in vivo* на моделі гідробіонта зебрафіш (*Danio rerio*) за відомими стандартами (ОЕСР 203). Клас токсичності досліджених сполук визначали за D.R. Passino із співавторами [1987].

Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Україна 2001).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартної комп'ютерної програми Statistica 6.

Результати та обговорення

Створення QSAR моделей антимікробної активності ІмС. Класифікаційні та регресійні прогнозуючі QSAR моделі антимікробної активності інгібіторів *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*

створювали за показниками МІК. Навчальні вибірки формували за літературними джерелами.

При створенні класифікаційних QSAR моделей значення МІК розподіляли на дві умовні групи у співвідношенні приблизно 1:1 для бактерій, де 50% всіх сполук вважали активними і 50% неактивними та у співвідношенні 1:1,5 для гриба *C. albicans* де 40% всіх сполук вважали активними і 60% неактивними.

Статистичні параметри створених індивідуальних класифікаційних QSAR моделей антимікробної активності ІмС проти досліджених культур представлено у табл. 1.

Таблиця 1

Параметри класифікаційних QSAR моделей антимікробної активності ІмС

Параметри моделей	Моделі активності вибірки ІмС як інгібіторів культур				
	<i>B. subtilis</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Кількість дескрипторів	191	146	209	220	191
Precision (active) ¹	0.81	0.86	0.82	0.82	0.78
Precision (inactive) ²	0.86	0.90	0.85	0.81	0.80
Sensitivity ³	0.88	0.90	0.83	0.79	0.69
Specificity ⁴	0.79	0.86	0.84	0.84	0.87
Accuracy ⁵	83% ± 6.0	88% ± 4.0	83% ± 3.0	82% ± 4.0	80% ± 5.0

Примітка: ¹ Precision (active) – точність прогнозування сполук як активних; ² Precision (inactive) – точність прогнозування сполук як неактивних; ³ Sensitivity – чутливість для активного класу; ⁴ Specificity – специфічність для неактивного класу; ⁵ Accuracy – відсоток правильно класифікованих сполук.

Відсоток правильно класифікованих сполук по відношенню до всіх мікробних культур (total accuracy) склав 80-88%, що свідчить про високу прогнозуючу здатність побудованих класифікаційних QSAR моделей.

Процес створення регресійних QSAR моделей антимікробної активності СІМ включав побудову 4 моделей за допомогою методу ASNN на основі дескрипторів ALOGPS, E-State indices, ADRIANA.Code, Dragon V6.0, Chemaxon, Inductive, Type of anion та 1 моделі методом k-NN на основі дескрипторів ALOGPS, E-State indices, Type of anion проти кожного з досліджуваних мікроорганізмів. За результатами зазначеного прогнозу створювали консенсусну QSAR модель як умовно середньозважену величину на основі прогнозів 5 індивідуальних моделей, що відзначається більш високою точністю, ніж окремі індивідуальні моделі.

Такий підхід забезпечив оптимальне усереднення передбачень, розрахованих за індивідуальними моделями на основі кодування сполук за допомогою різноманітних дескрипторів та дозволив уникнути вірогідних

перебільшень або недооцінки певних передбачених властивостей сполук в залежності від структурних особливостей, включених в навчальний набір молекул.

Статистичні коефіцієнти розроблених регресійних консенсусних QSAR моделей для передбачення активності нових ІмС проти досліджених мікроорганізмів представлено у табл. 2 та графічно відображено на рис. 1-5.

Антимікробну активність, представлену у вигляді МІК, було трансформовано в значення $\log(1/\text{МІК})$ і використано в якості залежної змінної для побудови QSAR моделей.

Таблиця 2

Параметри регресійних консенсусних QSAR моделей антимікробної активності ІмС

Параметри моделей	Моделі активності вибірки ІмС як інгібіторів мікробних культур				
	<i>B. subtilis</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Кількість дескрипторів	250	246	276	283	262
$^1q^2$	0.86 ± 0.04	0.91 ± 0.03	0.83 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.84 ± 0.04
$^2R^2$	0.86 ± 0.04	0.91 ± 0.03	0.83 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.84 ± 0.04
$^3\text{RMSE}$	0.43 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.42 ± 0.03	0.44 ± 0.05
^4MAE	0.34 ± 0.04	0.18 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.30 ± 0.03

Примітка: $^1q^2$ - коефіцієнт перехресної оцінки; $^2R^2$ - квадрат коефіцієнта кореляції;

$^3\text{RMSE}$ - середньоквадратична помилка прогнозу; ^4MAE - середня абсолютна помилка

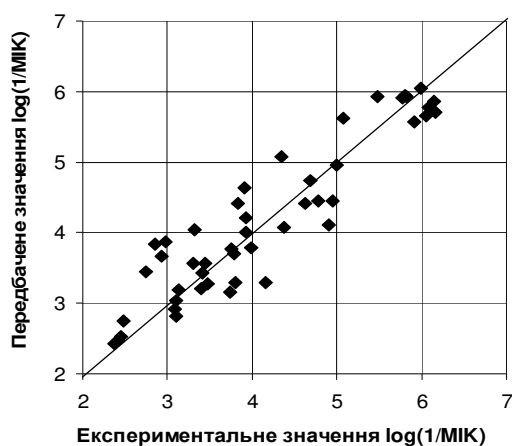


Рис. 1. Розподіл експериментальних та передбачених значень $\log(1/\text{МІК})$ для інгібіторів *B. subtilis*.

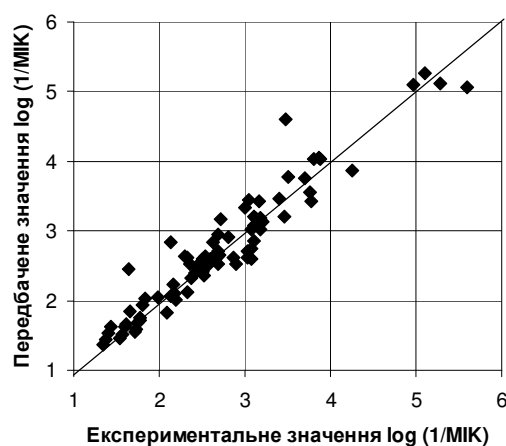


Рис. 2. Розподіл експериментальних та передбачених значень $\log(1/\text{МІК})$ для інгібіторів *Ps. aeruginosa*.

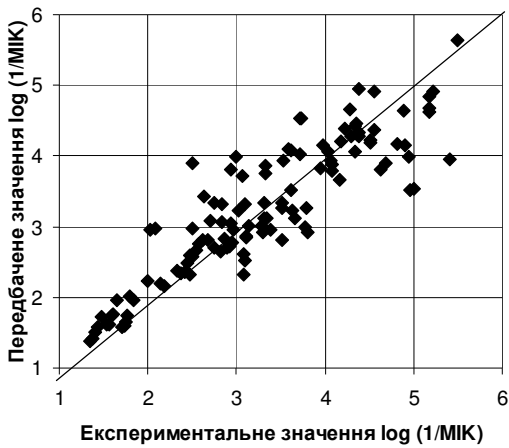


Рис. 3. Розподіл експериментальних та передбачених значень $\log(1/\text{МІК})$ для інгібіторів *E. coli*.

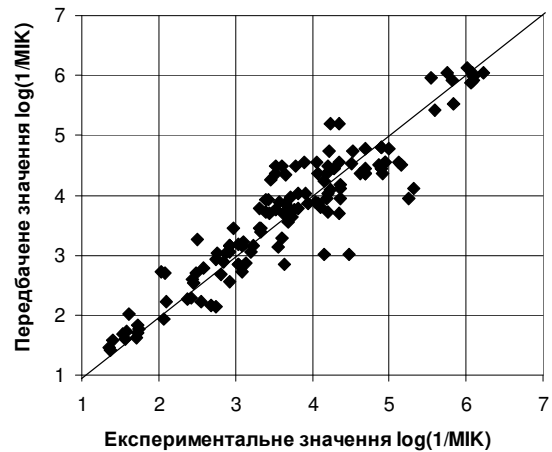


Рис. 4. Розподіл експериментальних та передбачених значень $\log(1/\text{МІК})$ для інгібіторів *S. aureus*.

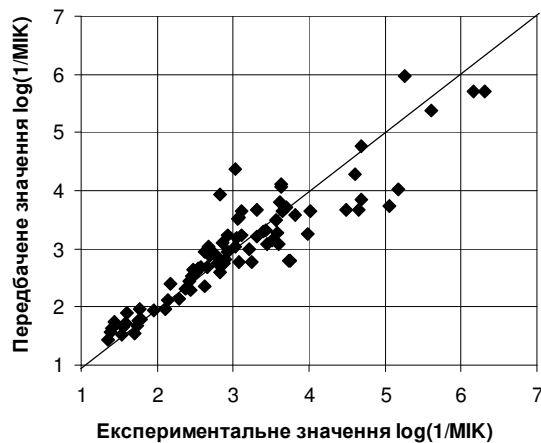


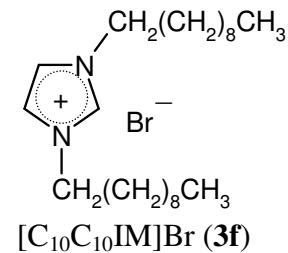
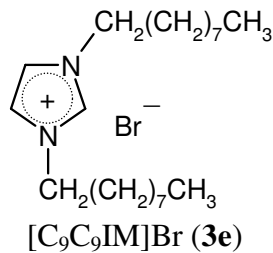
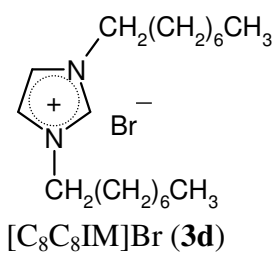
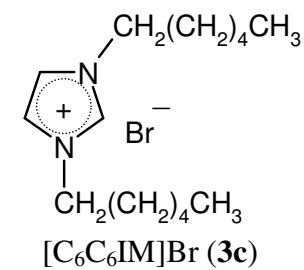
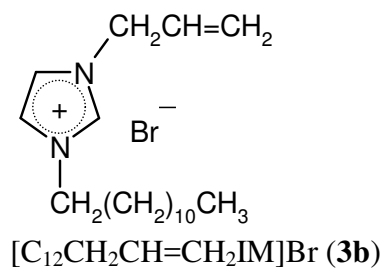
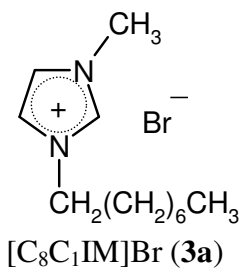
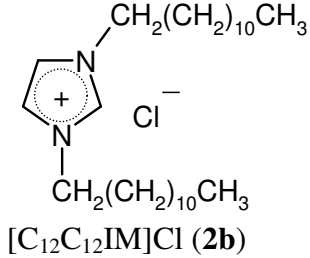
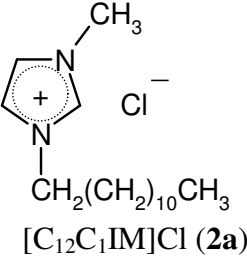
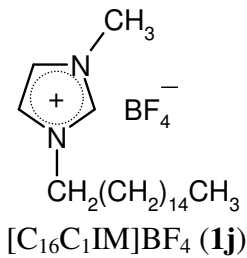
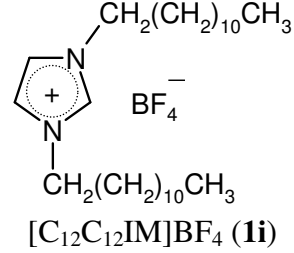
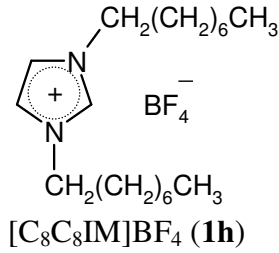
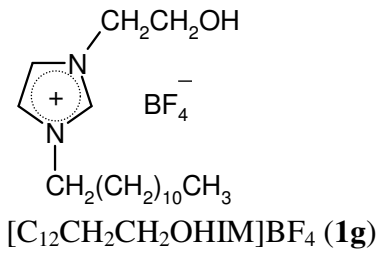
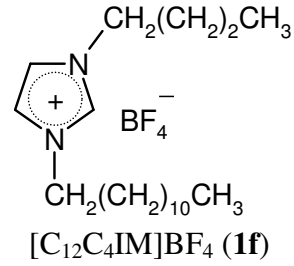
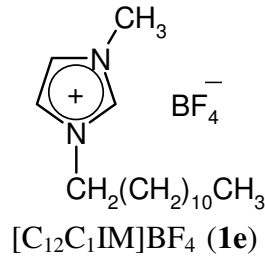
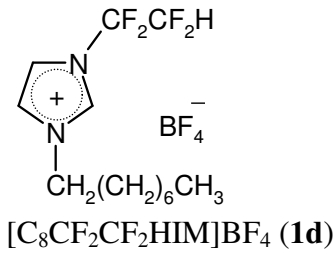
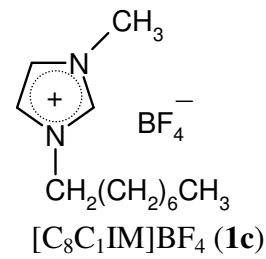
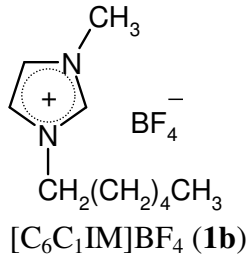
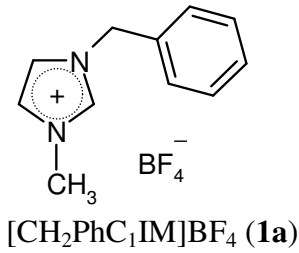
Рис. 5. Розподіл експериментальних та передбачених значень $\log(1/\text{МІК})$ для інгібіторів *C. albicans*.

На основі представлених параметрів для індивідуальних прогнозуючих QSAR моделей (табл. 2) можна зробити висновок про ефективність, стабільність та доцільність використання даних моделей для пошуку нових ІмС як перспективних антимікробних агентів. Про це свідчить високий показник коефіцієнту перехресної оцінки – q^2 , визначений для всіх консенсусних моделей у межах 0,84-0,91 та оптимальний діапазон значень середньоквадратичної помилки прогнозу – RMSE – 0,26-0,48.

Цей висновок підтверджують і графічні результати (рис. 1-5) встановленого співвідношення експериментальних значень $\log(1/\text{МІК})$ та передбачених значень $\log(1/\text{МІК})$ активності, значення якого для більшості сполук (90%) знаходиться в межах 1 $\log(1/\text{МІК})$.

Прогноз антимікробної активності синтезованих ІмС за створеними QSAR моделями. Аналіз результатів QSAR прогнозування активності відомих імідазолієвих солей проти культур бактерій *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. subtilis* та культури гриба *C. albicans* дозволив сформулювати певний ряд структур ІмС (рис. 6) для прогнозування їх антимікробної активності за

допомогою створених класифікаційних та регресійних QSAR моделей, подальшого синтезу та біологічного дослідження.



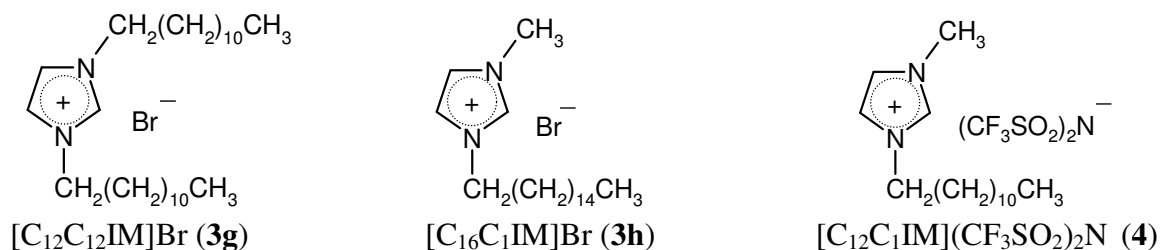


Рис.6. Хімічна структура сполук, відібраних для експериментальних досліджень.

Прогноз антимікробної активності синтезованих ІмС за класифікаційними QSAR моделями. Створені класифікаційні QSAR моделі застосовували для передбачення «класу» антимікробної активності синтезованих сполук за критерієм «активний» і «неактивний». Результати прогнозу за класифікаційними моделями наведено у табл. 3.

Таблиця 3

Прогноз антимікробної активності досліджених ІмС за класифікаційними QSAR моделями

Шифр сполуки	Прогноз активності ІмС як інгібіторів мікробних культур				
	<i>B. subtilis</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
1a	-	-	+	-	+
1b	-	-	+	+	+
1c	-	+	-	-	+
1d	-	+	-	-	-
1e	+	+	+	+	+
1f	+	+	+	+	+
1g	+	+	+	+	+
1h	+	+	+	+	+
1i	+	+	+	+	+
1j	+	+	+	+	+
2a	+	+	+	+	+
2b	+	+	+	+	+
3a	-	-	+	-	+
3b	+	+	+	+	+
3c	+	-	+	+	+
3d	+	+	+	+	+
3e	+	+	+	+	+
3f	+	+	+	+	+
3g	+	+	+	+	+
3h	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+

Примітка: + - сполука, передбачена як активна; - сполука передбачена як не активна.

За даними табл. 3 майже 90% сполук за класифікаційними моделями активності передбачені як активні.

Прогноз антимікробної активності синтезованих ІмС за регресійними QSAR моделями. Загальний прогноз активності синтезованих ІмС, як інгібіторів *B. subtilis*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* та *C. albicans* за всіма побудованими регресійними QSAR моделями представлено в табл. 4.

Таблиця 4

Результати прогнозу активності ІмС за регресійними QSAR моделями, $\log(1/\text{МІК})$

Шифр сполуки	Прогноз активності ІмС як інгібіторів мікробних культур				
	<i>B. subtilis</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
1a	2,90±0,43	1,92±0,27	3,80±0,66	2,65±0,47	3,19±0,41
1b	2,97±0,35	1,91±0,18	3,29±0,16	2,61±0,31	3,77±0,23
1c	3,18±0,24	2,17±0,12	3,62±0,38	3,09±0,08	4,16±0,21
1d	3,87±1,01	3,30±1,42	3,50±1,52	3,53±0,83	3,73±1,53
1e	4,29±0,14	2,68±0,09	4,12±0,27	4,36±0,12	4,39±0,23
1f	4,86±0,35	3,11±0,34	4,43±0,37	4,76±0,22	4,68±0,32
1g	4,18±0,27	3,70±0,76	4,65±0,59	4,30±0,23	4,88±0,62
1h	4,89±0,37	3,14±0,35	4,44±0,36	4,80±0,20	4,75±0,33
1i	5,19±0,47	3,20±0,45	4,22±0,53	4,88±0,31	4,96±0,39
1j	4,87±0,31	2,85±0,11	4,29±0,20	4,80±0,12	4,63±0,21
2a	4,29±0,14	2,68±0,09	4,12±0,27	4,36±0,12	4,39±0,23
2b	5,19±0,47	3,20±0,45	4,22±0,53	4,88±0,31	4,96±0,39
3a	3,16±0,25	2,16±0,11	3,74±0,22	3,10±0,14	4,16±0,23
3b	4,56±0,20	2,97±0,19	4,26±0,22	4,52±0,06	4,34±0,13
3c	3,86±0,24	2,70±0,28	4,35±0,40	3,95±0,16	4,28±0,32
3d	4,89±0,37	3,14±0,35	4,44±0,36	4,80±0,21	4,75±0,33
3e	5,06±0,42	3,19±0,39	4,38±0,39	4,88±0,24	4,76±0,32
3f	5,17±0,49	3,18±0,43	4,29±0,45	4,94±0,18	4,84±0,36
3g	5,19±0,47	3,20±0,45	4,22±0,53	4,88±0,31	4,96±0,39
3h	4,87±0,31	2,87±0,11	4,29±0,20	4,80±0,12	4,63±0,21
4	4,37±0,14	2,68±0,09	4,12±0,27	4,36±0,12	4,39±0,23

Використання регресійних QSAR моделей для прогнозування антимікробної активності сполук дозволило розподілити їх на 4 умовні групи за значенням активності (МІК) в межах 10, 100, 1000 та 10000 мкмоль. Причому, для кожного виду мікроорганізму спостерігалася різна за рівнем передбачена активність ІмС.

Дослідження антимікробної активності синтезованих ІмС з прогнозованою активністю. У табл. 5 представлено результати дослідження антибактеріальної активності досліджених ІмС.

Антибактеріальна активність синтезованих ІмС за діаметрами зон затримки росту мікробних культур (мм), $M \pm m$, $n=3$

Шифр сполуки	Концентрація сполуки, %	Діаметри зон затримки росту бактеріальних культур, (мм)			
		<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>
1a	1,0	н/а	н/а	н/а	9,6±0,6
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
1b	1,0	н/а	н/а	н/а	н/а
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
1c	1,0	н/а	н/а	н/а	9,6±0,3
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
1d	1,0	н/а	н/а	н/а	н/а
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
1e	1,0	25,0±0,6	29,3±0,6	31,7±0,3	32,6±1,2
	0,1	11,3±0,6	16,7±0,9	18,3±0,9	19,7±0,3
1f	1,0	28,3±0,3	20,3±0,6	25,7±0,3	26,3±0,3
	0,1	13,0±0,6	15,0±0,6	16,3±0,6	18,3±0,9
1g	1,0	27,3±0,3	25,3±0,3	21,0±0,6	26,0±0,6
	0,1	9,7±0,3	11,0±0,6	7,6±0,3	12,0±0,9
1h	1,0	32,3±0,3	38,0±0,6	31,3±0,6	37,7±0,9
	0,1	21,7±0,3	23,3±0,6	20,3±0,3	25,3±0,3
1i	1,0	14,3±0,3	14,7±0,3	11,3±0,6	12,7±0,3
	0,1	8,3±0,3	н/а	н/а	н/а
1j	1,0	11,0±0,6	8,3±0,3	10,3±0,3	10,0±0,6
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
2a	1,0	29,3±0,3	30,7±0,6	33,7±0,9	27,7±0,9
	0,1	15,0±0,6	24,0±0,6	21,7±0,9	15,0±0,6
2b	1,0	15,0±0,6	10,3±0,3	11,7±0,9	10,3±0,3
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
3a	1,0	н/а	11,7±0,9	9,7±0,3	н/а
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
3b	1,0	29,0±0,6	27,3±0,6	23,7±0,9	27,7±0,9
	0,1	19,7±0,9	18,7±0,3	17,3±0,3	20,3±0,3
3c	1,0	42,0±0,6	35,7±0,9	37,7±0,6	38,3±0,3
	0,1	19,3±0,3	15,7±0,6	15,7±0,9	25,0±0,9
3d	1,0	31,0±0,6	32,3±1,2	30,7±0,6	34,0±0,6
	0,1	23,3±1,2	26,7±0,3	25,0±0,3	23,7±0,3
3e	1,0	16,7±0,9	27,0±0,3	29,3±0,9	19,0±0,6
	0,1	11,0±0,6	20,3±0,3	21,3±0,6	14,3±0,3
3f	1,0	16,0±0,6	12,3±0,3	14,7±0,6	13,3±0,6
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а

3g	1,0	11,3±0,3	11,3±0,6	13,0±0,6	8,3±0,3
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
3h	1,0	7,3±0,3	7,7±0,3	13,3±0,3	12,3±0,3
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
4	1,0	20,3±0,3	20,3±0,3	24,3±0,3	23,3±0,6
	0,1	11,7±0,9	10,3±0,6	16,3±0,3	10,7±0,3

Примітка: активними вважали сполуки, що формували діаметри зон затримки росту мікробної культури ≥ 15 мм; н/а – сполука неактивна.

Результати мікробіологічних досліджень (табл. 5) засвідчили, що тип аніону у структурі ІмС не впливає на рівень антибактеріальної активності сполук. Так, для порівняння – структури **1c**, **1d** та **3a** з алкільним ланцюгом (АЛ) С8 та аніонами $[\text{BF}_4]^-$ та $[\text{Br}]^-$ відповідно виявилися однаково не активними. Сполуки **1h** та **3d** з аніонами $[\text{BF}_4]^-$ та $[\text{Br}]^-$ відповідно, що містять у своїй структурі два однакових АЛ по 8 атомів вуглецю, виявили однаково високий рівень активності у своїх групах і становили в середньому $33,3 \pm 0,3$ мм (діаметри зон затримки росту бактеріальних культур). Сполуки **1j** та **3h**, що різняться за аніонами – $[\text{BF}_4]^-$ та $[\text{Br}]^-$ відповідно та містять АЛ з 16 атомів вуглецю, виявили однаково низький рівень активності – діаметри зон затримки росту досліджених бактеріальних культур виявилися менше 15 мм. Сполуки **1e**, **2a** та **4** з різними аніонами $[\text{BF}_4]^-$, $[\text{Cl}]^-$ та $[\text{TFSI}]^-$ відповідно, що мають у складі один, однаковий за довжиною, АЛ С12, продемонстрували аналогічно високу активність проти всіх досліджених мікробних культур.

Асиметричні сполуки **1f**, **1g** з аніоном $[\text{BF}_4]^-$, та **3b** з аніоном $[\text{Br}]^-$ з АЛ з 12 атомів вуглецю та 1-бутил-, 1-2-гідроксиетил- та аліл-радикалами відповідно показали також високу антибактеріальну активність. Діаметри зон затримки росту досліджених бактеріальних культур для сполук **1f**, **1g**, **3b** становили від $20,3 \pm 0,3$ до $29,0 \pm 0,6$ мм.

Таким чином, наявність у структурі асиметричних ІмС АЛ С12 є важливим фактором набуття сполукою високої антибактеріальної активності незалежно від типу аніону. А симетричні ІмС з двома АЛ із тією ж кількістю атомів вуглецю – С12 суттєво поступаються активності асиметричним.

З іншого боку, наявність у структурі ІмС одного АЛ С8 незалежно від типу аніону приводить до повної втрати сполуками антибактеріальної активності. Молекулярна структура ІмС, що містить два АЛ із довжиною С8 забезпечує високий рівень антибактеріальної активності незалежно від типу аніону.

Результати дослідження протигрибкових властивостей ІмС представлено у табл. 6.

Противігрибкова активність досліджених ІмС за діаметрами зон затримки
росту культури *Candida spp.* (мм), $M \pm m$, $n=3$

Шифр сполуки	Концентрація сполуки, %	Діаметри зон затримки росту грибкових культур роду <i>Candida</i> , (мм)			
		<i>C. albicans</i> АТСС	Клінічні ізоляти		
			<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>
1a	1,0	9,3±0,3	н/а	17,7±0,6	19,0±0,6
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
1b	1,0	н/а	н/а	н/а	н/а
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
1c	1,0	29,7±0,9	9,7±0,3	28,7±0,9	49,3±0,6
	0,1	11,0±0,6	н/а	15,0±0,6	27,7±0,3
1d	1,0	н/а	н/а	н/а	н/а
	0,1	н/а	н/а	н/а	н/а
1e	1,0	54,7±0,3	27,6±0,6	30,9±0,6	51,7±0,9
	0,1	38,0±0,9	22,3±0,3	14,3±0,3	22,7±0,3
1f	1,0	41,3±0,6	30,7±0,3	40,3±0,3	48,0±0,3
	0,1	19,7±0,6	14,7±0,9	29,7±0,3	25,3±0,6
1g	1,0	55,0±0,3	29,7±0,6	47,0±0,3	60,0±0,3
	0,1	31,3±0,6	14,3±0,6	26,7±0,9	34,7±0,6
1h	1,0	28,0±0,3	33,7±0,9	37,3±0,6	41,7±0,3
	0,1	21,3±0,9	15,3±0,6	18,7±0,9	22,0±0,6
1i	1,0	11,7±0,3	11,3±0,6	12,0±0,3	23,0±0,3
	0,1	8,7±0,6	8,3±0,3	9,3±0,6	19,3±0,6
1j	1,0	18,0±0,3	10,0±0,6	14,7±0,3	22,3±0,6
	0,1	12,7±0,6	н/а	9,7±0,9	17,7±0,9
2a	1,0	53,3±0,9	28,0±0,3	36,3±0,6	63,7±0,3
	0,1	37,7±0,3	17,7±0,6	18,0±0,3	38,3±0,3
2b	1,0	11,0±0,3	11,3±0,6	13,3±0,3	19,7±0,6
	0,1	9,3±0,3	8,7±0,3	9,0±0,9	17,3±0,3
3a	1,0	29,3±0,6	14,0±0,3	30,0±0,9	58,0±0,3
	0,1	11,0±1,2	9,3±0,6	11,7±0,3	37,7±0,3
3b	1,0	54,0±0,3	33,7±0,3	48,3±0,9	62,3±0,3
	0,1	31,3±0,6	22,0±0,6	30,7±0,6	38,7±0,6
3c	1,0	27,3±0,3	14,7±0,6	22,3±0,3	42,7±0,3
	0,1	17,7±0,3	9,7±0,3	11,3±0,3	31,3±0,6
3d	1,0	30,7±0,6	33,3±0,9	40,3±0,6	48,0±0,6
	0,1	19,7±0,3	21,7±0,3	22,7±0,9	29,3±0,3
3e	1,0	22,0±0,3	26,3±0,3	30,0±0,3	40,7±0,3
	0,1	16,7±0,6	16,0±0,6	25,7±0,6	27,0±0,6
3f	1,0	14,0±0,6	14,7±0,3	18,7±0,6	21,7±0,6
	0,1	11,7±0,3	12,0±0,6	15,0±0,6	14,7±0,3

3g	1,0	14,3±0,3	18,3±0,6	19,7±0,9	21,0±0,3
	0,1	10,0±0,9	11,0±0,9	9,3±0,6	14,3±0,3
3h	1,0	13,0±0,6	14,3±0,6	15,7±0,6	15,3±0,6
	0,1	н/а	8,0±0,9	11,7±0,3	11,7±0,6
4	1,0	55,7±0,6	20,3±0,3	48,0±0,3	70,0±0,3
	0,1	32,0±0,3	12,7±0,6	36,7±0,6	41,3±0,6

Примітка: активними вважали сполуки, які формували діаметри зон затримки росту мікробної культури ≥ 15 мм; н/а – сполука неактивна.

Аналіз результатів дослідження протигрибкової активності досліджених сполук, представлених у табл. 6, свідчить про більшу чутливість грибової культури *S. albicans* ATCC 10231 М 885 до дії ІмС, ніж бактеріальної (штами ATCC). Продемонстровані результати протигрибкової активності досліджених ІмС, як ефективних біоцидних агентів, проти стандартного штаму та клінічних ізолятів гриба роду *Candida* підтвердили встановлені для антибактеріальної активності загальні закономірності дії ІмС за типом «структура-активність». А саме, асиметричні сполуки з одним довгим АЛ С12 та другим коротким метил-, бутил-, аліл- або 2-гідроксиетил- АЛ виявили найвищий ступінь активності проти досліджених грибових культур аналогічно активності цих же сполук проти бактеріальних штамів. Протигрибкова активність симетричних сполук з двома АЛ по 6 або 8 атомів вуглецю трохи поступалася активності асиметричним з АЛ С12. Важливою особливістю одноланцюгових ІмС, які містять у своїй структурі АЛ С8, є прояв лише протигрибкових властивостей. Це може бути пов'язано з особливостями метаболізму грибів як еукаріотів у порівнянні з бактеріями прокаріотами, функціональні особливості яких суттєво відрізняються від шляхів метаболізму еукаріотів.

Аналіз ефективності створених прогнозуючих QSAR моделей за результатами експериментальних досліджень ІмС. Отримані експериментальні результати дозволили встановити не тільки роль основних структурних особливостей сполук у прояві антимікробних властивостей, а й оцінити ефективність створених класифікаційних та регресійних QSAR моделей.

Розроблені класифікаційні QSAR моделі за показником відсотка вірно прогнозованих сполук (70%) представляються найбільш ефективними у порівнянні з регресійними (50%) для пошуку нових антимікробних агентів в ряду ІмС.

Визначення гострої токсичності ІмС. Визначені показники LD₅₀ для *Danio rerio* за класифікацією D.R Passino із співавторами дозволило віднести досліджені ІмС до певних класів токсичності. Так, жодна із досліджених сполук не належить до класу відносно нетоксичних сполук із LD₅₀ >1000 мг/л (I) та практично нетоксичних із LD₅₀ 100-1000 мг/л (II), водонерозчинні сполуки **1g** та **4** із LD₅₀ 11,12 та 10,34 мг/л відповідно можна віднести до класу помірно токсичних (III) із LD₅₀ 10-100 мг/л. Найбільша кількість ІмС як водорозчинних, так і водонерозчинних – **1a-1f**, **1h**, **2a**, **3a-3d** є малотоксичними сполуками (IV) із LD₅₀ 1-10 мг/л. Водорозчинна сполука **2b** і водонерозчинні сполуки **1i** та **3g** із

LD_{50} 0,69, 0,98 та 0,96 мг/л відповідно належать до класу високотоксичних речовин (V) з діапазоном LD_{50} 0,1-1 мг/л. Водонерозчинна сполука **1j** та водорозчинні ІмС **3e**, **3f** та **3h** із $LD_{50} < 0,1$ мг/л входять до класу надзвичайно токсичних сполук (VI). Таким чином, досліджені ІмС, незалежно від типу аніону, довжини та розгалуженості АЛ, не є екологічно безпечними. На обраній моделі гідробіонта зебрафіш ІмС виявляють різну токсичність від помірно нетоксичних до надзвичайно токсичних – лише 4 сполуки із всіх досліджених ІмС.

Вплив комплексів β -циклодекстрину з ІмС на показники токсичності та активності досліджених сполук.

β -Циклодекстрин (β -ЦД) застосовували як відомий комплексоутворювач для зниження гострої токсичності біологічно активних сполук. На рис. 7. та рис. 8. графічно у вигляді відсотку до контролю представлено токсичність ряду досліджених ІмС та їх комплексів з β -ЦД (за контроль – 100% – приймали отриманий показник найвищої токсичності 0,1 мг/л для $[C_{16}C_1IM]BF_4$).

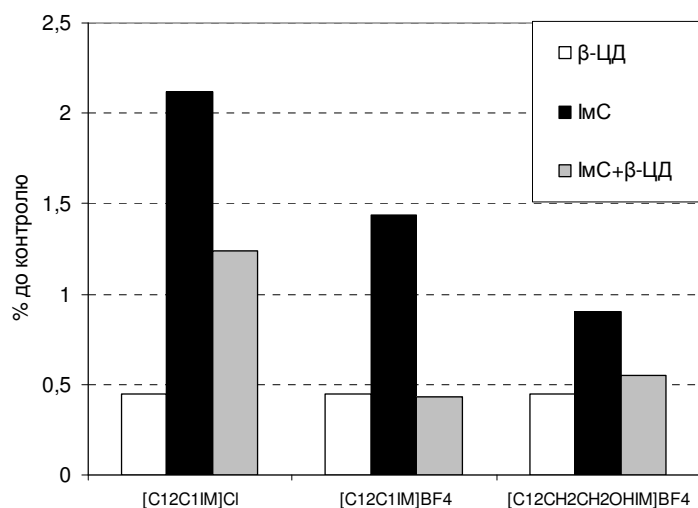


Рис. 7. Вплив комплексоутворювача β -ЦД на гостру токсичність ІмС з високою антимікробною активністю

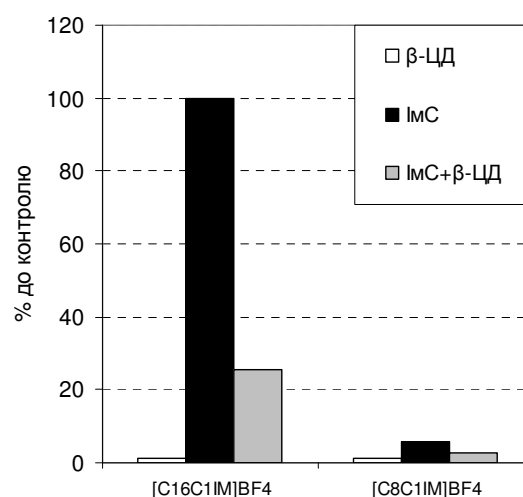


Рис. 8. Вплив комплексоутворювача β -ЦД на гостру токсичність ІмС з низькою антимікробною активністю

Дані рис. 7 та рис. 8 засвідчують, що гостра токсичність ІмС у комплексі з β -ЦД знижується у порівнянні з гострою токсичністю вихідних ІмС в середньому більш ніж у 2 рази для всіх досліджених сполук.

Важливо відмітити, що антимікробний потенціал досліджених ІмС практично не зазнав впливу за умов комплексоутворення з β -ЦД. На рис. 9 та рис. 10 показано, що комплексоутворювач β -ЦД лише на 5-20% знижував рівень антибактеріальної та протигрибової активності вихідних сполук.

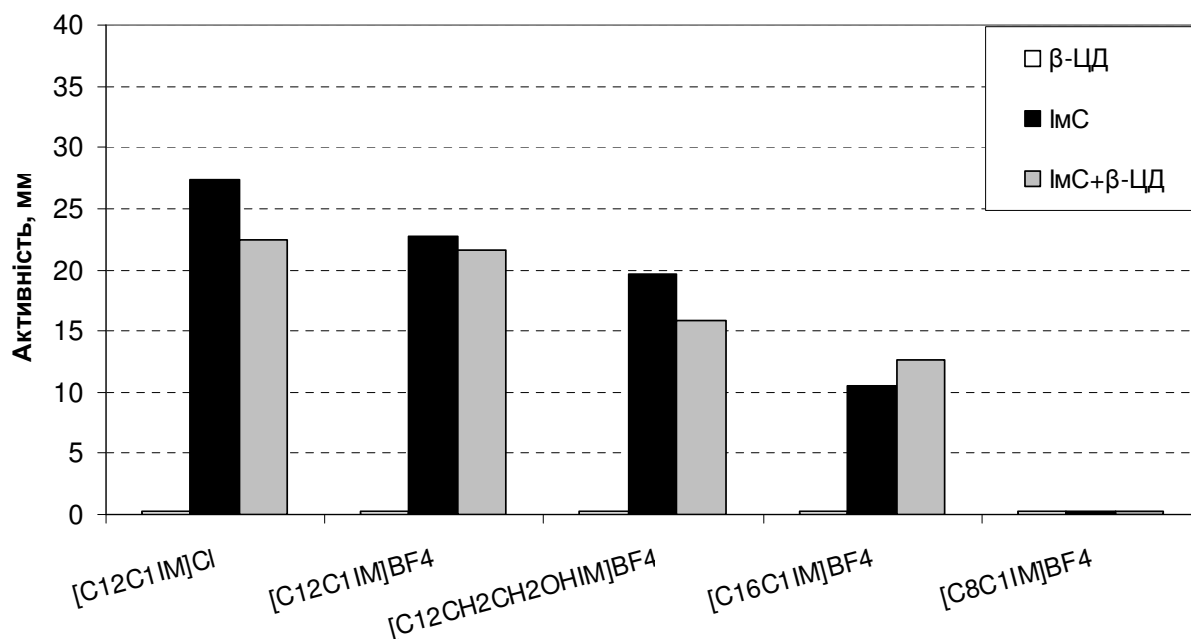


Рис. 9. Вплив комплексоутворювача β-ЦД на антибактеріальну активність ImC

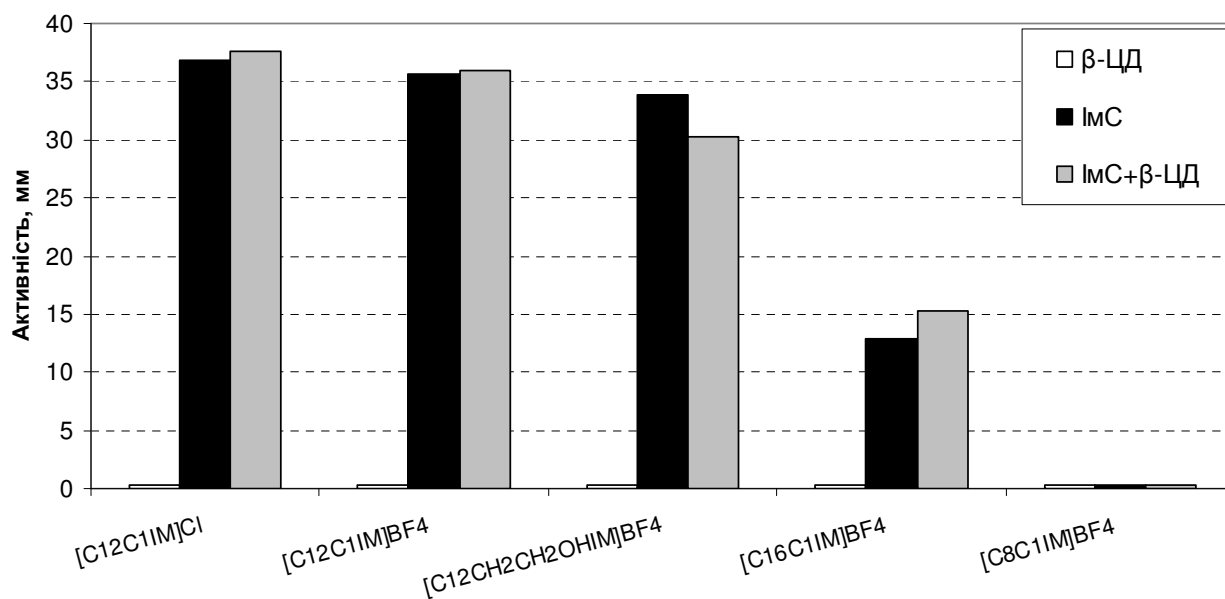


Рис. 10. Вплив комплексоутворювача β-ЦД на протигрибкову активність ImC

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі конструювання нових малотоксичних біоцидів на основі імідазолієвих солей за допомогою комп'ютерних технологій та експериментальних біологічних методів досліджень. За результатами QSAR моделювання та отриманими показниками

антимікробної активності та гострої токсичності ІмС зроблено наступні висновки.

1. Встановлено, що створені стабільні класифікаційні та регресійні QSAR моделі на основі оригінальних інформаційних баз даних про антимікробні властивості імідазолієвих солей проти бактеріальних культур *B. subtilis*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* та гриба *C. albicans* є ефективним інструментом для пошуку та конструювання потенційних біоцидів.

2. Експериментальними дослідженнями підтверджено, що важливим фактором прояву високого рівня антимікробних властивостей ІмС є довжина алкільного ланцюга, що містить 12 атомів вуглецю, та наявність невеликих метильних, бутильних, алільних або 2-гідроксиетильних радикалів для асиметричних сполук, а для симетричних ІмС оптимальна довжина алкільного ланцюга – 6 або 8 атомів вуглецю у кожному ланцюгу.

3. За показниками відсотку вірно прогнозованої активності сполук встановлено, що класифікаційні QSAR моделі антибактеріальної та протигрибкової активності ІмС є найбільш ефективними для пошуку нових сполук цього ряду як потенційних біоцидних агентів. Класифікаційна QSAR модель протигрибкової активності ІмС проти стандартного штаму *C. albicans* є доцільною для пошуку та конструювання нових ІмС як ефективних протигрибкових засобів проти широкого спектру *Candida spp.*

4. На підставі результатів експериментальних досліджень гострої токсичності ІмС виявлено, що більшість ІмС, як симетричних, так і асиметричних, відносяться до малотоксичних сполук. Проте, за виключенням декількох сполук, показник LD₅₀ для асиметричних ІмС знаходиться у діапазоні від 3 до 11 мг/л, а для симетричних – до 3 мг/л.

5. Продемонстровано перспективність використання β-циклодекстрину у комплексі з ІмС для зниження гострої токсичності сполук.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Година Д.М. Антимікробні властивості і токсичність імідазолієвих іонних рідин та їх комплексів з β-циклодекстрином / Д.М. Година, Л.В.Кобріна, Л.Є. Калашнікова, Л.О. Метелиця, С.П. Рогальський, О.П. Тарасюк, С.В. Рябов, С.В. Лаптії // Доповіді НАН України. – 2015. – № 3. – С. 107-113.

2. Година Д.М. Синтез та антимікробна активність водонерозчинних іонних рідин з катіоном 1-алкіл-3-метилімідазолію / Д.М. Година, Л.О. Метелиця, В.І. Пархоменко, С.П. Рогальський // Ukr. Bioorg. Acta. – 2014. – Т. 12, №1. – С. 18-23.

3. Hodyna D. Efficient antimicrobial activity and reduced toxicity of 1-dodecyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate ionic liquid/β-cyclodextrin complex / D. Hodyna, J.-F. Bardeau, L. Metelytsia, S. Riabov, L. Kobrina, S. Laptiy, L. Kalashnikova, V. Parkhomenko, O. Tarasyuk, S. Rogalsky // Chemical Engineering Journal. – 2016. – V. 284. – P. 1136–1145.

4. Hodyna D. Antibacterial Activity of Imidazolium-Based Ionic Liquids Investigated by QSAR Modeling and Experimental Studies / D. Hodyna, V. Kovalishyn, S. Rogalsky, V. Blagodatnyi, K. Petko and L. Metelytsia // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2016. – V. 88, №3. – P. 422-433.

5. Hodyna D. Imidazolium Ionic Liquids as Potential Anti-Candida Inhibitors: QSAR Modelling and Experimental Studies / D. Hodyna, V. Kovalishyn, S. Rogalsky, V. Blagodatnyi, L. Metelytsia // *Current Drug Discovery Technologies*. – 2016. – V. 13, №2. – P. 109-119.

6. Hodyna D.M. Antimicrobial properties of imidazolium ionic liquids and their complexes with β -cyclodextrin / D.M. Hodyna, L.E. Kalasnikova, L.O. Metelytsia, S.P. Rogalsky, O.P. Tarasyuk, L.V. Kobrina, S.V. Riabov // *XXIX наукова конференція з біоорганічної хімії і нафтохімії*. – Київ. – 2014. – С. 107-108.

7. Hodyna D. A comparative study of imidazolium and imidazolinium ionic liquids: antimicrobial activity and acute toxicity / D. Hodyna, M. Trush, L. Metelytsia, O. Tarasyuk, S. Rogalsky // *XI Международная научно-практическая конференция «Новейшие научные достижения»*. – София. – 2015. – Т. 13. – С. 37-39.

8. Година Д. Антикандидозна активність водонерозчинних іонних рідин з катіоном 1-алкіл-3-метил-імідазолію / Д. Година, Л. Метелиця, С. Рогальський, В. Пархоменко // *XI міжнар. наук. конф. студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології»*. – Львів. – 2015. – С. 333-334.

9. Година Д.М. QSAR моделі антимікробної активності іонних рідин на основі катіонів імідазолію, піролідинію та піперидинію / Д.М. Година, В.В. Ковалішин, С.П. Рогальський, Л.О. Метелиця // *Матеріали II міжнар. зочної науково-практ. конф. молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії»*. – Ніжин. – 2015. – С. 56-59.

10. Година Д.М. Алкільний ланцюг як фактор, що визначає антибактеріальні властивості імідазолієвих іонних рідин / Д.М. Година, С.П. Рогальський, Л.О. Метелиця // *IX Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення»*. – Вінниця. – 2016. – С. 44.

11. Година Д. Антикандидозна активність іонних рідин на основі катіону 1,3-діалкілімідазолію / Д. Година, С. Рогальський, Л. Метелиця // *XII Міжнародна наукова конференція студентів і аспірантів Молодь і поступ біології»*. – Львів. – 2016. – С. 224.

12. Година Д. Гостра токсичність іонних рідин на основі катіона 1,3-діоктилімідазолію / Д. Година, Л. Калашнікова, С. Рогальський, І. Семенюта, Л. Метелиця // *XVIII Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії»*. – Одеса. – 2016. – С. 48.

АНОТАЦІЯ

Година Д.М. – QSAR прогнозування та оцінка антимікробної активності імідазолієвих солей. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії Національної Академії Наук України, Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню антимікробних властивостей ряду імідазолієвих солей. Розроблено QSAR моделі для прогнозування антибактеріальної та протигрибкової активності досліджених сполук. Проведено експериментальні дослідження широкого спектру антимікробних властивостей та гострої токсичності досліджених імідазолієвих солей.

Як ефективний інструмент для пошуку та конструювання нових сполук в ряду імідазолієвих солей як перспективних біоцидів запропоновано стабільні класифікаційні та регресійні QSAR моделі на основі оригінальних інформаційних баз даних про активність досліджених сполук проти широкого спектру мікробних культур.

Експериментальні дослідження засвідчили, що важливим фактором набуття антимікробної активності сполуками є довжина алкільного ланцюга C12 та наявність невеликих метильних, бутильних, алільних або 2-гідроксиетильних радикалів для асиметричних імідазолієвих солей, а для симетричних – алкільний ланцюг C6-C8.

Найбільш ефективними для успішного пошуку нових імідазолієвих солей як потенційних біоцидних агентів визначено класифікаційні QSAR моделі. Класифікаційну QSAR модель протигрибкової активності імідазолієвих солей проти штаму *C. albicans* запропоновано як доцільну для пошуку та конструювання нових сполук цього ряду як ефективних фунгістатичних засобів проти широкого спектру *Candida spp.*

Встановлений рівень гострої токсичності дозволив віднести більшість імідазолієвих солей, як симетричних, так і асиметричних, до малотоксичних сполук.

Вперше продемонстровано перспективність використання комплексу β -циклодекстрину з імідазолієвими солями, як одного із ефективних шляхів зниження гострої токсичності активних сполук.

Ключові слова: імідазолієві солі, QSAR моделі, антимікробна активність, гостра токсичність, β -циклодекстрин.

АННОТАЦИЯ

Година Д.Н. – QSAR прогнозирование и оценка антимикробной активности имидазолиевых солей – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия – Институт

биоорганической химии и нефтехимии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2017.

Диссертационная работа посвящена исследованию антимикробных свойств ряда имидазолиевых солей. Созданы QSAR модели для прогнозирования антибактериальной и противогрибковой активности исследованных соединений. Проведены экспериментальные исследования антимикробной активности и острой токсичности ряда имидазолиевых солей.

Предложены стабильные классификационные и регрессионные QSAR модели активности исследованных соединений против широкого спектра микробных культур в качестве эффективного инструмента для поиска и конструирования новых соединений в ряду имидазолиевых солей как перспективных биоцидов.

Экспериментальные исследования показали, что основным фактором проявления антимикробной активности имидазолиевых солей является наличие алкильного радикала длиной C12 и небольших метил-, бутил-, аллил- или 2-гидроксиэтил-заместителей для асимметричных соединений, а для симметричных – алкильные радикалы C6-C8.

Доказано, что наиболее эффективными для успешного поиска новых соединений данного ряда, как потенциальных биоцидных агентов, являются классификационные QSAR модели. Обосновано использование классификационной QSAR модели противогрибковой активности исследованных соединений против стандартного штамма *C. albicans* для поиска и разработки новых имидазолиевых солей как эффективных биоцидов против широкого спектра *Candida spp.*

Оценка острой токсичности позволила отнести большинство имидазолиевых солей, как симметричных, так и асимметричных, к малотоксичным соединениям.

Впервые продемонстрировано перспективность использования β -циклодекстрина в комплексе с имидазолиевыми солями, как одного из эффективных путей снижения острой токсичности активных соединений.

Ключевые слова: имидазолиевые соли, QSAR модели, антимикробная активность, острая токсичность, β -циклодекстрин.

SUMMARY

Hodyna D.M. – QSAR prediction and evaluation of antimicrobial activity of imidazolium salts. – A manuscript.

Dissertation for the PhD degree in specialty 02.00.10 – bioorganic chemistry – Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv, 2017.

The dissertation is devoted to investigation of the antimicrobial properties of the series of imidazolium salts. The QSAR models were developed to predict antibacterial and antifungal activity of investigated compounds. The experimental studies of broad spectrum antimicrobial properties and acute toxicity of the investigated imidazolium salts were carried out.

The QSAR model development using predictive classification and regression modeling strategies which created on original databases about the antimicrobial profile of imidazolium salts is offered as effective tool for search and designing of new compounds among potential biocidal imidazolium salts.

The experimental studies have shown that a key factor of imidazolium salts antimicrobial activity is the alkyl chain containing 12 carbon atoms and small methyl-, butyl-, allyl- or 2-hydroxyethyl-groups in asymmetric compounds and the alkyl chain having 6-8 carbon atoms in symmetric compounds.

It was found that the classification QSAR models are the most effective for the successful searching of new imidazolium salts as potential biocidal agents. It was suggested to use the classification QSAR models of imidazolium salts fungistatic activity against *C. albicans* strains as suitable and reasonable for the searching and developing of new imidazolium salts as effective biocides against broad-spectrum *Candida spp.*

The acute toxicity estimate allowed to include the most symmetric and asymmetric imidazolium salts to low-toxic compounds.

The perspectives of using the complexes β -cyclodextrin with imidazolium salts as one of the effective ways to reduce acute toxicity of active compounds were demonstrated.

Keywords: imidazolium salts, QSAR models, antimicrobial activity, acute toxicity, β -cyclodextrin.