

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. Д.Г. КНОРРЕ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ЗАДВОРНЫХ ДАНИЛА АНДРЕЕВИЧ

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

об основных результатах выполненной
научно-квалификационной работы

**Конструирование и синтез новых мультитаргетных
антибактериальных препаратов**

Направление подготовки

1.4. Химические науки

Специальность

1.4.9. Биоорганическая химия

Новосибирск, 2026

Работа выполнена в Лаборатории органического синтеза ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

Научный руководитель:

к.х.н. Королева Людмила Сергеевна
с.н.с. Лаборатории органического синтеза,
ИХБФМ СО РАН

Рецензент:

д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
в.н.с. Лаборатории физиологически активных веществ,
НИОХ СО РАН

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	5
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ	8
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	20
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	22
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	24

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DABCO — 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан

IC₅₀ — полумаксимальная концентрация ингибирования

ДМАП — 4-(диметиламино)пиридин

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЦК — *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид

КОЕ — колониеобразующие единицы

МГК — минимальная гемолитическая концентрация

МГК₅ — минимальная гемолитическая концентрация, приводящая к лизису 5% эритроцитов

МПК — минимальная подавляющая концентрация

РНК — рибонуклеиновая кислота

ТИ — терапевтический индекс

ЯМР — ядерный магнитный резонанс

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Антибиотикорезистентность представляет собой одну из десяти наиболее критичных угроз глобальному здравоохранению XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2025 г. в каждом шестом лабораторно подтвержденном случае бактериальной инфекции применяемая стандартная антибиотикотерапия оказывается неэффективной вследствие устойчивости возбудителя. Ежегодный рост устойчивости составляет 5–15% по более чем 40% комбинаций патоген–антибиотик [1].

Современная медицина в значительной степени зависит от антибиотиков не только для лечения инфекций, но и для профилактики осложнений при хирургических вмешательствах, химиотерапии, трансплантации органов и других инвазивных процедурах. Утрата их эффективности ставит под угрозу достижения всей системы здравоохранения: даже плановые операции или роды могут вновь стать смертельно опасными [1]. Уязвимыми группами риска являются новорожденные, пожилые пациенты и лица с ослабленным иммунитетом, например, в отделениях интенсивной терапии каждый дополнительный класс резистентности бактериального возбудителя повышает риск летального исхода на 27% [2].

Прогнозы последствий отсутствия эффективных мер противодействия антибиотикорезистентности носят крайне тревожный характер: согласно исследованию, опубликованному в журнале «The Lancet» в 2024 г. [3], в период с 2025 по 2050 г. инфекции, вызванные антибиотикорезистентными штаммами, могут стать причиной более чем 39 млн смертей. Ежегодное число прямых летальных исходов, обусловленных устойчивостью к антибиотикам, возрастет с 1 млн в 2025 г. до почти 1,91 млн к 2050 г. С учетом случаев, в которых антибиотикорезистентность выступает как сопутствующий фактор, общее число смертей может превысить 8–10 млн в год, что превосходит показатели смертности от онкологических заболеваний.

В этих условиях разработка новых антибактериальных агентов, инновационных подходов и рациональных стратегий, способных преодолевать существующие механизмы резистентности и обеспечивать устойчивую эффективность, становится не просто научной задачей, а императивом для современной медицины.

В последние годы все большее внимание уделяется мультитаргетным гибридным антибактериальным соединениям — молекуле, содержащей два (или более) фармакофорных фрагмента, способных после проникновения в клетку взаимодействовать с разными мишенями [4]. Такой подход позволяет объединить преимущества комбинации антибиотиков и обеспечить единый фармакокинетический профиль, исключить негативные взаимодействия компонентов, снизить риск химической несовместимости, упростить режим

дозирования. Таким образом рациональный дизайн одномолекулярных лекарственных препаратов с необходимыми мультитаргетными свойствами может стать привлекательной и экономически эффективной альтернативой в разработке лекарственных средств [5].

Целью данной работы является разработка и синтез новых мультитаргетных соединений, перспективных для создания антибактериальных препаратов.

Задачи: 1) разработать схемы синтеза и получить целевые соединения на основе DABCO-содержащих тетракаationных амфифилов и природных соединений, обладающих антибактериальной активностью; 2) подтвердить структуру полученных соединений физико-химическими методами анализа; 3) определить минимальные подавляющие концентрации полученных соединений в отношении различных штаммов бактерий; 4) исследовать гемолитическую токсичность, рассчитать терапевтические индексы и установить влияние структурных элементов на профиль «активность–селективность»; 5) оценить скорость бактерицидного действия и влияние на ультраструктуру бактериальных клеток.

Научная новизна: впервые осуществлен дизайн и синтез гибридных соединений, объединяющих в своей структуре катионные фрагменты на основе DABCO и гидрофобные домены монотерпеноидов и эвгенола; впервые установлено, что интеграция остатков природных соединений в структуру катионных DABCO-содержащих амфифилов приводит к существенному улучшению селективности при сохранении мультитаргетного механизма антибактериального действия.

Практическая значимость: получены соединения, перспективные для создания антибактериальных препаратов.

Методология и методы исследования: препаративный органический синтез, хроматографические методы анализа и очистки, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, метод серийных микроразведений в питательной среде для определения МПК, метод определения кинетики бактерицидного действия, гемолитический анализ *in vitro*, математико-статистический анализ данных, просвечивающая (трансмиссионная) электронная микроскопия.

Степень достоверности и апробация результатов: результаты данной работы были представлены на Научной молодежной школе-конференции «BioTop-2023. Достижения молодых ученых ИХБФМ», Новосибирск, 2023; 63-й Международной научной студенческой конференции, Новосибирск, 2025; 64-й Международной научной студенческой конференции, Новосибирск, 2026. По материалам темы диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах и 3 патента.

Личный вклад автора: разработка и адаптация методов синтеза; проведение синтеза, выделение и очистка промежуточных и целевых соединений; расшифровка спектральных

данных; определение гемолитической токсичности целевых соединений; исследование зависимости биологической активности от структуры соединений.

Определение МПК и исследование кинетики действия проведено Бардашевой А. В., Лаборатория молекулярной микробиологии ИХБФМ СО РАН. Подготовка образцов и их исследование ультраструктуры бактериальной культуры с помощью ПЭМ проведено Григорьевой А. Е., Группа микроскопических исследований ИХБФМ СО РАН. Определение цитотоксического профиля проведено Захаровой О. Д., Лаборатория ферментов репарации ИХБФМ СО РАН.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Тетракатионные амфифильные соединения на основе двух остатков DABCO (Рисунок 1), разработанные ранее в Лаборатории органического синтеза ИХБФМ СО РАН, обладают широким спектром противомикробного действия и являются мультитаргетными за счет мембранолитической и РНК-гидролизующей активностей [6–8].

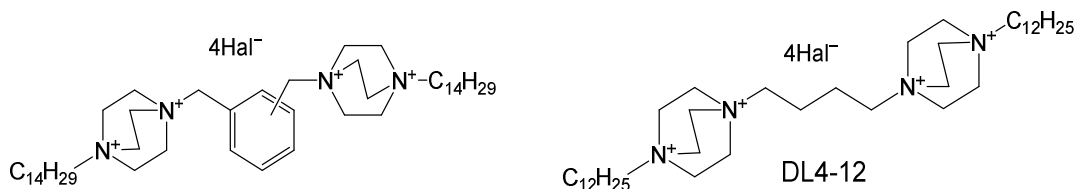


Рисунок 1. Структурные формулы бис-DABCO амфифилов.

Высокий уровень цитотоксичности бис-DABCO амфифилов (в частности, соединения DL4-12, Рисунок 1) в отношении клеток млекопитающих ограничивает их прямое клиническое применение в качестве антибактериальных препаратов (ТИ 0,73–5,0, за исключением *S. aureus*, Таблица 1).

Таблица 1. Значения МПК, IC₅₀ и ТИ для соединения DL4-12. Значения IC₅₀ представлены в виде среднее ± стандартное отклонение.

		МПК, мкМ						МПК _{сг} , мкМ
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. freundii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. enterica</i>	<i>A. baumannii</i>	
DL4-12		1,35	8,71	7,41	24,5	8,91	9,55	7,59
Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ	ТИ						
RBC	18 ± 5	13	2,1	2,4	0,73	2,0	1,9	2,4
RPMI8226	22 ± 5	16	2,5	3,0	0,90	2,5	2,3	2,9
LMTK	37 ± 5	27	4,2	5,0	1,5	4,2	3,9	4,9
MEF	24 ± 5	18	2,8	3,2	0,98	2,7	2,5	3,2

ТИ = IC₅₀/МПК; RBC — эритроциты, RPMI8226 — клеточная линия миеломы человека, LMTK — фибробласты мыши, MEF — эмбриональные фибробласты мыши

В связи с этим был предложен подход направленной химической модификации гидрофобных доменов молекулы. В качестве модифицирующих агентов были выбраны природные монотерпеноиды и эвгенол (Рисунок 2), обладающие собственной противомикробной активностью и низким цитотоксическим профилем. Основной целью модификации являлось снижение гемолитической токсичности при сохранении высокой антибактериальной эффективности (обеспечение ТИ > 10) и мультитаргетного механизма действия.

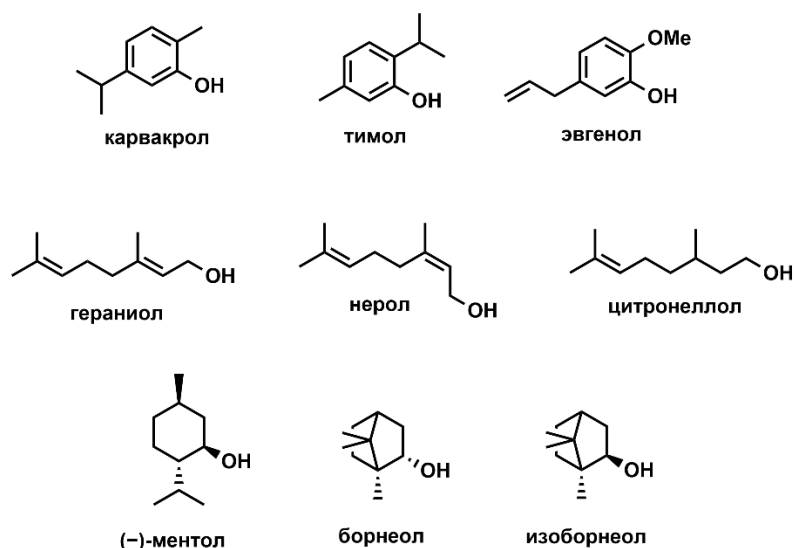


Рисунок 2. Структурные формулы монотерпеноидов и эвгенола.

Для создания первой серии соединений среди доступных природных веществ был выбран карвакрол, гидроксигруппу которого подвергали ацилированию для дальнейшего введения в структуру целевых соединений. Схема синтеза представлена на рисунке 3. Структуры полученных соединений подтверждены методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Данной серии соединений был присвоен шифр «acCAR».

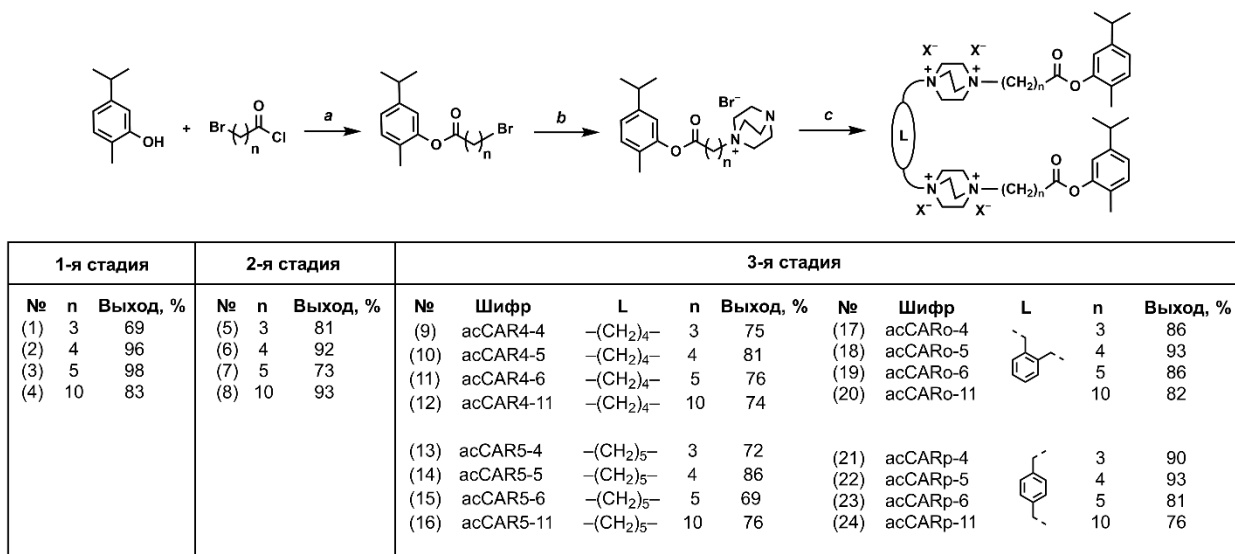


Рисунок 3. Схема синтеза соединений серии «acCAR». Условия: а — Et₃N, CH₂Cl₂, T_{комн.}, 16 ч; б — DABCO, CHCl₃, кипячение, 24 ч; с — 1,ω-дибромалкан или α,α'-дигалогенксилол, MeCN, 60 °C, 48 ч; X = Br, Cl.

На первой стадии осуществляли ацилирование фенольной гидроксильной группы карвакрола хлорангидридами ω-бромкарбоновых кислот (n = 3–5, 10). Полученные ω-бромалкиловые эфиры (1–4) были введены в реакцию нуклеофильного замещения с DABCO с образованием монотетрачетных солей (5–8). На заключительной стадии тетрачетные

амфилилы **9-24** получены с выходами 69–93% путем димеризации моночетвертичных солей с 1, ω -дибромалканами или α,α' -дигалогенксилолами. Целевые соединения отличаются друг от друга длиной и типом линкерной группы между остатками DABCO (центральный линкер), а также длиной между остатками DABCO и карваркола (боковой линкер).

Для соединений серии **9-24** были определены значения МПК в отношении одного грамположительного (*S. aureus*) и пяти грамотрицательных (*E. coli*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *S. enterica*, *A. baumannii*) штаммов бактерий. В качестве препаратов сравнения использовали карвакрол, DL4-12 и продукт второй стадии **6** (асCAR-5d). На рисунке 4 представлены усредненные значения р(МПК) по шести штаммам.

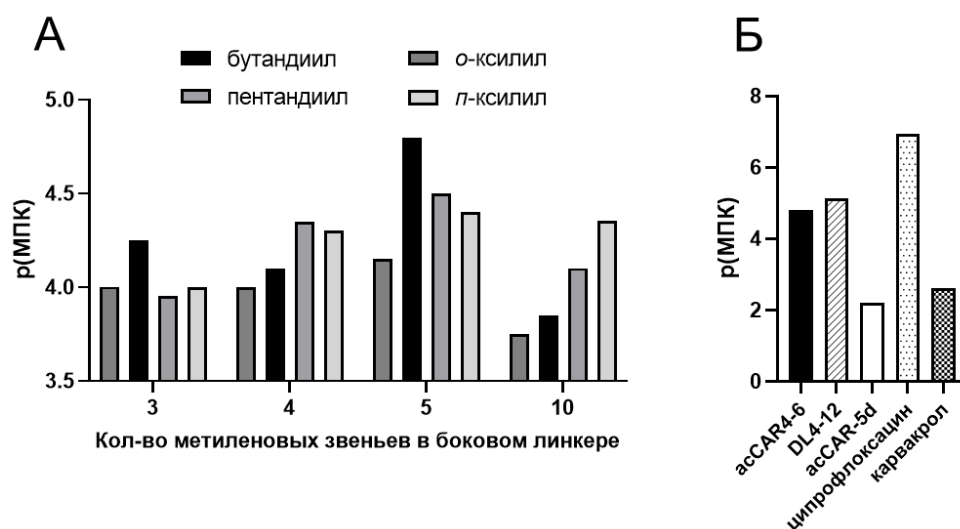


Рисунок 4. Значения р(МПК): соединений серии асCAR (А); соединения асCAR4-6 в сравнении с другими соединениями (Б).

По результатам анализа зависимости антибактериальной активности от длины бокового линкера определено, что при наличии пяти метиленовых звеньев наблюдается более высокий уровень антибактериальной активности (рМПК 4,6) в сравнении с более короткими линкерами из трех (рМПК 4,1) и четырех (рМПК 4,3) метиленовых звеньев и более длинным из 10 звеньев (рМПК 4,1), что указывает на куполообразный характер зависимости и согласуется с результатами предыдущих исследований [7]. При анализе зависимости антибактериальной активности от длины и типа центрального линкера не было выявлено однозначной корреляции, однако соединения с *о*-ксилиленовым линкером оказались в среднем в 2 раза менее активными относительно соединений с другими линкерными группами. Соединения данной серии являются намного более активными, чем карвакрол и продукт второй стадии асCAR-5d, что подтверждает преимущество димерной структуры. Самым активным соединением данной серии является асCAR4-6 (рМПК 4,9), которое, при этом, в 1,6 раз менее активно, чем DL4-12 (рМПК 5,1).

Для четырех целевых соединений из серии «асСAR» с $n = 5$ (11, 15, 19, 23) была изучена кинетика бактерицидного действия против *S. aureus* в сравнении с DL4-12 и ципрофлоксацином. Измерения проводили при концентрациях, соответствующих МПК каждого соединения для *S. aureus*. Как видно из полученных результатов (Рисунок 5), катионные амфифилы начинают подавлять рост бактерий быстрее, чем ципрофлоксацин, в частности, после 6 часов инкубации численность выживших бактерий снизилась до 10^1 – 10^3 КОЕ/мл, с ципрофлоксацином — до 10^4 КОЕ/мл. Более высокая скорость антимикробного действия данных соединений, вероятно, обусловлена их значительной мембранолитической активностью.

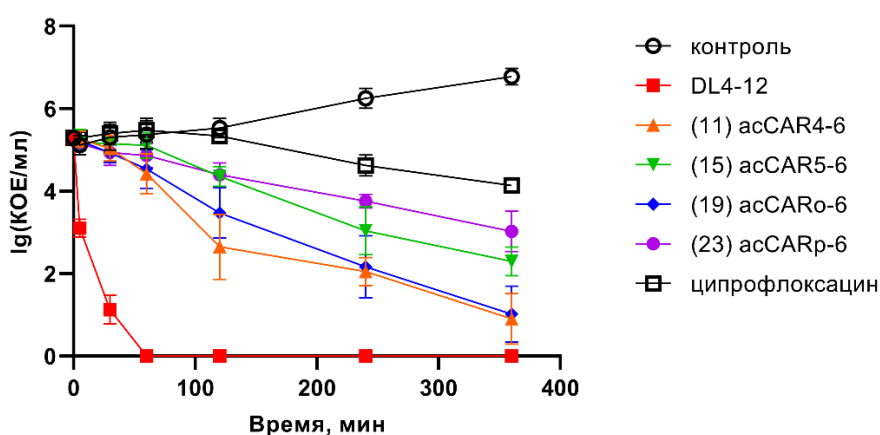


Рисунок 5. Кинетика бактерицидного действия против *S. aureus*. Соединения были исследованы в концентрациях: DL4-12, асСAR4-6 — 4 мкМ; асСAR5-6, асСARo-6, асСARp-6 — 8 мкМ; ципрофлоксацин — 2 мкМ. Данные представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Гемолитическую токсичность синтезированных соединений оценивали в отношении человеческих эритроцитов в диапазоне концентраций, при которых наблюдалась значимая антибактериальная активность. Поскольку соединения 12, 16, 20 и 24 (с $n = 10$) демонстрировали относительно высокие значения МПК, они были исключены из дальнейшего исследования. Эксперименты по определению гемолиза показали, что большинство целевых соединений серии «асСAR» приводят к менее 10% гемолиза даже при максимальной концентрации 500 мкМ (Рисунок 6), и являются существенно менее токсичными в сравнении с DL4-12.

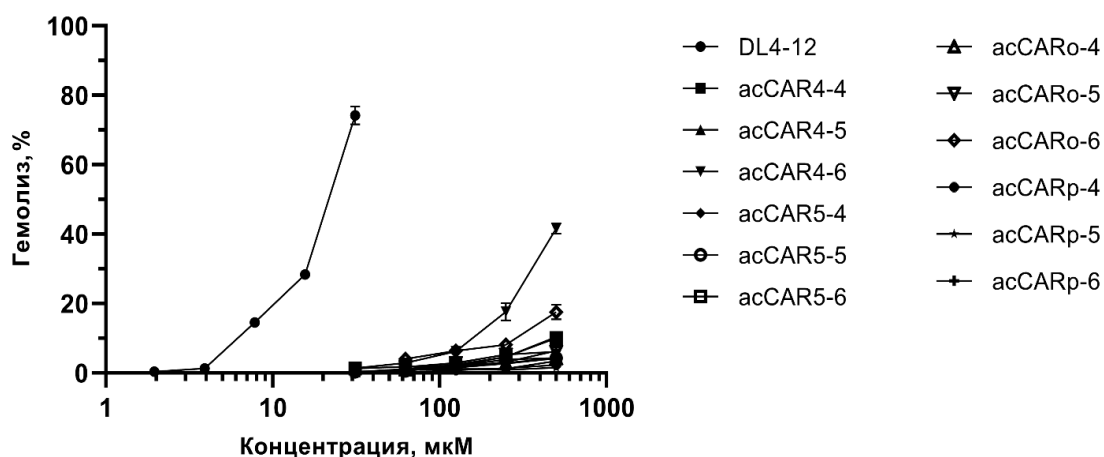


Рисунок 6. График зависимости гемолиза от концентрации целевых соединений серии «acCAR» и DL4-12. Данные представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Для оценки селективности был рассчитан ТИ (отношение МГК₅ к МПК) в отношении каждого бактериального штамма, а также среднее значение индекса (Таблица 2).

Таблица 2. Значения МГК₅, ТИ и ТИ_{СГ} соединений 9–11, 13–15, 17–19, 21–22 и DL4-12.

Соединение	МГК ₅ , мкМ	ТИ						ТИ _{СГ}
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. freundii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. enterica</i>	<i>A. baumannii</i>	
DL4-12	8	5,9	0,9	1,1	0,3	0,9	0,8	1,1
(9) acCAR4-4	250	31,3	11,1	2,0	15,6	4,0	0,4	5,1
(10) acCAR4-5	500	31,3	22,1	7,9	15,7	2,8	1,0	7,9
(11) acCAR4-6	125	44,2	22,1	8,7	15,6	11,1	0,8	10,2
(13) acCAR5-4	1000	44,2	22,3	4,0	22,3	8,0	2,0	10,6
(14) acCAR5-5	1000	62,5	62,5	22,3	88,5	11,3	4,0	26,5
(15) acCAR5-6	500	108,7	41,3	13,7	31,3	23,7	5,3	24,9
(17) acCARo-4	1000	88,5	44,2	8,0	31,3	2,8	1,0	11,8
(18) acCARo-5	250	44,2	7,8	2,0	4,0	0,8	0,3	2,9
(19) acCARo-6	125	20,6	3,9	1,1	3,0	0,5	0,3	1,9
(21) acCARp-4	1000	125,0	15,9	5,6	15,9	15,9	0,8	11,4
(22) acCARp-5	1000	148,6	44,2	15,9	22,3	125,0	1,0	25,7
(23) acCARp-6	1000	250,0	47,4	15,9	23,8	71,9	2,8	31,1

Среди всех соединений большая часть продемонстрировала значение ТИ > 10. Наименьшим уровнем селективности (ТИ_{СГ} < 10) обладают соединения 9, 10, 18, 19 с тетраметиленовым и *o*-ксилиленовым центральными линкерами и боковыми линкерами с *n* = 3, 4. Наибольшим уровнем селективности (ТИ_{СГ} 24,9–31,1) обладают соединения 14, 15, 22, 23 с пентаметиленовым и *n*-ксилиленовым центральными линкерами и боковыми линкерами с *n* = 4, 5.

Для четырех целевых соединений из серии «acCAR» с $n = 5$ (11, 15, 19, 23) было исследовано влияние на морфологию *S. aureus* при инкубации в течение 15 минут с помощью просвечивающей электронной микроскопии ультратонких срезов. В сравнении с интактными клетками (Рисунок 7) ультраструктура клеток *S. aureus*, инкубированных с карвакрол-содержащими амфифилами (Рисунок 8), демонстрировала изменения, неразличимые как между собой, так и с наблюдаемыми при воздействии с DL4-12 [9]. Клетки всех образцов проявляли значительные повреждения ультраструктуры клеточной стенки и наличие включений, цитоплазма становилась гомогенной, видимые рибосомы не выявлялись, а ультраструктура нуклеоида изменялась. Под действием соединений нуклеоид клеток *S. aureus* фрагментировался и в некоторых клетках соприкасался с цитоплазматической мембраной. Нити ДНК имели среднюю электронную плотность (Рисунок 8Е–Н), а характер изменений полностью соответствовал таковому при обработке *S. aureus* соединением DL4-12. У делящихся клеток наблюдалось искривление перегородки деления. Все соединения вызывали полную дезорганизацию рибосом и изменение структуры нуклеоида в клетках *S. aureus*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что все исследованные карвакрол-содержащие соединения независимо от структуры центрального линкера эффективно повреждали клетки *S. aureus* и проявляли мультитаргетный эффект.

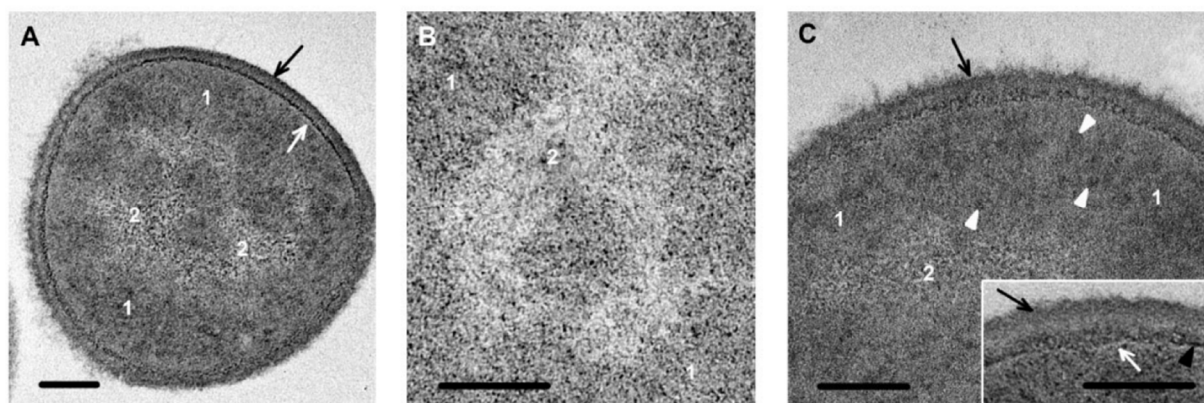


Рисунок 7. Изображения интактных клеток *S. aureus*. 1 — цитоплазма; 2 — нуклеоид. Черными стрелками показана клеточная стенка; белыми стрелками — цитоплазматическая мембрана; черными треугольными стрелками — промежуточный слой; белыми треугольными стрелками — рибосомы. На врезке (С) представлен увеличенный участок клеточной оболочки *S. aureus*. Длина масштабных отрезков соответствует 100 нм.

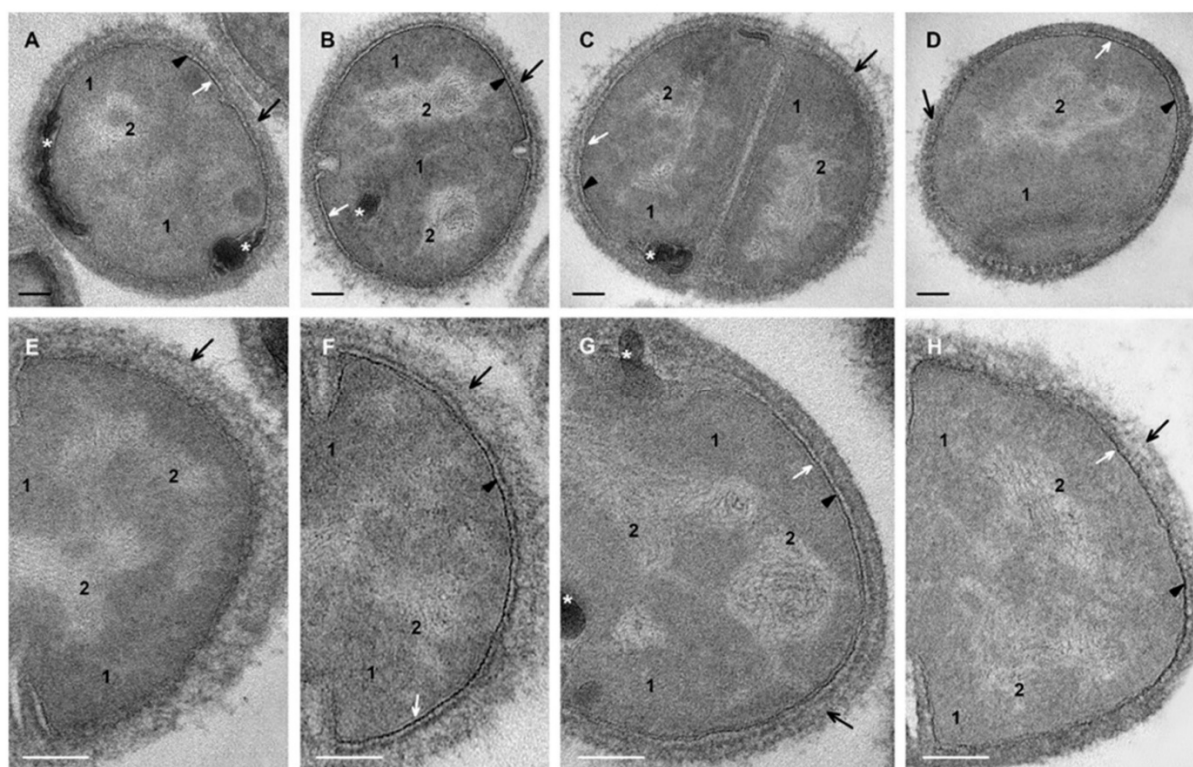


Рисунок 8. Изображения клеток *S. aureus*, инкубированных с карвакрол-содержащими соединениями в течение 15 мин. (А, Е) — инкубация с асСАР4-6; (В, F) — инкубация с асСАР5-6; (С, G) — инкубация с асСАРр-6; (D, H) — инкубация с асСАРо-6; 1 — цитоплазма; 2 — нуклеоид. Черными стрелками показана клеточная стенка; белыми стрелками — цитоплазматическая мембрана; черными треугольными стрелками — промежуточный слой; звездочками — включения. Длина масштабных отрезков соответствует 100 нм.

Для дальнейшей оптимизации структуры тетракаатионных амфифилов была синтезирована серия соединений «асTERP», строение которых отличалось модификацией гидрофобного хвоста остатком природного соединения, при этом линкерные группы были одинаковыми: центральный тетраметиленовый линкер и боковой на основе гексановой кислоты. Схема синтеза представлена на рисунке 9 и аналогична схеме синтеза соединений серии «асСАР». Структуры полученных соединений подтверждены методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Используемые природные соединения можно классифицировать на три группы: ароматические (тимол, эвгенол); ациклические (гераниол, нерол, цитронеллол); алициклические (ментол, борнеол, изоборнеол).

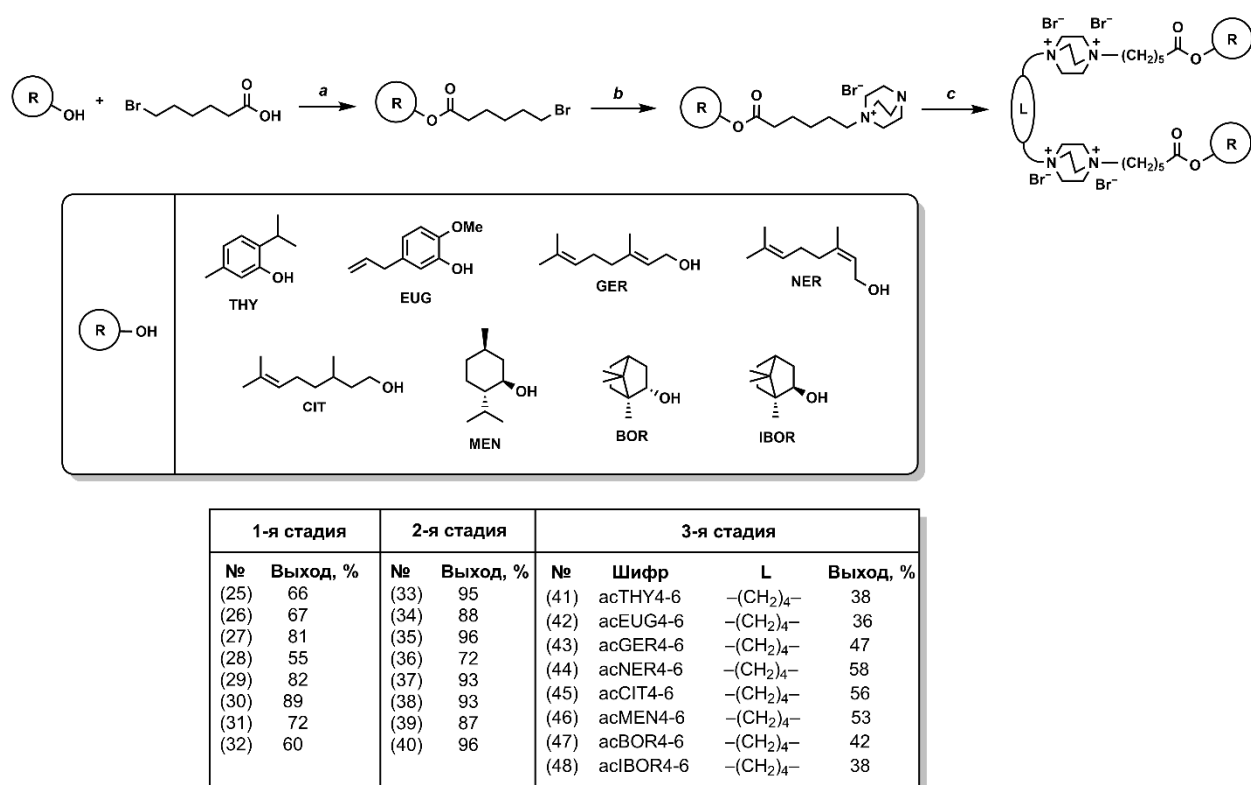


Рисунок 9. Схема синтеза соединений серии «acTERP». Условия: а — SOCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , $T_{\text{комн.}}$, 16 ч (для тимола и эвгенола) / ДЦК, ДМАП, CH_2Cl_2 , $T_{\text{комн.}}$, 16 ч (для остальных); б — DABCO, CHCl_3 , кипячение, 24 ч; с — 1,4-дибромбутан, EtOH , 60°C , 48 ч.

Для целевых соединений серии «acTERP» были определены значения МПК в отношении шести бактериальных штаммов, перечисленных выше. На рисунке 10 представлены усредненные значения $p(\text{МПК})$ по штаммам.

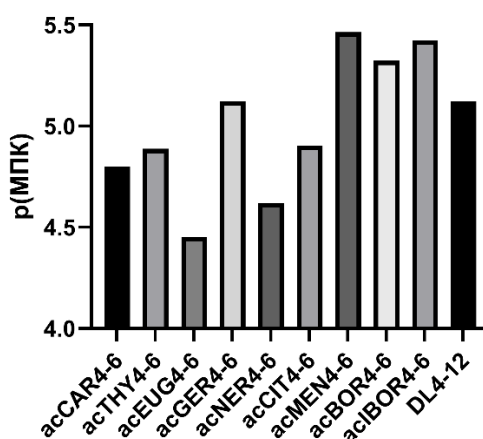


Рисунок 10. Значения $p(\text{МПК})$ соединений серии acTERP, соединений acCAR4-6 и DL4-12.

Соединения данной серии продемонстрировали уровень антибактериальной активности сопоставимый с DL4-12. Замена карвакрола (acCAR4-6) на его структурный изомер

тимол (acTHY4-6) не привела к существенному изменению активности. При этом внедрение остатков другого ароматического соединения эвгенола (acEUG4-6) привело к снижению активности примерно в 3 раза. Соединение acEUG4-6 является самым низкоактивным в данной серии, что может быть объяснено наличием дополнительных атомов кислорода, и, как следствие, пониженной липофильностью. Среди соединений с ациклическими терпеноидными остатками наибольшую активность продемонстрировало гераниол-содержащее соединение acGER4-6, которое в 3,2 раза активнее соединения с остатками его цис-изомера нерола (acNER4-6). Существенного различия в активности между соединениями с парой диастереомеров борнеол–изоборнеол не наблюдалось. Наиболее активными среди всей серии «acTERP» оказались соединения с алициклическими терпеноидными остатками, которые в среднем ~2 раза активнее, чем DL4-12, что может быть объяснено оптимальным сочетанием высокой локальной липофильности и пространственного объема алициклических фрагментов, обеспечивающим более эффективную дестабилизацию липидного бислоя бактериальных мембран.

Анализ гемолитической активности (Рисунок 11) соединений данной серии выявил их более высокий уровень токсичности относительно целевых соединений серии «acCAR». Соединение acMEN4-6 оказалось наиболее токсичным и схожим с DL4-12, значения МГК₅ которых — 16 и 8 мкМ соответственно.

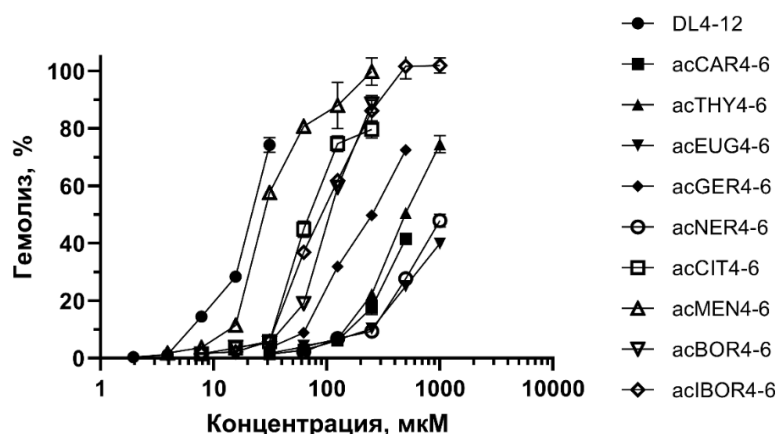


Рисунок 11. График зависимости гемолиза от концентрации целевых соединений серии «acTERP», соединений acCAR4-6 и DL4-12. Данные представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Оценка селективности (Таблица 3) целевых соединений серии «acTERP» показала, что введение остатков эвгенола, цитронеллола и ментола приводит к снижению индекса (ТИ_{СТ} 2,5–4,7) вследствие возрастания гемолитической токсичности или падения антибактериальной активности. Напротив, соединения на основе карвакрола, тимола, гераниола и

изоборнеола демонстрируют более высокий уровень селективности (ТИ_{СГ} 8,2–10,2), что указывает на перспективность использования данных монотерпеноидов.

Таблица 3. Значения МГК₅, ТИ и ТИ_{СГ} соединений **11**, **41–48** и DL4-12.

Соединение	МГК ₅ , мкМ	ТИ						ТИ _{СГ}
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. freundii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. enterica</i>	<i>A. baumannii</i>	
DL4-12	8	5,9	0,9	1,1	0,3	0,9	0,8	1,1
(11) acCAR4-6	125	44,2	22,1	8,7	15,6	11,1	0,8	10,2
(41) acTHY4-6	125	99,2	20,2	6,3	5,0	12,7	1,0	9,7
(42) acEUG4-6	125	49,6	8,0	2,0	4,0	0,8	0,8	3,6
(43) acGER4-6	63	100,0	8,1	3,2	10,2	5,1	2,5	8,3
(44) acNER4-6	125	31,3	6,3	2,0	5,0	5,0	2,0	5,2
(45) acCIT4-6	31	12,3	4,0	1,0	2,5	2,0	1,0	2,5
(46) acMEN4-6	16	11,3	10,3	4,1	5,2	5,2	0,8	4,7
(47) acBOR4-6	31	15,5	12,6	6,3	10,0	7,9	0,8	6,5
(48) acIBOR4-6	31	31,0	12,6	7,9	15,9	7,9	0,8	8,2

Для исследования влияния способа модификации введения остатка природного соединения в структуру целевых тетракаationных амфифилов была синтезирована серия соединений «alkCAR». Схема синтеза представлена на рисунке 12. Структуры полученных соединений подтверждены методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В структуру соединений данной серии карвакрол вводили с помощью алкилирования по гидроксогруппе на первой стадии с 1,ω-дибромалканами различной длины (n = 3–5) в присутствии карбоната калия. Соединения данной серии отличаются центральными и боковыми линкерными группам, аналогично серии соединений «acCAR».

1-я стадия			2-я стадия			3-я стадия									
№	n	Выход, %	№	n	Выход, %	№	Шифр	L	n	Выход, %	№	Шифр	L	n	Выход, %
(49)	3	73	(52)	3	85	(55)	alkCAR4-3	–(CH ₂) ₄ –	3	74	(61)	alkCARp-3		3	79
(50)	4	65	(53)	4	85	(56)	alkCAR4-4	–(CH ₂) ₄ –	4	86	(62)	alkCARp-4		4	91
(51)	5	60	(54)	5	88	(57)	alkCAR4-5	–(CH ₂) ₄ –	5	85	(63)	alkCARp-5		5	80
						(58)	alkCAR5-3	–(CH ₂) ₅ –	3	86					
						(59)	alkCAR5-4	–(CH ₂) ₅ –	4	82					
						(60)	alkCAR5-5	–(CH ₂) ₅ –	5	81					

Рисунок 12. Схема синтеза соединений серии «alkCAR». Условия: а — K₂CO₃, ацетон, 65 °С, 16 ч; b — DABCO, хлороформ, кипячение, 24 ч; с — 1,ω-дибромалкан или α,α'-дибром-*n*-ксилол, MeCN, 60 °С, 48 ч.

Для целевых соединений данной серии были определены значения МПК в отношении шести бактериальных штаммов, перечисленных выше. На Рисунке 13 представлены усредненные значения $p(\text{МПК})$ по штаммам.

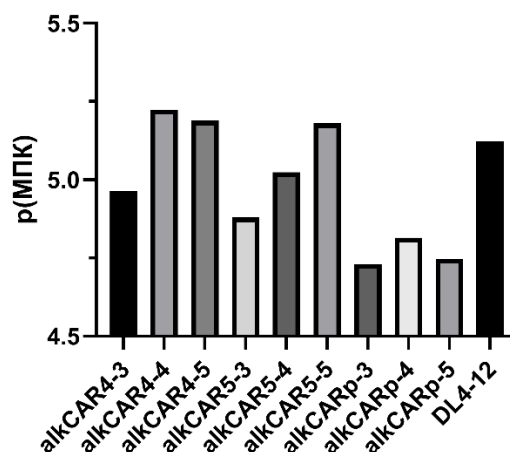


Рисунок 13. Значения $p(\text{МПК})$ целевых соединений серии «alkCAR» и DL4-12.

Соединения данной серии в целом также продемонстрировали уровень антибактериальной активности сопоставимый с DL4-12. При этом три соединения (alkCAR4-4, alkCAR4-5 и alkCAR5-5) оказались активнее, чем DL4-12. Соединения с центральным линкером на основе *n*-ксилола оказались менее активными, в ~2 раза, чем соединения с тетра- и пентаметиленовым линкером. Сравнительный анализ показал, что замена сложноэфирной связи на простую эфирную (переход от серии acCAR к alkCAR) приводит к достоверному повышению антибактериальной активности (повышение значений $p(\text{МПК})$). Данный эффект, вероятно, обусловлен повышением липофильности гидрофобного домена, а также химической и метаболической устойчивостью простой эфирной связи.

Анализ гемолитической активности (Рисунок 14) целевых соединений данной серии выявил их более низкий уровень токсичности в сравнении с DL4-12. Гемолиз оказался на том же уровне, что и у соединений серии «acCAR». Соединение alkCAR4-5 оказалось наиболее токсичным.

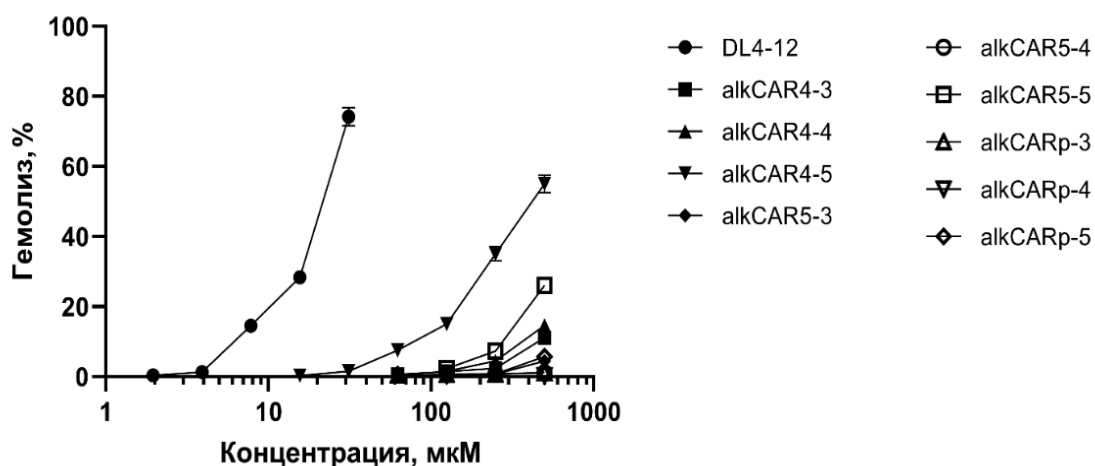


Рисунок 14. График зависимости гемолиза от концентрации целевых соединений серии «alkCAR» и DL4-12. Данные представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Анализ селективности (Таблица 4) выявил, что у всех соединений данной серии, за исключением alkCAR4-5, значение $ТИ_{СГ} > 10$. Что обусловлено более высоким уровнем антибактериальной активности и неизменным уровнем гемолиза при переходе от ацилирования к алкилированию. Наибольший уровень селективности продемонстрировало соединение alkCAR5-4 ($ТИ_{СГ}$ 105,5).

Таблица 4. Значения $МГК_5$, ТИ и $ТИ_{СГ}$ соединений **55–63** и DL4-12.

Соединение	$МГК_5$, мкМ	ТИ						$ТИ_{СГ}$
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. freundii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. enterica</i>	<i>A. baumannii</i>	
DL4-12	8	5,9	0,9	1,1	0,3	0,9	0,8	1,1
(55) alkCAR4-3	500	250,0	88,3	62,5	88,3	15,6	5,0	46,1
(56) alkCAR4-4	500	250,0	250,0	88,3	176,7	88,3	4,0	83,7
(57) alkCAR4-5	63	31,5	11,1	7,9	15,8	7,9	2,5	9,7
(58) alkCAR5-3	1000	500,0	125,0	62,5	62,5	24,9	31,3	75,8
(59) alkCAR5-4	1000	500,0	250,0	125,0	88,5	125,0	8,0	105,5
(60) alkCAR5-5	250	125,0	62,5	31,3	44,2	44,2	6,2	37,9
(61) alkCARp-3	1000	500,0	88,5	49,5	49,5	44,2	5,1	53,8
(62) alkCARp-4	1000	500,0	62,5	31,3	39,4	250,0	8,0	65,2
(63) alkCARp-5	500	125,0	31,3	19,7	24,8	31,3	7,9	27,9

Среди всех трех исследованных серий тетракаationных амфифилов соединение alkCAR4-4 можно выделить в качестве лидерного, поскольку оно обладает более сильным антибактериальным действием в сравнении с DL4-12 и демонстрирует высокие значения селективности ($ТИ_{СГ}$ 83,7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования:

1. Разработаны схемы синтеза и получены три серии новых гибридных тетракаатионных амфифилов: с использованием сложноэфирной связи на основе карвакрола (серия асCAR), сложноэфирной связи на основе различных монотерпеноидов и эвгенола (серия асTERP), а также с использованием простой эфирной связи на основе карвакрола (серия alkCAR). Структура всех полученных соединений подтверждены физико-химическими методами анализа.

2. Выявлены основные закономерности зависимости антибактериальной активности от структуры полученных веществ. Показано, что соединения проявляют выраженное противомикробное действие в отношении как грамположительных (*S. aureus*), так и грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *S. enterica*, *A. baumannii*). Установлено, что длина центрального и бокового линкеров, остаток природного соединения, а также тип его связи с боковым линкером оказывают влияние на активность:

2.1. Наибольший уровень антибактериального действия наблюдается при сочетании центрального линкера и бокового линкера из 4–5 метиленовых звеньев.

2.2. Введение фрагментов природных монотерпеноидов в структуру бис-DABCO амфифилов снижает гемолитическую токсичность соединений в десятки раз по сравнению с DL4-12 (значения $МГК_5$ возрастают с 8 мкМ до 250–1000 мкМ). Показано, что среди исследованных монотерпеноидов наибольшую селективность обеспечивают остатки карвакрола, тимола, гераниола и изоборнеола.

2.3. Использование простой эфирной связи применительно к карвакрол-содержащим амфифилам приводит к усилению антибактериального действия при сохранении уровня гемолитической активности, что позволило получить соединения (alkCAR5-4, alkCAR4-4, alkCAR5-3) с относительно высоким уровнем селективности ($ТИ_{сг} = 46,1–105,5$; ТИ для *S. aureus* 125–500).

3. На примере соединения асCAR4-6 показано, что разработанные амфифилы обладают быстрой кинетикой бактерицидного действия, приводя к снижению титра жизнеспособных клеток *S. aureus* на 2–4 порядка быстрее, чем ципрофлоксацин в первые 6 часов инкубации.

4. Методом просвечивающей электронной микроскопии подтвержден мультитаргетный механизм действия синтезированных амфифилов на ультраструктуру *S. aureus*: установлена способность соединений одновременно вызывать разрушение клеточной стенки и цитоплазматической мембраны, дезорганизацию рибосом и фрагментацию нуклеоида.

Перспективы дальнейшей разработки темы:

1. Синтез и исследование алкилированных аналогов амфифилов с наиболее перспективными неароматическими терпеноидными фрагментами (изоборнеол, гераниол) с целью создания химически и ферментативно устойчивых молекул с высокой антибактериальной активностью и селективностью.

2. Проведение исследований антибактериальной и антибиопленочной активности лидерных соединений в отношении клинических изолятов бактерий с множественной лекарственной устойчивостью.

3. Изучение цитотоксичности *in vitro*, а также острой и субхронической токсичности, фармакокинетики и метаболической стабильности лидерных соединений *in vivo* на лабораторных животных.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Zadvornykh D., Zhang Z., Liu C., Serpokrylova I., Bardasheva A., Tikunova N., Silnikov V., Koroleva L. Antibacterial activity of cationic amphiphil conjugates with ciprofloxacin // Int. J. Health Sci. 2022. C. 3009–3023.
2. Grigor'eva A. E., Bardasheva A. V., Ryabova E. S., Tupitsyna A. V., Zadvornykh D. A., Koroleva L. S., Silnikov V. N., Tikunova N. V., Ryabchikova E. I. Changes in the ultrastructure of *Staphylococcus aureus* cells make it possible to identify and analyze the injuring effects of ciprofloxacin, polycationic amphiphile and their hybrid // Microorganisms. 2023. T. 11, № 9. C. 2192.
3. Grigor'eva A. E., Tupitsyna A. V., Ryabova E. S., Bardasheva A. V., Zadvornykh D. A., Koroleva L. S., Silnikov V. N., Ryabchikova E. I. Ribosome disorganization and other effects of artificial RNAase DL412 on *Salmonella enterica* cells // Appl. Biochem. Microbiol. 2025. T. 61, № 2. C. 228–237.
4. Ryabova E. S., Grigor'eva A. E., Bardasheva A. V., Tupitsyna A. V., Zadvornykh D. A., Koroleva L. S., Ryabchikova E. I. Ultrastructural study of the effects of hybrid compounds of natural monoterpene carvacrol and synthetic cationic amphiphile DL412 on *S. aureus* and *E. faecalis* cells // Int. J. Mol. Sci. 2026. T. 27, № 5. C. 2217.
5. Задворных Д. А., Королева Л. С., Сильников В. Н. Мультицелестаргетные антибактериальные гибриды // Химия в интересах устойчивого развития. 2026. Т. 34, № 1. С. 121–139.
6. Zadvornykh D. A., Wang M., Bardasheva A. V., Pavlova A. S., Zakharova O. D., Dmitrienko E. V., Koroleva L. S., Xie W., Silnikov V. N. Synthesis and *in vitro* biological evaluation of amphiphilic derivatives of carvacrol as potent antibacterial agents (на рассмотрении).

Тезисы докладов научных конференций:

1. Antibacterial activity of cationic amphiphil conjugates with ciprofloxacin, Proceedings of the International Conference, p. 141-148, Beijing, 2021.
2. Синтез конъюгатов ципрофлоксацина с поликатионными РНК-гидролизующими амфифилами на основе 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, Материалы 59-й Международной научной студенческой конференции, с. 23, Новосибирск, 2021.
3. Синтез конъюгатов ципрофлоксацина с поликатионными РНК-гидролизующими амфифилами на основе 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии MedChemSchool-2021, с. 78, Новосибирск, 2021.

4. Производные ципрофлоксацина с искусственными рибонуклеазами на основе 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана: синтез и биоактивность, Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022», секция «Химия», с. 492, Москва, 2022.
5. Синтез новых антибактериальных препаратов на основе ципрофлоксацина, Материалы 60-й Международной научной студенческой конференции, с. 33, Новосибирск, 2022.
6. Синтез новых антибактериальных препаратов на основе 1,4-диазабицикло[2.2.2] октана и ципрофоксацина, XXXII менделеевская школа-конференция молодых ученых 11–13 мая 2022 москва Сборник тезисов, II-34, Москва, 2022.
7. Новые антибактериальные препараты на основе ципрофлоксацина: синтез и исследование биологической активности, Синтетическая биология и биофармацевтика. Материалы всероссийской конференции, с. 179, Новосибирск, 2022.
8. Синтез и исследование антибактериальной активности производных DABCO с карвакролом, Научная молодежная школа-конференция «BioTop-2023. Достижения молодых ученых ИХБФМ». Материалы научной школы-конференции, с. 71, Новосибирск, 2023.
9. Антибактериальные поликатионные амфифилы на основе 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и карвакрола: синтез и исследование свойств, Материалы 63-й Международной научной студенческой конференции, Новосибирск, 2025.
10. Создание новых антибактериальных препаратов, представляющих собой тетракатионные амфифильные соединения на основе 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и монотерпеноидов, Материалы 64-й Международной научной студенческой конференции, Новосибирск, 2026.

Патенты:

1. Производное ципрофлоксацина, обладающее антибактериальной активностью в отношении антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов. RU2757741C1.
2. Средство, обладающее антибактериальной активностью. RU2822626C1.
3. Производные 1,4-диазабициклооктана, обладающие антибактериальной активностью, способ их синтеза и применение. Номер заявки на патент 202610811706.9 (Китай).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global antibiotic resistance surveillance report 2025: WHO global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS). 1st ed. Geneva: World Health Organization, 2025. 114 с.
2. Peters L. и др. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: a cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by Gram-negative bacteria in Vietnam // PloS One. 2019. Т. 14, № 5. С. e0215666.
3. Naghavi M. и др. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050 // The Lancet. 2024. Т. 404, № 10459. С. 1199–1226.
4. Zhou J. и др. Rational design of multitarget-directed ligands: strategies and emerging paradigms // J. Med. Chem. 2019. Т. 62, № 20. С. 8881–8914.
5. Feng J. и др. Multitarget antibacterial drugs: an effective strategy to combat bacterial resistance // Pharmacol. Ther. 2023. Т. 252. С. 108550.
6. Burakova E. A. и др. Polycationic catalysts for phosphodiester bond cleavage on the basis of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane // Russ. J. Bioorganic Chem. 2007. Т. 33, № 5. С. 523–530.
7. Yarinich L. A. и др. Synthesis and structure-activity relationship of novel 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane derivatives as potent antimicrobial agents // Eur. J. Med. Chem. 2015. Т. 95. С. 563–573.
8. Burakova E. A. и др. Biological evaluation of tetracationic compounds based on two 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane moieties connected by different linkers // Bioorg. Med. Chem. 2016. Т. 24, № 22. С. 6012–6020.
9. Ryabova E. S. и др. Ultrastructural study of the effects of hybrid compounds of natural monoterpene carvacrol and synthetic cationic amphiphile DL412 on *S. aureus* and *E. faecalis* cells // Int. J. Mol. Sci. 2026. Т. 27, № 5. С. 2217.



Отчет о проверке

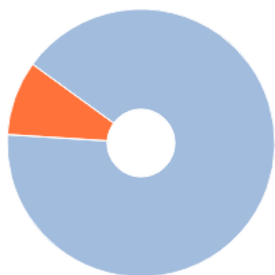
Автор: Мирошниченко Светлана Константиновна

Проверяющий: Мирошниченко Светлана Константиновна

Название документа: Задворных_научный доклад_wt

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ

Тариф: FULL



Совпадения:
8,74%



Оригинальность:
91,26%



ИИ-контент:
0%



Цитирования:
0%



Самоцитирования:
0%



«Совпадения», «Цитирования», «Самоцитирования», «Оригинальность» являются отдельными показателями, отображаются в процентах и в сумме дают 100%, что соответствует проверенному тексту документа.



Проверено: 93,07% текста документа, исключено из проверки: 6,93% текста документа. Разделы и элементы, отключенные пользователем: Библиография, Таблицы

- Совпадения** — фрагменты проверяемого текста, полностью или частично сходные с найденными источниками, за исключением фрагментов, которые система отнесла к цитированию или самоцитированию. Показатель «Совпадения» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к совпадениям, в общем объеме текста.
- Самоцитирования** — фрагменты проверяемого текста, совпадающие или почти совпадающие с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа. Показатель «Самоцитирования» — это доля фрагментов текста, отнесенных к самоцитированию, в общем объеме текста.
- Цитирования** — фрагменты проверяемого текста, которые не являются авторскими, но которые система отнесла к корректно оформленным. К цитированиям относятся также шаблонные фразы; библиография; фрагменты текста, найденные модулем поиска «СПС Гарант: нормативно-правовая документация». Показатель «Цитирования» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к цитированию, в общем объеме текста.
- Текстовое пересечение** — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.
- Источник** — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.
- Оригинальный текст** — фрагменты проверяемого текста, не обнаруженные ни в одном источнике и не отмеченные ни одним из модулей поиска. Показатель «Оригинальность» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к оригинальному тексту, в общем объеме текста.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые совпадения проверяемого документа с проиндексированными в системе источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности совпадений или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

Номер документа: 3

Тип документа: Не указано

Дата проверки: 07.09.2026 11:58:28

Дата корректировки: 07.09.2026 12:24:20

Количество страниц: 24

Символов в тексте: 32522

Слов в тексте: 4048

Число предложений: 954

Комментарий: не указано

ПАРАМЕТРЫ ПРОВЕРКИ

Выполнена проверка с учетом редактирования: Да

Выполнено распознавание текста (OCR): Нет

Выполнена проверка с учетом структуры: Да

Разделы и элементы, отключенные пользователем: Библиография, Таблицы

Модули поиска: Профессиональная лексика. АПК и биотех, Рувики, Переводные заимствования по коллекции Гарант: аналитика, Коллекция НБУ, Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте, Перефразирования по коллекции IEEE, IEEE, Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в английском сегменте, Публикации РГБ (переводы и перефразирования), СПС ГАРАНТ: аналитика, Переводные заимствования по Коллекции открытых публикаций международных издательств, Сводная коллекция научных работ Беларуси, Переводные заимствования по коллекции Интернет в английском сегменте, Переводные заимствования, Перефразирования по базе публикаций открытого доступа PubMed, СМИ России и СНГ, PubMed, Цитирование, Перефразирования по Коллекции открытых публикаций международных издательств, Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика, Шаблонные фразы, Профессиональная лексика. Медицина, ИПС Адилет, Патенты СССР, РФ, СНГ, Публикации РГБ, Переводные заимствования IEEE, Переводные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте, Профессиональная лексика. Юриспруденция, Кольцо вузов, Переводные заимствования по базе публикаций открытого доступа PubMed, Кольцо вузов (переводы и перефразирования), Публикации eLIBRARY, Медицина, СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация, Коллекция INVENTORUS, Коллекция открытых публикаций международных издательств, Публикации eLIBRARY (переводы и перефразирования), Сводная коллекция ЭБС, Интернет Плюс Онлайн

ИСТОЧНИКИ

№	Доля в тексте	Доля в отчете	Источник	Актуален на	Модуль поиска	Комментарий
[01]	7,85%	7,85%	Мультитаргетные антибактериал... http://elibrary.ru	01 Янв 2026	Публикации eLIBRARY	
[02]	7,83%	0,88%	Мультитаргетные антибактериал... http://elibrary.ru	01 Янв 2026	Публикации eLIBRARY (переводы и перефразирования)	
[03]	4,27%	0%	Дипломная работа Задворных 17...	26 Мая 2022	Кольцо вузов (переводы и перефразирования)	
[04]	3,27%	0%	Гончарова диплом 6	16 Мая 2025	Кольцо вузов (переводы и перефразирования)	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[05]	1,93%	0%	Changes in the Ultrastructure of St... https://platform.inventorus.ru	30 Авг 2023	Коллекция INVENTORUS	Источник исключен. Причина: Библиография определена неверно.
[06]	1,93%	0%	microorganisms-11-02192.pdf https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov	20 Мар 2025	Интернет Плюс Онлайн	Источник исключен. Причина: Библиография определена неверно.
[07]	1,9%	0%	%D0%B6%D0%B0%D1%80%D0%B... http://niboch.nsc.ru	13 Мар 2026	Интернет Плюс Онлайн	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[08]	1,76%	0%	От магистранта до профессора: в... https://directmedia.ru	01 Янв 2016	Сводная коллекция ЭБС	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[09]	1,49%	0%	5-Хлорметилизоксазолы – удобн... http://elibrary.ru	01 Янв 2021	Публикации eLIBRARY	
[10]	1,47%	0%	не указано	11 Мар 2026	Шаблонные фразы	
[11]	1,2%	0%	Resveratrol and Resveratrol-Loade... https://platform.inventorus.ru	14 Дек 2023	Коллекция INVENTORUS	Источник исключен. Причина: Библиография определена неверно.
[12]	1,19%	0%	Организационно-методические ... https://elib.nlb.by	01 Янв 2001	Сводная коллекция научных работ Беларуси	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[13]	1,19%	0%	Подготовка и оформление научн... https://geotar.ru	31 Мар 2022	Медицина	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[14]	1,19%	0%	Национальный стандарт РФ ГОС... http://ivo.garant.ru	02 Мар 2013	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[15]	1,1%	0%	Дипломная работа Задворных 17...	26 Мая 2022	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[16]	1,1%	0%	Гончарова диплом 6	16 Мая 2025	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[17]	1,1%	0%	Украинцев, Александр Андрееви... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2025	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[18]	1,07%	0%	Жарков, Тимофей Дмитриевич Ра... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2026	Публикации РГБ (переводы и перефразирования)	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.

[19]	1,01%	0%	%D0%B1%D0%B0%D1%80%D0%B... http://niboch.nsc.ru	12 Мая 2026	Интернет Плюс Онлайн	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[20]	0,99%	0%	%D0%BD%D0%B0%D1%83%D1%8... http://niboch.nsc.ru	17 Июн 2025	Интернет Плюс Онлайн	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[21]	0,9%	0%	5-Хлорметилизоксазолы – удобн... http://elibrary.ru	01 Янв 2021	Публикации eLIBRARY (переводы и перефразирования)	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[22]	0,79%	0%	https://lomonosov2022.chem.msu.... https://lomonosov2022.chem.msu.ru	19 Авг 2024	Интернет Плюс Онлайн	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[23]	0,77%	0%	Erratum to: Ribosome Disorganizat... https://platform.inventorus.ru	01 Дек 2025	Коллекция INVENTORUS	Источник исключен. Причина: Библиография определена неверно.
[24]	0,77%	0%	Erratum to: Ribosome Disorganizat... https://openalex.org	01 Дек 2025	Коллекция открытых публикаций международных издательств	Источник исключен. Причина: Библиография определена неверно.
[25]	0,73%	0%	Жарков, Тимофей Дмитриевич Ра... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2026	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[26]	0,68%	0%	Combinations of Peptide-Protein E... https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov	25 Янв 2022	PubMed	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[27]	0,68%	0%	Sinonasal Stent Coated with Slow-R... https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov	25 Окт 2021	PubMed	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[28]	0,63%	0%	Диссертация на тему «Генетичес... https://dissercat.com	15 Апр 2026	Переводные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[29]	0,6%	0%	diplom_Verbitskaya_kommentarii	18 Мая 2026	Кольцо вузов (переводы и перефразирования)	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[30]	0,57%	0%	Список кавалеров ордена Алекса... https://ru.ruwiki.ru	18 Фев 2026	Рувики	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[31]	0,57%	0%	Лауреаты Премии Правительств... https://ru.ruwiki.ru	19 Фев 2026	Рувики	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[32]	0,57%	0%	Лауреаты Премии Правительств... https://ru.ruwiki.ru	19 Фев 2026	Рувики	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[33]	0,57%	0%	Технология микроволнового обе... http://diss.natlib.uz	23 Июл 2021	Коллекция НБУ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[34]	0,57%	0%	Interpretation of radioimpedance s... https://ieeexplore.ieee.org	04 Ноя 2013	IEEE	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[35]	0,57%	0%	210232	25 Июн 2026	Сводная коллекция научных работ Беларуси	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[36]	0,57%	0%	Три бердских предприятия назва... http://berdsk.bezformata.ru	07 Апр 2014	СМИ России и СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[37]	0,57%	0%	БЭМЗ, Нотис и Продсиб из Бердс... http://berdsk.bezformata.ru	07 Апр 2014	СМИ России и СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[38]	0,57%	0%	Рекомбинантный штамм бактери... https://fips.ru	25 Мар 2026	Патенты СССР, РФ, СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[39]	0,57%	0%	«База молекулярно-генетических... https://fips.ru	27 Апр 2026	Патенты СССР, РФ, СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[40]	0,57%	0%	RU 2014620509 https://fips.ru	13 Мая 2026	Патенты СССР, РФ, СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[41]	0,57%	0%	«База молекулярно-генетических... https://fips.ru	27 Апр 2026	Патенты СССР, РФ, СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[42]	0,57%	0%	Малова Е. А._ИХБФМ_История соз...	11 Янв 2024	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[43]	0,57%	0%	Постановление Правительства Н... http://ivo.garant.ru	29 Авг 2017	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[44]	0,57%	0%	Распоряжение Губернатора Ново... http://ivo.garant.ru	14 Фев 2024	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[45]	0,57%	0%	Распоряжение Губернатора Ново... http://ivo.garant.ru	18 Фев 2024	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[46]	0,57%	0%	Perspektivnye materialy s ierarkhic... https://platform.inventorus.ru	01 Ноя 2018	Коллекция INVENTORUS	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[47]	0,57%	0%	The efficacy of complex solid dispe... https://openalex.org	02 Апр 2023	Коллекция открытых публикаций международных издательств	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[48]	0,57%	0%	не указано https://openalex.org	02 Апр 2023	Коллекция открытых публикаций	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[49]	0,57%	0%	Time course of fluorescent-labelled... https://openalex.org	03 Июн 2024	международных издательств Коллекция открытых публикаций международных издательств	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[50]	0,57%	0%	Трансформация государственной... https://directmedia.ru	01 Янв 2026	Сводная коллекция ЭБС	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[51]	0,53%	0%	Гартман, Александра Дмитриевн... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2023	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[52]	0,47%	0%	Жежера Диплом 21.05.2026	22 Мая 2026	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[53]	0,39%	0%	The effect of dimeric bisbenzimidaz... https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov	01 Дек 2025	PubMed	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[54]	0,39%	0%	Differentiation of subgenomes in S... https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov	01 Июл 2026	PubMed	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[55]	0,39%	0%	Конференции ИХБФМ СО РАН [И... http://niboch.nsc.ru	25 Апр 2026	Интернет Плюс Онлайн	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[56]	0,37%	0%	Диссертация_без эксп_ 11.03.25	13 Мар 2025	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[57]	0,36%	0%	Докторская_правленная	12 Янв 2024	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[58]	0,3%	0%	2024_040601_ТОНХС_ХТФ_Ильиче...	31 Мая 2024	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[59]	0,12%	0%	не указано	06 Мая 2026	Профессиональная лексика. Медицина	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ им. Д. Г. Кнорре СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Отчёт о проверке текста научно-квалификационной работы на
объём заимствования

Задворных Данила Андреевич

«Конструирование и синтез новых мультитаргетных
антибактериальных препаратов»

Оригинальность работы составляет 91.26%, что соответствует требованиям порядка и условиям допуска научно-квалификационных работ к защите на заседании Итоговой аттестации в аспирантуре ИХБФМ СО РАН.

Проверку выполнила секретарь АК – к.б.н. С.К. Мирошниченко