

RECEPȚIONAT

Agencia Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare

09 decembrie 2020

AVIZAT

Secția AȘM

u xei

2020

RAPORT ȘTIINȚIFIC

privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat
(2020-2023)

Proiectul (titlul) **Materiale hibride funcționalizate cu grupări carboxil pe baza
metaboliților vegetali cu acțiune contra patogenilor umani și agricoli**

Cifra Proiectului **nr. 20.80009.5007.17**

Prioritatea strategică **Competitivitate economica si tehnologii inovative**

Direcția strategică **Materiale, tehnologii si produse inovative**

Conducătorul proiectului

Fliur MACAEV

Fliur Macaev

(semnătura)

/ Directorul Institutului

Aculina ARICU

Aculina Aricu

(semnătura)

/ Consiliul științific

Aculina ARICU

Aculina Aricu

(semnătura)



Chișinău 2020

Prezentul Raport este pus la dispoziție prin Licența [Atribuire -
Necomercial – Distribuie în Condiții Identice 4.0 Internațional
\(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



© 2020, Institutul de Chimie
Universitatea Agrară de Stat din Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Scopul etapei este crearea consorțiului în domeniul chimiei durabile pe baza Institutului de Chimie, Universitatea Agrară de Stat din Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" cu participarea specialiștilor de la Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor și IP Institutul Științifico-Practic de Horticultură și Tehnologii Alimentare pentru efectuarea cercetărilor aplicative, în vederea elaborării metodelor noi de construire a compușilor ciclici cu heteroatomi de azot și oxigen pe baza glicozidelor diterpenice Steviozid și Rebaudiozid A și evaluării proprietăților inhibitorii față de HIV, fungi și bacterii fitopatogene și cu proprietăți imunostimulatoare.

2. Obiectivele etapei anuale

- 1) Dezvoltarea metodelor alternative, față de cele cunoscute, de înaltă eficiență, pentru construirea moleculelor și materialelor organice pe baza metaboliților vegetali ai glicozidelor diterpenice Steviozid și Rebaudiozid A.
- 2) Elaborarea materialelor hibride funcționalizate cu grupări carboxil, cu acțiune biologică contra virusurilor umane HIV-1 (tulpina III_B) și HIV-2 (tulpina ROD); fungilor fitopatogeni ce provoacă principalele boli ale viței de vie: putregaiul cenușiu (*Botrytis cinerea*), mana (*Plasmophara viticola* Berl. et de Toni), făinarea (*Uncinula necator* Burrill); agenților patogeni ai putregaiului de rădăcină la grâu (*Fusarium oxysporum*, *F. aquaeductuum*, *Alternaria alternata*, *Drechslera sorokiniana*), precum și cu proprietăți imunostimulatoare pentru utilizare în apicultură.
- 3) Selectarea și elaborarea formulărilor-model cu cele mai eficiente proprietăți, necesare elaborării formulei optime.
- 4) Utilizarea bioregulatorilor (extracte din plante de *Stevia rebaudiana* Bertoni) în hrana stimulatorie a albinelor în perioada de primăvară.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Transformarea selectivă a glicozidelor diterpenoide Steviozid și Rebaudiozid A și evaluarea activității biologice.
2. Selectarea substanțelor active și auxiliare necesare elaborării formulărilor-model.
3. Efectuarea experiențelor cu utilizarea bioregulatorilor în hrană, la completarea rezervelor de hrană în perioada de toamnă și de primăvară în lipsa culesului melifer, pentru sporirea imunității, rezistenței la iernare și productivității familiilor de albine.
4. Aprecierea indicilor fizico-chimici, conținutului aminoacizilor, micro-, macroelementelor și prezenței metalelor grele în miere, polen, apă și sol.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Ca parte a acestei etape a proiectului a fost realizată hidroliza alcalină a sumei glicozidelor din preparatul Sweta. Produsul de reacție după hidroliză reprezintă un amestec de două substanțe, conținând fragmentul acidului 16-oxo-*ent*-beieran-19-oic, adică nu suportă transpoziție Wagner-Meerwein. A fost stabilit, că în urma refluxării în MeOH a produsului obținut, urmată de filtrarea și răcirea filtratului transparent căpătat, are loc cristalizarea produsului, iar prin re-recristalizarea acestuia a fost obținută o mostră de compus, care corespunde datelor din literatura de specialitate

pentru Steviolbiosida 3. Reziduul solid obținut după refluxarea în MeOH a produsului de hidroliză a preparatului Sweta reprezintă un compus cunoscut al hidrolizei rebaudiozidei A - acidul 4. Este de remarcat faptul, că acizii 3 și 4 au fost obținuți de noi în condiții similare prin hidroliza alcalină a steviozidei 1 și rebaudiozidei A 2, cu randamente de 71 și, respectiv, 66%, ale căror caracteristici spectrale au coincis complet cu cele obținute prin hidroliza preparatului Sweta. Acizii 3 și 4 ulterior au fost supuși reacțiilor de cuplare cu aminele. Au fost obținute molecule simetrice și asimetrice cu fragmente structurale de origine naturală, unite prin intermediul unor grupări de tip linker de lungime și natură diferită. Au fost obținuți peste 29 de compuși terpenici cu structuri complexe, dintre care 18 sunt substanțe noi caracterizate spectral, iar pentru 16 dintre aceștia a fost testată activitatea biologică.

2. Au fost acumulate unele cantități suficiente de glicozide diterpenoide Steviozid și Rebaudiozid A și derivații lor pentru studiul bioactivității contra virusilor HIV, agenților fitopatogeni *Botrytis cinerea*, *Plasmophara viticola* Berl.et de Toni, *Uncinula necator* Burrill, *Fusarium oxysporum*, *F. aquaeductuum*, *Alternaria alternata*, *Drechslera sorokiniana*, și studiul proprietăților lor imunostimulatoare pentru utilizare în apicultură.

3. Compușii sintetizați au fost testați de grupul condus de profesorul Christophe Pannecouque din Institutul Rega din Leuven, Belgia, cu scopul determinării capacității lor de a inhiba replicarea HIV-1 (tulpina IIIB) și HIV-2 (tulpina ROD) în celulele MT-4 infectate acut, cu determinarea paralelă a citotoxicității lor în aceleași celule.

4. A fost realizat screening-ul substanțelor auxiliare, în corespundere cu proprietățile substanțelor active și calea de administrare. Au fost determinate proprietățile fizico-chimice și tehnologice ale substanțelor active și auxiliare.

5. Toate formulările-model (30, 60, 90 mg) ambalate în 3 tipuri de ambalaje: capsule gelatinoase operculate, flacoane din sticlă a câte 5 comprimate, flacoane din sticlă și seringi getabile preumplute cu 1, 2 și 3 ml au fost plasate la păstrare la temperatura camerei în loc fierit de lumină pentru 30 de zile.

6. Formulările-model pentru hrana stimulatorie a albinelor au fost obținute prin metoda masă-volum, prin dizolvarea glucozidelor diterpenice, bioregulatori naturali - Steviozide și Ribodiozide A în dozele 30, 60 și 90 mg în apă purificată și ambalată în stare pură în 2 tipuri de ambalaje: flacoane din sticlă și seringi getabile a câte 1, 2 și 3 ml, cantități testate și administrate albinelor în timpul studiului.

7. A fost determinată influența bioregulatorilor în hrana stimulatorie a albinelor asupra imunității și productivității familiilor de albine.

8. Utilizarea MF-SIP-25 *Rebaudiozida* A în hrana stimulatorie a albinelor în perioada de primăvară în doze 3-9 mg/l de sirop odată la 12 zile asigură creșterea puterii, ponteii mătcilor, numărului puietului căpăcit și producției de miere și în condiții pedoclimatice extremale. Doza optimă a MF-SIP-25 *Rebaudiozida* A este de 6 mg/l de sirop de zahăr.

9. Hrănirea stimulatorie în perioada de primăvară cu câte un litru de sirop de zahăr cu MF SIP-27 *Apisan*, 3 mg/l de sirop, o dată la 10 zile, asigură creșterea puterii cu 5,65%, numărul puietului căpăcit – cu 47,83% și producția de miere. Doza optimală de utilizare a bioregulatorului MF SIP-27 *Apisan* este de 3 mg/l sirop. Utilizarea MF SIP-26 *Steviozid*, 3 mg/l de sirop de zahăr în hrana stimulatorie de primăvară în lipsa culesului melifer odată la 7 zile asigură creșterea puterii cu 32,87% și puietului căpăcit cu 32,87%. Doza optimă a MF SIP-26 *Steviozid* este de 3 mg/l de sirop.

10. Au fost apreciați indicii organoleptici, fizico-chimici, prezența aminoacizilor, micro-, macroelementor, metalelor grele și a altor poluanți în produsele apicole (miere, polen, apă, sol) în diverse zone apicole și determinată calitatea lor.
11. Au fost selectate preparatele cu cele mai înalte proprietăți inhibitorii față de HIV, fungi fitopatogeni, bacterii fitopatogene, cu acțiune comparabilă față de cea a remediilor antivirale, antibiotice și antifungice de referință.

5. Rezultatele obținute

A fost realizată transformarea chimică selectivă a glicozidelor diterpenoide Steviozid și Rebaudiozid A în derivații funcționalizați cu grupări carboxil, cu păstrarea carcaselor native - 19-*O*-glicozidică și *ent*-cauranoidă. Au fost obținute molecule simetrice și asimetrice cu fragmente structurale de origine naturală, unite prin intermediul unor grupări de tip linker de lungime și natură diferită. A fost determinată relația structură-proprietăți pentru o serie de noi derivați ai glicozidelor diterpenoide Steviozid și Rebaudiozid A. A fost stabilit nivelul de inhibare al replicării HIV-1 (tulpina IIIB) și HIV-2 (tulpina ROD) în celulele MT-4 infectate acut, cu determinarea în paralel a citotoxicității lor în aceleași celule. Rebaudiozid A a demonstrat cea mai mică citotoxicitate, în timp ce compusul cu grupări carboxil libere pe baza de Steviozid are o citotoxicitate mai mare (valorile CC₅₀ 0.0018 mM). S-a stabilit, că compusul cu grupări carboxilice libere pe baza de Rebaudiozid A a afectat replicarea virusului HIV la concentrații de 6 ori mai mici (IC₅₀ 0.012 mM), decât remediul antiretroviral didanozină (IC₅₀ 0.075 mM) din grupul inhibitorilor revers-transcriptazei utilizat în terapia anti-HIV. Au fost testați un șir de compuși noi, în diferite doze, pentru evidențierea dozei optime și a acțiunii lor asupra patogenului facultativ *Botrytis cinerea Pers.* Rezultatele ne demonstrează, că preparatele MF-25-1 și MF-25-2 sunt de perspectivă și pot fi testate în etapele următoare în condiții de producție pe parcele mici, pentru aprecierea acțiunii lor fungistatice și fungicide asupra manei viței de vie. Prin înregistrarea diametrului coloniilor de *A. alternata*, cultivată pe mediu PDA suplimentat cu noi compuși și analiză clusteriană complexă au fost identificați compuși MF-EPS-165, MF-EPS-853 cu activitate antifungică, care pot fi utilizați în măsurile de protecție a plantelor de alternarioză. Cea mai pronunțată activitate inhibitorie pentru *F. oxysporum* și *F. aquaeductuum* au manifestat compușii MF-MZ-16, MF-EPS-165, MF-EPS-853 și MF-EPS-866. Pentru măsurile de protecție a plantelor în caz de helmintosporioză (*D. sorokiniana/B.sorokiniana*) poate fi recomandat MF-EPS-165, care a manifestat cea mai pronunțată activitate inhibitorie a fungilor, diametrul coloniilor acestuia constituind 78,2% în raport cu martorul. Preparatele MF-EPS-853, MF-EPS-860 și MF-EPS-165 prezintă cele mai înalte proprietăți antibacteriene împotriva tulpinilor de bacterii fitopatogene *Xanthomonas campestris*, *Erwinia amylovora*, *Erwinia caratovora*, cât și asupra speciilor nepatogene: *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas fluorescens*, comparabile cu antibioticele de referință (Ampicilina și Cloramfenicolul). În baza studiilor au fost selectate și elaborate formulări-model noi cu cele mai eficiente proprietăți, necesare elaborării formulei optime pentru testare în etapele următoare, în condiții de producție pe parcele mici, pentru aprecierea acțiunii lor fungistatice și fungicide. S-a relevat, că hrănirea stimulatorie a albinelor în perioada de primăvară cu utilizarea bioregulatorului MF SIP-25 în doză de 9 mg/l de sirop de zahăr asigură creșterea puietului căpăcit și prolificitatea mătcilor la începutul culesului melifer de la salcâmul alb cu 23,27-24,64%; MF SIP-27, 3 mg/l la finele culesului – cu 47,83% și MF SIP-26, 3 mg/l la finele culesului – cu 32,17% mai mult, față de lotul martor.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de publicații

Manuale:

EREMIA, N. Apicultura. Chișinău, Ediția a II. Tipogr. „Print-Caro”, 2020, 455 p. ISBN 978-9975-56-754-1.

Capitole în Manuale:

ZNAGOVAN, A. Utilizarea produselor apicole în apiterapie. Capitolul 13. In EREMIA, N. Apicultura. Chișinău, Ediția a II. Tipogr. „Print-Caro”, 2020, p. 330-378. ISBN 978-9975-56-754-1.

Articole din revista cu factor de impact:

STINGACI, E.; ZVEAGHINTEVA, M.; POGREBNOI, S.; LUPASCU, L.; VALICA, V.; UNCU, L.; SMETANSCAIA, A.; DRUMEA, M.; PETROU, A.; CIRIC, A.; GLAMOCLIIA, J.; SOKOVIC, M.; KRAVTSOV, V.; GERONIKAKI, A.; MACAEV, F. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2020, 30 (17), 127368. ISSN: 0960-894X. (IF: 2.572). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127368>

Articole din reviste naționale: categoria B

PODGORNII, A.; VALICA, V.; POGREBNOI, S.; LUPASCU, L.; UNCU, A.; MACAEV, F. Antimycotic activity of phenoxythiazolchloralum. *Moldovan Medical Journal*. 2020, 63(4), 61-64. ISSN 2537-6381 (Online) DOI: [10.5281/zenodo.4016818](https://doi.org/10.5281/zenodo.4016818)

Articole în culegeri (naționale / internaționale)

1. ЕРЕМИЯ, Н. Влияние биорегулятора на рост и продуктивность пчелиных семей. Международная научно-практическая конференция «Наука, образование, культура» посвященная 29-ой годовщине Комратского государственного университета. В: сборнике статей. Комрат, 2020, с. 377-380. ISBN 978-9975-83-091-1.
2. ЕРЕМИЯ, Н., КАТАРАГА, И., МАКАЕВ, Ф. Исследование влияния комбинированной обработки N,N'-[(метилимино)диметилидин]ди-2,4-ксилидина и щавелевой кислоты на устойчивость к варроатозу карпатских пчел. VII Международная молодежная научно-практическая онлайн-конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения». Башкирский государственный университет, 29-30 октября 2020 г. Уфа, Россия.
3. ЧОБАНУ, Н.Г.; ТЕРТЯК, Д.Д.; АРМАШУ, С.А.; ЧЕБАНУ, В.А.; МАКАЕВ, Ф.З. 1,3-Бис(2-цианоэтил)-1Н-имидазол-3-иум гексафторфосфат мочевиной катализируемый синтез оксимонострола и активность против вирусов бронзовости томатов и табачной мозаики. VII Международная молодежная научно-практическая онлайн-конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения». Башкирский государственный университет, 29-30 октября 2020 г. Уфа, Россия.

7. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezume/abstracte) la foruri științifice

Participare la conferințe științifice internaționale (comunicare):

1. CIOBANU, N. Sinteza si activitatea biologica a monastrolului. Conferința științifică a doctoranzilor “Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători. Ediția a IX-a”, Universitatea de Stat "Dimitrie Cantemir", Chișinău, Moldova. Chișinău 10 iunie 2020, p. 82-87.
2. COJOCARI, S. Studiul reacțiilor de cicloadiție [3+2] a prolinei și halconului la isatină. Conferinței Științifice a studenților și masteranzilor cu participare internațională cu genericul „Viitorul ne aparține” ediția a X-a Chișinău, Moldova 2020, p. 73.
3. **CIOBANU, N.**; MACAEV, F. Detectarea metodelor de sinteza a derivaților de dihidropirimidine. Conferința științifică cu participare internațională „Obținerea și cercetarea farmaceutică a unor noi molecule și produse farmaceutice cu potențial terapeutic”, USMF, Chișinău, Moldova. Chișinău 31 ianuarie 2020.
4. DRUMEA, M.; VALICA, V.; **MACAEV, F.** Premise de obținere a unor derivați nesaturați de triazol. Conferința științifică cu participare internațională „Obținerea și cercetarea farmaceutică a unor noi molecule și produse farmaceutice cu potențial terapeutic”, USMF, Chișinău, Moldova. Chișinău 31 ianuarie 2020.
5. CIOBANU, N. Synthesis of monastrol using ecological catalysts. International Conferences and Opportunities for Medical Students «Future of clinical trials, AI and data». SSMU, Samara, Russia. Samara 14-15th October 2020.
6. CIOBANU, N. Metode noi de sinteza derivațiilor dihidropirimidinelor. Conferință științifică cu participare internațională «Universitas europaea: towards a knowledge-based society through europeanisation and globalisation», ULIM, Chișinău, Moldova. Chișinău 16 octombrie 2020.

Participare la conferințe științifice internaționale (poster):

1. **БИЛАН, Д.Я.**; КОЖОКАРЬ, С.В.; БАРБА, А.Н.; ДРАГАЛИН, И. П.; МАКАЕВ, Ф.З. Диастереоселективный синтез энантиомерно чистых 6-гидроксизамещенных спиро-пирролизидиноксиндолов. V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2020, с. 62-63.
2. **БИЛАН, Д.Я.**; КОЖОКАРЬ, С.В.; БАРБА, А.Н.; ДРАГАЛИН, И. П.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез 1'-арилзамещенных (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-((1'S,2'R,3S,7a'S)-2'-бензоил-5-метил-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1-ил)тетрагидро-2h-пиран-3,4,5-триилтриацетатов. V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2020, с. 64-65.
3. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**; СТЫНГАЧ, Е.П.; АРМАШУ, С.А.; ТЕРТЯК, Д.Д.; ЧЕБАНУ В.А.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез 3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она с противогрибковым эффектом. V Всероссийская молодежная конференция

- «Достижения молодых ученых: химические науки» , Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2020, с. 78-79.
4. **ЛУПАШКУ, Л.Ф.**; МАКАЕВ, Ф.З. Исследование β -циклодекстрина в качестве ингибитора микроорганизмов. V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» , Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2020, с. 103-104.
 5. **ПОГРЕБНОЙ, В.С.**; ПОГРЕБНОЙ, С.И.; МАКАЕВ, Ф.З. Оптимальные условия восстановления 5-нитроспиро{[1,3]диоксалан-2,3-индолин}-2-она. V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» , Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2020, с. 121-122.
 6. **ПОГРЕБНОЙ, В.С.**; ПОГРЕБНОЙ, С.И.; МАКАЕВ, Ф.З. Трансформация амида дигидроабиетиновой кислоты в высокофункционализированные спиро[2,3-индолин]-2-оны. V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» , Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2020, с. 123-124.
 7. ПОГРЕБНОЙ, В.С.; ПОГРЕБНОЙ, С.И.; **СТЫНГАЧ, Е.П.**; МАКАЕВ, Ф.З. Снятие диоксалановой защитной группы на примере амида дигидроабиетиновой кислоты с фрагментом спиро[[1,3]диоксалан-2,3-индолин]-2-она. V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» , Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2020, с. 124-125.
 8. ПОГРЕБНОЙ, В.С.; **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**; СТЫНГАЧ, Е.П.; МАКАЕВ, Ф.З. Первый синтез амида дигидроабиетиновой кислоты с фрагментом спиро[[1,3]диоксалан-2,3-индолин]-2-она. V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» , Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2020, с. 126-127.
 9. ЧОБАНУ, Н. Г.; **СТЫНГАЧ, Е. П.**; МАКАЕВ, Ф. З. НОВЫЙ СИНТЕЗ МОНОСТРОЛА С ПРИМЕНЕНИЕМ КАТАЛИЗАТОРА ЭВТЕКТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ. V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» , Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2020, с. 164-165.
 10. **ЧОБАНУ, Н.Г.**; АРМАШУ, С.А.; ТЕРТЯК, Д.Д.; ЧЕБАНУ, В.А.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и активность монострола против вирусов бронзовости томатов и табачной мозаики. V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» , Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2020, с. 166-167.
 11. **БИЛАН, Д.Я.**; ДРАГАЛИН, И.П.; МАКАЕВ, Ф.З. IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Харьков, Украина. Харьков 12-13 марта 2020, с. 136.
 12. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**; СТЫНГАЧ, Е.П.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 6-бром-2-трет-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Харьков, Украина. Харьков 12-13 марта 2020, с. 248.
 13. **СУКМАН, Н.С.**; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез соединений спиро[циклопропан-оксиндольного] ряда и исследование их способности ингибировать интегразу ВИЧ-1. IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Харьков, Украина. Харьков 12-13 марта 2020, с. 530.

14. **ЧОБАНУ, Н.Г.**; СТЫНГАЧ, Е.П.; МАКАЕВ, Ф.З. Некоторые аспекты синтеза дигидропиримидинов. IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Харьков, Украина. Харьков 12-13 марта 2020, с. 618.
15. **ЧОБАНУ, Н.Г.**; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и активность монастрола против вирусов бронзовости томатов и табачной мозаики. IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», Уфа, Россия. Уфа 18 - 21 ноября 2020.
16. **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**; ЛУПАШКУ, Л. Ф.; МАКАЕВ, Ф. З. Исследование дигидроабетиновой кислоты в качестве ингибитора фитопатогенных бактерий. IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», Уфа, Россия. Уфа 18 - 21 ноября 2020.

Participări cu materiale la saloanele de invenții internaționale (peste hotare):

1. **MACAEV, F.**, ZVEAGHINȚEVA, M.; STÂNGACI, E.; POGREBNOI, S.; BOLDESCU, V. The synthesis of novel chromenol-triazol hybrids and its use in the development of new biologically active agents. Patents MD, no. MD 4665. 2019-12-31. Posters Catalogue. The 12th Edition of Euroinvent European Exhibition of Creativity and Innovation Euroinvent-2020. Volume 1. International Exhibitors. Editor: Andrei Victor Sandu. Iași, 2020, p. 171 (Sivler Medal și Diplomă). ISSN Print: 2601-4564 Online: 2601-4572.
2. **EREMIA, N.**, CHIRIAC, A., CAISÎN, L., IVANOVA, R., MAȘCENCO, N., NEICOVCENA, I., MARDARI, T., CATARAGA, I., SARÎ, N. Process for feeding bees. Patents MD, no. 1326 Z 2019.10.31. Posters Catalogue. The 12th Edition of Euroinvent European Exhibition of Creativity and Innovation Euroinvent-2020. Volume 1. International Exhibitors. Editor: Andrei Victor Sandu. Iași, 2020, p. 191 (Gold Medal și Diplomă). ISSN Print: 2601-4564 Online: 2601-4572.
3. **EREMIA, N.**, CHIRIAC, A., CAISÎN, L., MARDARI, T., CATARAGA, I., SARÎ, N. Process for growing bee families. Patents MD, nr. 1202 Z 2018.05.31. Posters Catalogue. The 12th Edition of Euroinvent European Exhibition of Creativity and Innovation Euroinvent-2020. Volume 1. International Exhibitors. Editor: Andrei Victor Sandu. Iași, 2020, p. 191, (Diploma de Excellence). p.217. ISSN Print: 2601-4564 Online: 2601-4572.
4. **EREMIA, N.**, CHIRIAC, A., CAISÎN, L., IVANOVA, R., MAȘENCO, N., NEICOVCENA, I., MARDARI, T., CATARAGA, I., SARÎ, N. Process for feeding bees. Patent no. MD 1326 Z 2019.10.31. The 24th International Exhibition of Inventions Inventica 2020. Iasi – România. Editori: dr. ing. Ana-Maria Bocăneț, dr. ing. Adriana Munteanu. ISSN: 1844-7880, p. 435.
5. KRASOČIKO, P., **EREMIA, N.**, KRASOČIKO, I., KOZEL, L., VÎSOCINA, E., NEICOVCENA, I. Process for the prophylaxis of dyspepsia immunodeficiency calves. Patent Application no. 2247, 2020.05.13. The 24th International Exhibition of Inventions Inventica 2020. Iasi – România. Editori: dr. ing. Ana-Maria Bocăneț, dr. ing. Adriana Munteanu. ISSN: 1844-7880, p. 437.

8. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală

1. MACAEV, F.; BILAN, D.; RADUL, O.; BOLDESCU, V. Procedeu de sinteză diastereo- și enantioselectivă a (S)-3-hidroxi-3-[(R)-2-oxociclohexil]indolin-2-onei. Institutul de Chimie. Brevet de invenție MD4689 B1 acordat din 30.04.2020.
2. MACAEV, F.; STINGACI, E., POGREBNOI, S., BOLDESCU, V. (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-onă, procedeu de sinteză și utilizarea ei în calitate de remediu antifungic. Brevet de invenție MD4703 B1 acordat din 31.07.2020.
3. MACAEV, F.; ZVEAGHINTEVA, M.; STÂNGACI, E.; POGREBNOI, S.; BOLDESCU, V. Compusul 2-tert-butil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2H-cromen-2-olului și procedeu de obținere a acestuia. Institutul de Chimie. Brevet de invenție MD 4665 C1 eliberat din 31.07.2020
4. MACAEV F., ZVEAGHINTEVA M., STANGACI E., POGREABNOI S., LUPASCU L. Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de remediu contra bacteriilor fitopatogene. Institutul de Chimie. Cerere de brevet: a2020 0056 din 13.06.2020

9. Materializarea rezultatelor obținute

1. EREMIA, N., ZAGAREANU, A. Apicultura. Îndrumări metodice privind îndeplinirea lucrărilor la instruirea practică, anul I, (I-IV module), școala Profesională com. Bubuieci. Chișinău, 2020, 135 p.
2. EREMIA, N., ZAGAREANU, A. Apicultura. Îndrumări metodice privind îndeplinirea lucrărilor la instruirea practică, anul II, (V-IX module), școala Profesională com. Bubuieci. Chișinău, 2020, 145 p.
3. A fost perfectat actul de testare, în care se confirmă, că în perioada de primăvară a anului 2020 în cadrul departamentului II al Facultății de Agronomie a Universității Agrare de Stat din Moldova și stupinele din teren de tip staționar (din s. Tochile-Răducani, r-nul Leova și din s. Peticenii, r-nul Călăraș) și pastoral (din s. Seliște, r-nul Nisporeni) au fost efectuate testări ale bioregulatorilor elaborați de Institutul de Chimie (Ribodiozid MF SIP-25; Ribodiozid MF SIP-26 și Apisan MF SIP-27) în hrana stimulatoare a albinelor, în cadrul proiectului din sfera științei și inovării cu cifrul 20.80009.5007.17 și a contractului de finanțare nr. 153/3 PS.

Teze de licență susținute:

1. COJOCARI, Sergiu „Studiul reacțiilor de cicloadiție [3+2] a prolinei și chalconului la isatină” Departamentul Chimie, Informatică și Matematică Universitatea de Stat „Dimitrie Cantemir”.
2. MAȚEPA, Natalia, „Dislipidemiile: importanța examenului biochimic de laborator în studiul riscului de dislipidemii, diagnostică și aprecierea în dinamică a stării pacientului” Facultatea Biologie și Chimie, Universitatea Tiraspol.

Curs didactic „Chimie biologică”, Dr. Gorincioi Elena, la ciclul licență, Facultatea Biologie și Chimie, Universitatea de Stat Tiraspol.

Curs didactic „Chimie organică”, Dr. Sucman Natalia, la ciclul licență, Facultatea de agro-tehnologie, Universitatea De Stat din Comrat.

Curs didactic „Istoria frumuseții”, Ciobanu Natalia, la ciclul licență, Facultatea Biomedicina, ULIM. Dificultățile în realizarea proiectului

Nu sunt

10. Concluzii

Au fost elaborate metode pentru construirea moleculelor organice cu grupări carboxil pe baza metabolitelor vegetali ai glicozidelor diterpenoide Steviozid și Rebaudiozid A, cu păstrarea carcaselor native - 19-*O*-glicozidică și *ent*-cauranoidă, pentru analiza multilaterală a tuturor aspectelor de acțiune fiziologică asupra bio-modelelor cercetate. A fost realizat design-ul, sinteza și determinarea relației structură-activitate pentru o serie de materiale hibride active împotriva virusurilor fitopatogeni și umani, fungilor fitopatogeni, și cu proprietăți imunostimulatoare. Compusul obținut pe baza Rebaudiozidului A afectează replicarea virusului HIV-2 la concentrații de 6 ori mai mici, decât remediul anti-retroviral cunoscut didanozină. Activitatea fungicidă a compușilor analizați a fost mai ridicată decât activitatea etaloanelor ketoconazol și bifenazol. Au fost selectate formulări-model noi eficiente, necesare elaborării formulei optime pentru testare ulterioară, în condiții de producție pe parcele mici, pentru aprecierea acțiunii anti-fungice. Preparatele studiate prezintă cele mai înalte proprietăți antibacteriene împotriva unor tulpini de bacterii fitopatogene și non-patogene, comparabile cu antibioticele de referință ampicilina și cloramfenicolul. Hrănirea stimulatorie a albinelor cu utilizarea bioregulatorului pe baza glicozidelor cercetate asigură îmbunătățirea creșterii puietului căpăcit și prolificitatea mătcilor în diferite etape ale culesului melifer de la salcâmul alb.

Methods have been developed for the construction of organic molecules containing carboxyl groups, based on the plant metabolites of diterpenoid glycosides Stevioside and Rebaudioside A, by preserving the native carcasses - 19-*O*-glycosidic and *ent*-cauranoid, for the multilateral analysis of all aspects of physiological action on the researched bio-models. Design, synthesis and determination of structure-activity relationship for a series of hybrid materials, active against phytopathogenic and human viruses, phytopathogenic fungi, and with immunostimulatory properties has been performed. The obtained on the basis of Rebaudioside A compound affected replication of HIV-2 virus at 6 times lower concentrations than the known antiretroviral medicine didanosine. Fungicidal activity of the analyzed compounds was higher than activity of ketoconazole and bifonazole standards. New effective model formulations were selected, necessary to develop the optimal formula for further testing, in production conditions on small plots, to assess the antifungal action. Studied preparations have the highest antibacterial properties against strains of phytopathogenic and non-pathogenic bacteria, comparable to reference antibiotics ampicillin and chloramphenicol. The stimulating feeding of bees with the use of bioregulator based on the researched glycosides ensures the improvement of growth of the captive brood and prolificacy of queens in different stages of honey harvest from white acacia.

Conducătorul de proiect Prof., dr. Hab. Fliur Macaev

Fliur Macaev

Data: 23 noiembrie 2020



Anexa 1A

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare

Cifrul proiectului: 20.80009.5007.17

Executarea devizului de cheltuieli se va raporta după data de 31.12.2020.

Anexa 1B

Componenta echipei proiectului
Cifra proiectului: 20.80009.5007.17

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1	Fiur Macaev	1959	Dr.hab.	0,5	02.01.2020	31.12.2020
2	Serghei Pogrebnoi	1963	Dr.	1,0	02.01.2020	31.12.2020
3	Lucian Lupașcu	1978	Dr.	1,0	02.01.2020	31.12.2020
4	Eugenia Stîngaci	1938	Dr.	0,75	02.01.2020	31.12.2020
5	Natalia Sucman	1983	Dr.	1,0	02.01.2020	31.12.2020
6	Elena Gorincioi	1972	Dr.	0,25	02.01.2020	31.12.2020
7	Vsevolod Pogrebnoi	1987	Dr.	1,0	02.01.2020	31.12.2020
	Dumitru Terteac	1952	Dr.	0,25	02.01.2020	31.12.2020
8	Marina Zveaghințeva	1973	f/t	1,0	02.01.2020	31.12.2020
9	Dmitrii Bilan	1987	f/t	1,0	02.01.2020	31.12.2020
10	Natalia Ciobanu	1973	f/t	0,25	02.01.2020	31.12.2020
11	Svetlana Armașu	1976	f/t	0,25	02.01.2020	31.12.2020
12	Sergiu Cojocari	1998	f/t	0,25	02.01.2020	31.12.2020

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	31%
---	------------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	31%
--	------------

Conducătorul organizației Nastas / Aculina Arîcu

Contabil șef Bolomir / Viorica Bologa

Conducătorul de proiect Fiur / Fiur Macaev

Data: 23 noiembrie 2020

LS



Anexa 1B

Componența echipei proiectului (din organizația parteneră)

Cifrul proiectului: 20.80009.5007.17

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Eremia Nicolae	1950	d.h.	1,0	02.01.2020	31.12.2020
2.	Modvala Susana	1979	dr	0,5	02.01.2020	31.12.2020
3.	Mardari Tatiana	1978	dr	0,25	02.01.2020	31.12.2020
4.	Cataraga Ivan	1986	f/t	0,5	02.01.2020	31.12.2020

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	25%
--	-----

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					
4.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	25%
---	-----

Rectorul al Universității Agrare de Stat din Moldova

Contabil șef

Conducătorul de proiect

Conducătorul de subproiect



/ Liviu Volconovici

/ Rodica Batrîn

/ Fiur Macaev

/ Eremia Nicolae

Data: 24 noiembrie 2020

LȘ

Anexa 1B

Componența echipei proiectului (din organizația parteneră)

Cifrul proiectului 20.80009.5007.17

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Znagovan Alexandru	1963	Dr.	0,5	02.01.2020	31.12.2020
2.	Tincu Sergiu	1992	f/t	0,25	02.01.2020	31.12.2020
3.	Gaibu Veaceslav	1984	f/t	0,25	02.01.2020	31.10.2020

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	33%
--	-----

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	50%
---	-----

Rector al Universității de Stat de Medicină și Farmacie	<u>E. Ceban</u> / Emil CEBAN
Economist șef	<u>S. Lupașco</u> / Lupașco Svetlana
Conducătorul de proiect	<u>F. Macaev</u> / Fiur Macaev
Conducătorul de subproiect	<u>A. Znagovan</u> / Alexandru Znagovan

Data: _____

