УДК 615.28 DOI: 10.18699/SSMJ20240116
Обзор литературы / Review article

Новые производные хиназолинона как объект при поиске веществ, проявляющих мультитаргетный эффект

А.А. Старикова[1], А.А. Цибизова[1], Н.В. Золотарева[3], Д.В. Мережкина[2], А.А. Озеров[2], М.А. Самотруева[1]

[1] Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
[2] Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1
[3] Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева
414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а

Резюме

В силу стремительного роста числа болеющих диабетом в условиях осложненной эпидемиологической картины вопрос возможности воздействия фармакологических веществ на несколько мишеней приобретает большую значимость. Наиболее частыми инфекционными заболеваниями у больных сахарным диабетом являются инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, диабетические язвы стопы, отиты и пародонтальные инфекции. Противомикробные средства могут оказывать как прямое, так и непрямое гипогликемическое действие. Хиназолиноны, относящиеся к группе гетероциклических производных, проявляют широкий спектр фармакологической активности. Использование программы PASS с целью компьютерного прогнозирования фармакологической активности новых соединений показало высокую вероятность проявления гипогликемического эффекта производных хиназолинона. Полученные результаты мотивировали авторов на поиск взаимосвязи антимикробного и сахароснижающего эффектов в рамках общего направления изучения мультитаргетности лигандов лекарственных веществ. Анализ литературных данных, а также результатов собственных исследований фармакологической активности новых производных хиназолинона дает возможность разделить все лиганды на функциональные группы, обусловливающие дополнительное связывание с молекулой-мишенью. Хиназолиноновый фрагмент, характеризуясь уникальностью строения, может быть обоснованно отнесен к мультитаргетным лигандам. Триазольный цикл и сульфониламидная группа также могут целенаправленно связываться с молекулой-мишенью. Карбамидный остаток, фрагмент сульфонилмочевины и ацетамидная группа в зависимости от строения вещества могут функционировать и как специфический лиганд, и как функциональная группа, участвующая в стабилизации промежуточного переходного состояния. Результаты, полученные авторами и другими исследователями, позволяют сформулировать предположение о взаимосвязи механизмов антимикробной и гипергликемической активности.

Ключевые слова: противомикробная активность, гипогликемическое действие, хиназолиноны, компьютерное моделирование, мультитаргетные лиганды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

Автор для переписки: Старикова А.А., e-mail: alhimik.83@mail.ru

Для цитирования: Старикова А.А., Цибизова А.А., Золотарева Н.В., Мережкина Д.В., Озеров А.А., Самотруева М.А. Новые производные хиназолинона как объект при поиске веществ, проявляющих мультитаргетный эффект. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):155–171. doi: 10.18699/SSMJ20240116

New derivatives of quinazolinone as an object in the search for substances that exhibit a multi-target effect

A.A. Starikova[1], A.A. Tsibizova[1], N.V. Zolotareva[3], D.V. Merezhkina[2], A.A. Ozerov[2], M.A. Samotrueva[1]

[1] *Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia*
414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121
[2] *Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia*
400066, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1
[3] *Tatishchev Astrakhan State University*
414056, Astrakhan, Tatishcheva st., 20a

Abstract

Due to the rapid growth in the number of patients with diabetes in a complicated epidemiological picture, the question of the possibility of exposure of a substance to several targets becomes more important. It is noted that the most common infectious diseases in patients with diabetes mellitus are infections of the respiratory and urinary tract, skin and soft tissues, diabetic foot ulcers, otitis media and periodontal infections. Antimicrobial agents can have both direct and indirect hypoglycemic effects. Quinazolinones belonging to the group of heterocyclic derivatives exhibit a wide range of pharmacological activity. The use of the PASS program for the purpose of computer prediction of pharmacological activity showed a high probability of the hypoglycemic effect of new derivatives. The obtained results motivated the authors to search for the relationship between antimicrobial action and hypoglycemic effect within the general direction of studying the multi-targeting of drug ligands. Analysis of the literature data, as well as own studies of new quinazolinone derivative pharmacological activity make it possible to divide all ligands into functional groups that cause additional binding to the target molecule. The quinazolinone fragment, characterized by the uniqueness of its structure, can be reasonably attributed to multi-target ligands. The triazole cycle and the sulfonamide group can also purposefully bind to the target molecule. A carbamide residue, a fragment of sulfonylurea and an acetamide group, depending on the structure of the substance they are part of, can function both as a specific ligand and as a functional group involved in the stabilization of the intermediate transition state. The results obtained by the authors, as well as other researchers, allow us to formulate an assumption about the relationship between the mechanisms of antimicrobial and hyperglycemic activity.

Key words: antimicrobial activity, hypoglycemic effect, quinazolinones, computer modeling, multitargeted ligands.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.
Correspondence author: Starikova A.A., e-mail: alhimik.83@mail.ru
Citation: Starikova A.A., Tsibizova A.A., Zolotareva N.V., Merezhkina D.V., Ozerov A.A., Samotrueva M.A. New derivatives of quinazolinone as an object in the search for substances that exhibit a multi-target effect. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):155–171 [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240116

Несмотря на успехи, достигнутые при разработке лекарственных средств, проявляющих антимикробное действие, серьезной проблемой системы здравоохранения продолжает оставаться возникновение резистентности к антибиотикам у патогенных микроорганизмов [1]. Открытие инновационных средств с выраженной активностью и с меньшей выраженностью побочных эффектов, позволяющих сократить продолжительность лечения, играет важную роль в продолжении борьбы с инфекционными заболеваниями [2].

Прогрессивным направлением, приобретающим в настоящее время большую актуальность, является полифармакология, концептуальной основной которой является представление о способности любого лекарственного препарата проявлять несколько видов фармакологических эффектов (полифункциональности) и воздействовать на несколько белковых мишеней (проявляя мультитаргетность). На сегодняшний день определено разделение веществ, относящихся к классу мультифункциональных антибиотиков, на соединения, которые действуют более чем на один фермент или родственные белки одного и того же биохимического пути, и производные, связывающиеся с различными молекулами, участвующими в отдельных клеточных процессах. Показано, что соединения, проявляя мультитаргетный эффект, могут взаимодействовать и с одной мишенью, которая принимает участие в различных процессах [3]. Одной из них является цитоплазматическая мембрана, в которой протекают важные клеточные процессы, связанные с работой дыхательной цепи, синтезом клеточной стенки, поглощением питательных веществ и реакцией на стресс. Многие антибиотики разрушают мембрану, способствуя ее деполяризации за счет нарушения АТФ-зависимых процессов. Описано рассеивание мембранного потенциала за счет блокирования работы мембранных порообразующих пептидов, приводящее к утечке ионов и малых молекул, уменьшению текучести клеточной оболочки вследствие воздействия на нее веществ с антибактериальным действием и подавлению

вирулентности патогенного микроорганизма [3]. Другой молекулярной мишенью является предшественник пептидогликана – липид II, который синтезируется в цитозоле и связывается с молекулой-переносчиком – ундекапренолфосфатом. После переноса липида II через мембрану на поверхность клетки и его включения в состав клеточной стенки ундекапренилфосфат транспортируется обратно через мембрану на цитозольную сторону и включается в цикл синтеза пептидогликана [3]. Учитывая, что ундекапренолфосфат также используется в биосинтезе стеночных тейхоевых кислот, важного компонента мембраны грамположительной бактериальной клетки, становится очевидным, что связывание антибиотиков с липидом II не только напрямую, но и опосредованно предотвращает включение его в состав пептидогликана. Показано, что антимикробный агент, внедряясь в липидный бислой, способствует образованию трансмембранной поры, нарушая проницаемость мембраны клетки бактерии [3].

Многофакторный патогенез некоторых заболеваний, в том числе при развитии осложнений и/или коморбидной патологии, является результатом сложной серии перекрестных патофизиологических процессов, вследствие чего определена необходимость получения соединений с более выраженным антимикробным эффектом, основу действия которых будут представлять синергетические взаимодействия [4].

Анализ литературных данных позволяет сформировать представление о синтетических подходах к получению веществ, имеющих направленность на различные мишени, за счет связывания двух фармакофоров с помощью линкера или спейсера; слияния двух фармакофоров (двухвалентных лигандов); слияния двух фармакофоров с использованием общего фрагмента (слитых двухвалентных лигандов) [4, 5]. Полученное производное должно отличаться высоким химическим сродством к различным белковым молекулам, характеризоваться высокой аффинностью связывания с ними, как следствие, проявлять несколько видов активности и характеризоваться низким диапазоном побочных эффектов [6]. Одним из перспективных направлений современного дизайна лекарств является поиск соединений с мультитаргетными лигандами, взаимодействие которых с различными мишенями обусловливает одновременное проявление антимикробной и гипогликемической активности.

В силу стремительного роста числа болеющих диабетом в условиях осложненной эпидемиологической картины вопрос возможности воздействия вещества на несколько мишеней приобретает большую значимость. Известно, что лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа представляет собой сложную задачу. Современная стратегия предусматривает контроль гликемии с помощью фармакологической терапии. Обоснована потребность в мультимодальных препаратах, которые могли бы снизить гипергликемию и одновременно затормозить прогрессирование осложнений, в том числе инфекционно-воспалительных [6]. Отмечается, что наиболее частыми заболеваниями у больных сахарным диабетом являются инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, диабетические язвы стопы, отиты и пародонтальные инфекции [1].

Оправданной на сегодняшний день является проблема рассмотрения «непротивомикробных» эффектов применяемых антибактериальных средств [5]. Показано, что они могут проявлять непрямой сахароснижающий эффект, тогда как другие – прямое гипогликемическое действие [6]. Способность антимикробных агентов вызывать метаболические изменения, оказывающие влияние на гомеостаз глюкозы, а также влиять на уровень антидиабетических средств в плазме делает актуальной проблему поиска лекарственных веществ, проявляющих одновременно выраженное антибактериальное действие и гипогликемическую активность [6, 7].

Гипогликемический эффект веществ, проявляющих антимикробное действие

Установлена способность фторхинолонов, представляющих собой группу противомикробных препаратов широкого спектра действия и используемых для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, вызывать нарушение гомеостаза глюкозы и, как следствие, гипогликемию у больных сахарным диабетом. Показано, что причиной является блокирование АТФ-чувствительных калиевых каналов в β-клетках поджелудочной железы и повышение секреции инсулина. Изучение механизма гипогликемического действия средств данной группы показало, что закрытие K^+-АТФ-каналов приводит к деполяризации плазматической мембраны β-клеток и притоку кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы, что, в свою очередь, активирует экзоцитозный аппарат [8]. Способность ингибировать K^+-АТФ-каналы в инсулин-секретирующих клетках RINm5F за счет оказываемого влияния на субъединицу Kir6.2 отличает фторхинолоны от производных сульфонилмочевины, действие которых опосредовано связыванием с регуляторной субъединицей рецептора сульфонилмочевины (SUR1). Исследования в направлении «структура – активность» показали, что объемность заместителя в положении С7 (например,

пиперазин) и атом фтора или метоксигруппа в положении С8, по-видимому, благоприятствуют проявлению как гипогликемической, так и антимикробной активности. Однако в случае антимикробного эффекта они определяют способность соединения к прохождению через мембрану и внутриклеточному накоплению, но не обусловливают избирательное отношение к мишени [8].

Анализ литературы позволил сделать вывод о способности центапипералона ингибировать активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – ключевого фермента в синтезе холестерина. Отсутствие данных по молекулярному докингу не дает возможности оценить значимость каждого из функциональных фрагментов в связывании с ферментативной мишенью. Установлено, что производные пиримидо[1,6-a]пиримидана угнетают процессы перекисного окисления липидов в мембранах печени крыс, которые индуцируются при диабете в результате гликирования белков и аутоокисления глюкозы [9].

Большой интерес представляет метформин, который может быть рассмотрен в качестве модельной системы для теоретической оценки возможности проявления гипогликемического и противомикробного эффекта за счет одного и того же лиганда с целью прогнозирования его мультитаргетности. Доказанной является принадлежность гуанидина к производным, содержащим функциональный фрагмент, который обычно встречается в природных соединениях и часто обусловливает проявление ими широкого спектра биологической активности [4].

Известно, что метформин применяется для снижения уровня глюкозы за счет ингибирования глюконеогенеза в печени и оказывает инсулиносенсибилизирующее, а также множественное действие на ткани печени, эндотелия и скелетные мышцы [6, 10]. Установлено, что метформин проявляет антимикробную активность при инфекциях, вызванных различными патогенами. Показано, что, воздействуя на АМФ-активируемую протеинкиназу (AMPK), метформин вызывает аутофагию и подавляет рост внутриклеточных *Mycobacterium tuberculosis*, а также помогает повысить эффективность применяемых противотуберкулезных препаратов [1, 11]. Доказано, что ингибирование активации НАДН-дегидрогеназного митохондриального комплекса метформином избирательно индуцирует выработку в митохондриях активных форм кислорода и приводит к ускорению слияния фагосом с лизосомами, изменению потенциала митохондриальной мембраны, высвобождению цитохрома *c* в цитоплазму и запуску внутреннего пути апоптоза, что способствует уничтожению бактерий. Изучена противомикробная активность метформина в отношении *Bacillus licentiformis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexmeri*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и *St. epidermidis*.

Большой интерес на сегодняшний день представляют гипогликемические средства – глитазоны. Известно, что их фармакологический эффект основан на восстановлении чувствительности к инсулину за счет избирательной активации гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-γ), а также контроле транскрипции генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов [6]. Изучена антибактериальная активность пиоглитазона в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae.* Установлено, что противомикробный эффект пиоглитазона в отношении перечисленных патогенов обусловлен усилением генерации активных форм кислорода [12]. Описано повышение активности фагоцитарных процессов под его воздействием. Показано, что пиоглитазон оказывает влияние на гепатоцеллюлярный метаболизм пирувата, способствуя подавлению гепатоцеллюлярной продукции глюкозы. Обоснован процесс ингибирования окисления пирувата и, как следствие, потребления кислорода за счет подавления синтеза АТФ [5].

Доказано, что прием глиптинов, селективных ингибиторов дипептидилпептидазы-4, приводит к увеличению в сыворотке крови уровня глюкагоноподобного пептида и желудочно-кишечного инсулинотропного пептида, повышению активности β-клеток и подавлению секреции глюкагона. Изучена способность ситаглиптина ослаблять действие рецепторов системы «кворум сигнала», что служит причиной подавления жизнедеятельности *Serratia marcescens* под воздействием препарата. Показано снижение под действием ситглиптина образования биопленки при кариесе зубов, вызываемом одонтопатогеном *Str. mutans,* способном оппортунистически вызывать инфекционный эндокардит. Установлено, что в основе механизма действия препарата лежит ингибирование бактериального фермента Х-пролилдипептидилпептидазы, участвующего в утилизации богатых пролином полипептидов слюны.

Показана взаимосвязь между сахарным диабетом и инфекционным процессом, вызванным бактерией *Helicobacter pylori*, являющейся наиболее частым возбудителем язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка [6]. Предполагается возможность воздействия *H. pylori* на рецепторы инсулина, приводящего к нарушению

чувствительности к нему. Изучены основные мишени, на которые направлено действие антимикробных препаратов, применяемых для лечения вызванных *H. pylori* инфекционных процессов. К ним можно отнести уреазу, участвующую в процессах выживания патогена в кислой среде желудка и его колонизации на слизистой оболочке, пептиддеформилазу *H. pylori*, катализирующую отщепление формильной группы от N-концевого остатка формирующихся полипептидных цепей, дегидрогеназу II типа. Примечательна роль глутаматрацемазы, поставляющей остаток D-глутамата для синтеза субъединиц пептидогликана N-ацетилглюкозамин-N-ацетилмурамовой кислоты, а также β-гидроксиацил-ACP-дегидратазы, участвующей в синтезе бактериями жирных кислот типа II, фосфопантетеинаденилилтрансферазы, катализирующей предпоследнюю стадию биосинтеза коэнзима А, фруктозобисфосфатальдолазы класса II, ускоряющей гликолиз и глюконеогене *H. pylori*, а также НАДФН-оксидазы [1].

Уреаза относится к семейству амидогидролаз и фосфотриэстераз, катализирующих гидролиз мочевины до аммиака и карбамата в микроорганизмах, у животных и различных видах растений. Результатом гидролитического процесса является резкое повышение общего pH. Ингибиторы уреазы подразделяют на два класса: структурные аналоги гидроксамовой кислоты и хинины, производные основания Шиффа (фосфорамидат, лансопразол, омепразол, тиоловые соединения).

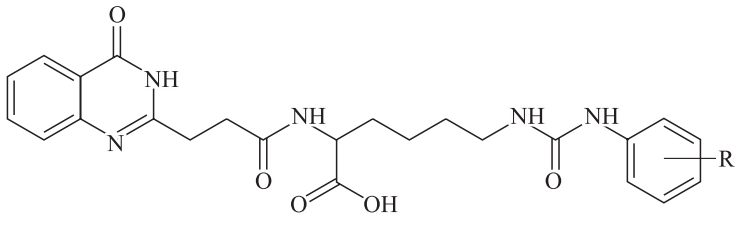
Хиназолиноны – объект для изучения при поиске веществ с мультитаргетным эффектом

Хиназолиноны, относящиеся к группе гетероциклических производных, проявляют широкий спектр фармакологической активности, обусловленной уникальностью их химической структуры. Хиназолиноны содержат функциональные группы и структурные фрагменты, участвующие в образовании ковалентных связей по донорно-акцепторному механизму, водородных связей, стабилизирующих промежуточный комплекс, который формируется при взаимодействии с молекулой-мишенью, а также в ароматических взаимодействиях.

Интерес к производным, характеризующимся мультифармакологическим эффектом, мотивировал авторов на поиск сведений о роли лигандов в молекулах производных хиназолинонов, ответственных за связывание веществ с различными мишенями или оказывающих воздействие на течение биохимических процессов, которые определяют антимикробную и гипогликемическую активность. Анализ литературных данных, полученных при исследовании антибактериального действия хиназолинонового производного мочевины (рис. 1), показал выраженное влияние заместителя, связанного с карбамидным остатком, на проявление его противомикробного эффекта.

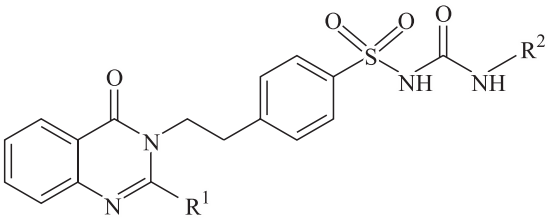
Связывание остатка фенилмочевины с –F, –Cl или $–OCH_3$ приводит к увеличению выраженности антимикробного действия, тогда как ацетилирование и сульфирование – к снижению, также как и при увеличении длины алкильной цепи, связывающей ядро хиназолинона и карбамидный фрагмент. Возможно, причиной этому служит влияние замещающей группы на заряд молекулы, и, как результат, ее проникновение через бактериальную клеточную стенку [4].

К гипогликемическим средствам относятся производные сульфонилмочевины, проявляющие фармакологическую активность за счет стимуляции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и снижения клиренса инсулина в печени [6, 13]. Получены химерные соединения, сочетающие ядро хиназолинона с фрагментами сульфонилмочевины, синтезированные на основе структурного сходства с глибенкламидом и розиглитазоном с целью получения агонистов SUR и PPARγ (рис. 2) [14]. Введение сульфонилкарбамидного остатка позволяет увеличить степень водородного связывания с аминокислотными остатками Tyr473, Tyr327 и His323 PPARγ, так же как и в случае двузамещенного ароматического кольца в *napa*-положении; замещение липофиль-



R = 4-Cl, 4-OCH_3, 5-F

Рис. 1. *6-Уреидопроизводные 2-[3-(4-оксохиназолин-(3H)-2-ил)пропанамидо]гексановой кислоты*
Fig. 1. *6-Ureide derivatives of 2-[3-(4-oxoquinazoline-(3N)-2-il)propanamido]hexanoic acid*



R^1 = алкил C_1–C_4, C_6H_5, $CH_2C_6H_5$
R^2 = *н*-C_4H_9, C_6P_5, циклогексил

Рис. 2. *Общая формула хиназолиноновых производных – агонистов PPARγ и SUR*
Fig. 2. *The general formula of quinazolinone derivatives – agonists PPARγ and SUR*

ными группами необходимо для поддержания гидрофобных взаимодействий. Описана роль фрагмента $–SO_2$, действующего в качестве спейсера между кислотной –NH и ароматической группой и обеспечивающего выраженный гипогликемический эффект [14]. Подтверждена значимость хиназолинового ядра для связывания с PPARγ и SUR.

Способность сульфаниламидов ингибировать карбоангидразу стимулирует поиск сведений о возможности проявления хиназолиноновыми производными, содержащими сульфаниламидную группу, антимикробной активности вследствие участия ее в связывании с молекулой фермента с образованием переходного комплекса. Обзор данных литературы показал проявление противомикробной активности производными хиназолинона, содержащими сульфаниламидную группу и заместитель в виде триазинового цикла (рис. 3, *а*) в отношении *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *St. aureus*, *Listeria monocitogenes* и *Candida albicans* [8]. Показано связывание вещества с активным сайтом редуктазы *St. aureus*. Использование молекулярного докинга позволило доказать участие сульфонамидной группы в формировании дополнительной Н-связи, взаимодействующей с аминокислотными остатками Ser49, Ileu50, Gln19 и Phe92, а также триазольного цикла, образующего ковалентные связи по донорно-акцепторному механизму с белковой молекулой [7]. Установлено проявление производными хиназолинон-1,2,3-триазола, содержащими 4-бромбензильный фрагмент (рис. 3, *б*), гипогликемического эффекта за счет ингибирования α-глюкозидазы [8].

Изучена противотуберкулезная активность комбинированных хиназолиноновых производных триазола, в которых он связан с бензойным циклом, замещенным атомами фтора, хлора, метильным радикалом [14]. Молекулярный докинг позволил установить образование водородной

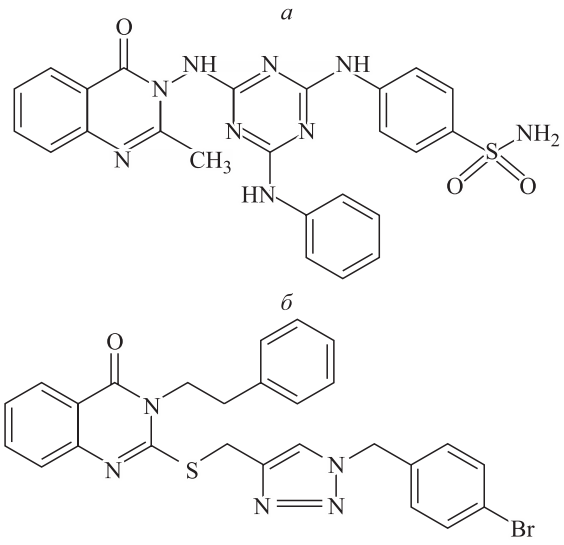


Рис. 3. *Производное хиназолинона, содержащее триазиновый цикл и остаток сульфаниламида (а), и 1,2,3-триазольное производное хиназолинона (б)*
Fig. 3. *Quinazolinone derivatives containing a triazine cycle and a sulfonamide residue (a) and 1,2,3-triazole derivative of quinazoline (б)*

связи между группой –NH хиназолинонового фрагмента и аминокислотным остатком Asp38 редуктазы белка-носителя эноилацила (InhA). Показано связывание карбонильной группы хиназолинона в веществах, содержащих несколько атомов галогена, с Asn52. Взаимодействие атома азота триазольного кольца с остатком Apr41-активного сайта InhA описано для производного замещенного метильным радикалом [14]. Анализ литературы позволяет сделать вывод о принадлежности гетероцикла триазола к числу лигандов, способных связываться с различными мишенями, обусловливая мультитаргетный эффект [15]. Обосновано сочетание различных видов фармакологической активности (цитотоксической, обезболивающей, противосудорожной, противовоспалительной и др.) у комбинированных производных, содержащих хиназолиноновый и триазольный циклы [16, 17].

Изучены гипогликемическая активность производных хиназолинона, полученных при введении хиназолинонового ядра в молекулу тиазолидинонов, их воздействие на щелочную фосфатазу, АлАТ и АсАТ [7]. Предполагается, что тиазолидиновый цикл принимает непосредственное участие в биохимических процессах, обусловливающих гипогликемическую и антимикробную активность. Охарактеризована способность производных хиназолинона, содержащих ацилгидразоновый фрагмент (рис. 4), проявлять антиуреазную активность [18]. Изучена анти-

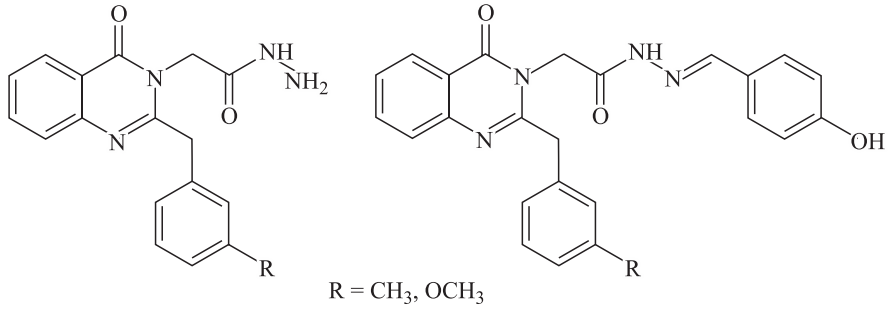


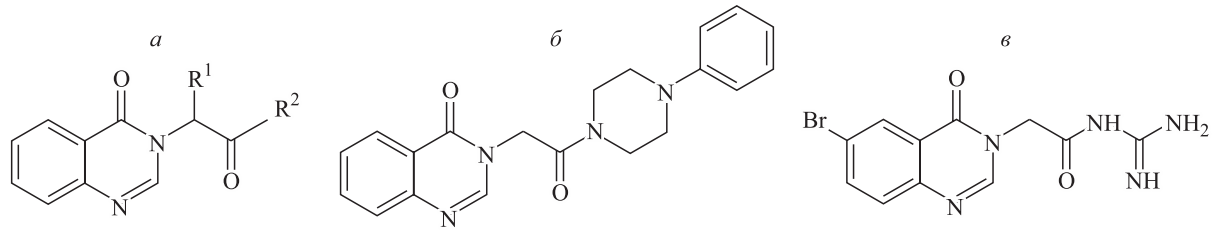
Рис. 4. *Общая формула производных хиназолинона, содержащих ацилгидразоновый фрагмент*
Fig. 4. *General formula of quinazolinone derivatives containing acylhydrazone fragment*

микробная активность триазолсодержащих N-гликозидов хиназолинонов, являющихся ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, в отношении грамположительных *St. aureus*, *Streptobacillus moniliformis* и *Bacillus subtillis* и грамотрицательных *E. coli*, *Streptobacillus moniliformis* и *Pseudomonas acruginosa*. Показано выраженное противомикробное действие указанных соединений в отношении грамположительных бактерий, особенно *Streptobacillus*, по сравнению с грамотрицательными патогенами [19].

Оценка способности новых производных хиназолинона проявлять антимикробную и гипогликемическую активность

Проведение микробиологического скрининга производных хиназолинона (рис. 5 *а*), синтезированных членами авторского коллектива, позволило выделить соединения-лидеры [7]. Примечательно, что при микробиологическом скрининге производных хиназолинона вещество, содержащее, подобно фторхинолонам, пиперазиновый цикл (VMA-10-21, рис. 5, *б*), не проявляло выраженной активности в отношении *St. aureus*, *Str. pneumoniae*, *K. pneumoniae* и *E. coli*, что, однако, не позволяет сделать однозначный вывод о его роли в качестве фармакофора антимикробной активности. Оценить вклад этого заместителя в общее связывание с молекулой-мишенью становится возможным только при применении метода молекулярного докинга. Сходство строения хиназолинонового ядра и хинолонового цикла, составляющего основу структуры фторхинолонов, позволяет предположить их доминирующую роль при образовании промежуточного переходного состояния за счет атома кислорода кетонной группы и атома азота цикла, являющихся донорами электронных пар [20, 21].

Сравнение структуры синтезированного нами производного хиназолинона (VMA-13-17, рис. 5, *в*), содержащего остаток гуанидина, и метформина дало основание предположить сходство их фармакологического действия. Результаты первичного микробиологического скрининга свидетельствуют о способности VMA-13-17 подавлять жизнедеятельность *St. aureus* (концентрация соединения, к которой чувствительно 50 % штаммов исследуемых микроорганизмов ($МИК_{50}$) 4 мкг/мл), *Str. pneumoniae* ($МИК_{50}$ 4 мкг/мл), *K. pneumoniae* ($МИК_{50}$ 8 мкг/мл) и *E. coli* ($МИК_{50}$ 8 мкг/мл), проявляя бактерицидную активность в отношении перечисленных патогенов [20]. Исследованное нами соединение VMA-13-17 содержит соединенный с кетонной группой гуанидиновый остаток, что, вероятно, изменяет степень взаимодействия вещества с ферментом-мишенью, но, в отличие от метформина, не определяет селективность по отношению к нему. Однако на



VMA-13-05: R^1 = H, R^2 = 2-нафтил
VMA-17-04: $R^1 = CH_3$, $R^2 = NHC_6H_5$

VMA-10-21

VMA-13-17

Рис. 5*. Общие формулы производных хиназолин-4(3H)-она*
Fig. 5*. General formulas of derivatives of quinazoline-4(3H)-one*

основе понимания важности конформационного пространственного строения вещества можно предполагать, что стерические трудности предопределяют невозможность его нацеливания на молекулу-мишень в конкретном соединении, что может быть определено только при применении метода молекулярного докинга.

Использование квантово-химических методов компьютерного моделирования при изучении антимикробной активности новых производных хиназолин-4(3*H*)-она позволило авторам спрогнозировать механизм взаимодействия вещества VMA-13-05 (см. рис. 5, *а*), проявляющего наиболее выраженное среди всех исследуемых соединений противомикробное действие, с мультиферментным комплексом синтазы жирных кислот типа II (FAS II) *M. tuberculosis* [21]. В результате проведения конформационного анализа установлено, что VMA-13-05 существует в нескольких конформациях (I и II). Показана наиболее энергетически выгодная стабильность изучаемого хиназолинона в состоянии II, при котором ароматические кольца располагаются перпендикулярно при их максимальном удалении друг от друга. Исходя из возможности образования аддукта изониазида с NADH, который проявляет ингибирующий эффект в отношении еноил-ACP-редуктазы FASII, вследствие чего нарушается синтез миколовых кислот, обеспечивающих целостность мембраны клетки патогена, и происходит ее гибель, мы исследовали возможность воздействия VMA-13-05 на *M. tuberculosis* по подобному механизму [22]. Результаты квантово-химических расчетов, полученные при изучении взаимодействия VMA-13-05 с NADH, свидетельствуют о стабильности образованного между ними аддукта, характеризующегося оптимальными энергетическими характеристиками. Полученные данные позволили предположить, что механизм антибактериального действия VMA-13-05 и изониазида сходен.

Поскольку исследуемые соединения схожи с веществами, которые на сегодняшний день применяются в медицинской практике, мы определили с привлечением программных методов спектр биологической активности новых производных хиназолинона и исследовали возможность проявления ими мультитаргетного действия (антимикробного и гипогликемического).

Оценка биологической активности новых производных хиназолинона с учетом их структурной формулы проведена с использованием компьютерной программы PASS. Анализ взаимосвязи «структура–активность» позволяет разделять исследуемые вещества на «активные» или «неактивные». Использование программного инструмента позволяет получить информацию в виде списка прогнозируемых видов активности с оценкой вероятности для каждого вида активности «быть активным» (Pa) и «быть неактивным» (Pi), которые варьируют от нуля до единицы [22]. Компьютерное прогнозирование фармакологической активности исследуемых веществ в программе PASS показало высокую вероятность (Pa = 0,919) ингибирования 27-гидроксихолестерин-7α-монооксигеназы (цитохрома P450 7A1, CYP27A1), относящейся к суперсемейству ферментов, которые участвуют в окислении эндогенных и экзогенных субстра-

Прогноз спектра биологической активности веществ VMA-13-05, VMA-13-17, VMA-17-04 и VMA-10-21, выполненный с использованием программы PASS

Forecast of the spectrum of biological activity manifested by the substances VMA-13-05, VMA-13-17, VMA-17-04 and VMA-10-21, performed using the PASS program

Соединение	Pa	Pi	Активность
1	***2***	***3***	***4***
VMA-13-05	0,919	0,002	Ингибитор CYP27A1
	0,689	0,030	Противоишемическое, церебральное
	0,637	0,020	Ингибитор Cl^--транспортирующей АТФазы
	0,617	0,009	Ингибитор изопенициллин-N-эпимеразы
	0,629	0,025	Ингибитор фосфолипид-транслоцирующей АТФазы
	0,633	0,041	Антагонист никотиновых α2β2-рецепторов
	0,611	0,020	Ингибитор бисфосфоглицератфосфатазы
	0,608	0,037	Стимулятор функции почек
	0,605	0,033	Ингибитор глюкан-эндо-1,6-β-D-глюкозидазы
	0,603	0,033	Ингибитор глутатионтиоэстеразы
	0,579	0,012	Ингибитор офелинкиназы
	0,579	0,012	Ингибитор тауроциаминкиназы

Окончание таблицы

1	*2*	*3*	*4*
VMA-13-17	0,864	0,006	Антагонист рецепторов анафилатоксина
	0,858	0,004	Ингибитор CYP27A1
	0,596	0,032	Ингибитор фосфолипид-транслоцирующей АТФазы
	0,572	0,007	Ингибитор высвобождения медиатора
	0,575	0,026	Сосудорасширяющее средство периферическое
	0,557	0,041	Ингибитор глюкан-эндо-1,6-β-D-глюкозидазы
	0,557	0,05	Ингибитор фталат-4,5-диоксигеназы
	0,551	0,037	Ингибитор хлоридпероксидазы
	0,542	0,046	Ингибитор гастрина
	0,469	0,026	Ингибитор CYP17
VMA-17-04	0,556	0,042	Ингибитор фосфолипид-транслоцирующей АТФазы
	0,524	0,028	Агонист фактора роста фибробластов
	0,507	0,038	Ингибитор Cl^--транспортирующей АТФазы
	0,443	0,020	Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты
	0,440	0,030	Ингибитор CDK9/циклина T1
	0,470	0,065	Ингибитор хлоридпероксидазы
	0,463	0,069	Противовирусное (пикорнавирус)
	0,456	0,063	Ингибитор глюкан-эндо-1,6-β-D-глюкозидазы
	0,490	0,104	Стимулятор функции почек
	0,429	0,055	Ингибитор высвобождения 5-гидрокситриптамина
	0,393	0,022	Средство при перемежающейся хромате
	0,447	0,085	Ингибитор НАДФН-пероксидазы
	0,435	0,083	Ингибитор CYP27A1
	0,400	0,052	Ингибитор АДФ-тимидинкиназы
	0,445	0,101	Ингибитор фталат-4,5-диоксигеназы
	0,377	0,033	Агонист интерферона α
	0,382	0,040	Ингибитор ДНК-лиазы (апуринового или апиримидинового сайта)
	0,399	0,059	Ингибитор спермидиндегидрогеназы
	0,449	0,122	Ингибитор орнитинэстеразы фузаринин-С
	0,369	0,044	Ингибитор нуклеозидоксидазы (образующей H_2O_2)
VMA-10-21	0,622	0,076	Ингибитор CDP-глицерин-глицерофосфотрансферазы
	0,538	0,007	Агонист интерферона α
	0,524	0,042	Ингибитор инсулина
	0,471	0,025	Антагонист нейропептида Y4
	0,447	0,061	Пептидный агонист
	0,438	0,081	Ингибитор фактора свертывания *Limulus* B
	0,433	0,069	Антагонист рецепторов фибриногена
	0,427	0,027	Стимулятор макрофагов
	0,427	0,032	Противопротозойное (трипаносома)

тов, соединением VMA-13-05, VMA-13-17 и, со значительно меньшей вероятностью, веществом VMA-17-04 (таблица).

Будучи метаболитом холестерина, 27-гидроксихолестерин выполняет роль агониста рецептора X печени (LXR), регулирующего синтез жирных кислот и участвующего в экспрессии белка, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP-1c). Показана способность SREBP-1c стимулировать экспрессию PPARγ, транскрипционного фактора из суперсемейства ядерных рецепторов, который кодирует синтез белков, инициирующих биологический эффект инсулина [23]. Учитывая способность 27-гидроксихолестерина опосредовать секрецию инсулина, обоснованной считается необходимость подавления работы монооксигеназы CYP27A1, катализирующей процесс его превращения в 7α-27-дигидроксихолестерин. Обосновано участие холестерин-7α-гидроксилазы (CYP7A1) в подавлении синтеза желчных кислот

из холестерина за счет его гидроксилирования. Учитывая значимость солей желчных кислот не только в процессах расщепления липидов, но и в создании антибактериальной защиты в отношении микроорганизмов в кишечнике, объяснима важность ингибирования CYP7A1 [24]. Описано антимикробное действие, как бактериостатическое, так и бактерицидное, желчных кислот и их производных в отношении бактерий *Spirochaetes*, *Staphylococcus*, *Balantidium*, *Pneumococcus* и *Enterococcus* [25]. Отмечается, что первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) способны разрушать мембраны дозозависимым образом, подавляя жизнеспособность патогена. Известно, что при отщеплении от них аминокислот (таурина и глицина) в результате деконъюгации образуются вторичные желчные кислоты: литохолевая кислота из хенодеоксихолевой, деоксихолевая – из холевой [24]. Показано, что противомикробное действие первичных желчных кислот превосходит антибактериальный эффект их конъюгированных форм [24]. Установлена способность дезоксихолевой и литохолевой кислот модулировать фарнезоидный Х-рецептор (FXR), активация которого приводит к ингибированию CYP7A1 и, как следствие, затормаживанию лимитирующей стадии превращения холестерина в желчные кислоты [23, 25].

Показано, что воздействие на *St. aureus* и *E. coli* солями желчных кислот (дезоксихолатов, хенодезоксихолатов, урсодезоксихолатов и гликохолатов) приводит к повреждению мембраны бактериальной клетки, ингибированию работы ее биоэнергетических систем, нарушению функционирования систем оттока за счет диссипации протонной движущей силы, индукции повреждения ДНК и денатурации белков [24, 25]. Доказана способность солей желчных кислот в высоких концентрациях растворять мембранные липиды и вызывать диссоциацию мембранных белков микробной клетки, что приводит к утечке клеточного содержимого и гибели клеток *St. aureus* [24]. Описано повреждение поринового канала OmpF мембраны клетки *E. coli* под воздействием желчных кислот, а также систем оттока AcrAB и EmrAB, кодируемых генами *acrA* и *emrB* [26]. Блокирование OmpF, связанного с лактоферрином, присутствующим в слизистой оболочке толстой кишки, как правило, приводит к снижению способности *E. coli* прикрепляться к мембранам клеток кишечника и, как следствие, подавляет инвазию патогена [26, 27]. Показано, что при повышении концентрации дезоксихолевой кислоты в кишечнике увеличивается секреция слизи, что индуцирует синтез иммунорегуляторных цитокинов и высвобождение β-дефензинов человека [28]. Анализ данных литературы позволяет прогнозировать проявление производными VMA-13-05, VMA-13-17 и VMA-17-04 гипогликемического эффекта, который опосредует их антимикробную активность.

Примечательна способность VMA-13-05 ингибировать глюкан-эндо-1,6-β-глюкозидазу (см. таблицу). Глюканы (β-1,3-, β-1,6-глюкан и др.) являются полимерами, выполняющими роль основного структурного компонента клеточной стенки грибковой клетки [29]. Показано, что маннан в виде маннопротеинов, представляющий внешний слой клеточной стенки грибов, покрывает слои глюкана и хитина, связываясь через гликозилфосфатидилинозитоловый мостик с цепями 1,6-глюканов, соединенных, в свою очередь, с 1,3-глюкановыми и хитиновыми остатками [30]. Возрастание риска заболевания грибковыми инфекциями полости рта, нижней части желудочно-кишечного тракта, кожи, стоп, мочеполовой системы и крови при сахарном диабете, особенно у лиц, находящихся на гемодиализе или проходящих реабилитацию после трансплантации поджелудочной железы или почки, определяет важность ингибирования гидролиза β-1,6-глюкана до ди- и олигосахаридов под действием VMA–13–05. Известно, что эндо-1,6-β-глюкозидаза, согласно принципам современной классификации, может быть отнесена к семейству гликозидгидролаз (GH 30), которое включает также глюкозилцерамидазу, β-глюкозидазу, β-ксилозидазу [31]. Учитывая роль 1,6-глюкана в сшивании маннопротеинов в матриксе клеточной стенки грибов, становится очевидной значимость расщепления в нем 1,6-глюкозидных связей [30]. Определена роль эндо-1,6-β-глюкозидазы в процессах разрушения клеточной стенки грибков [31]. Ее характерной особенностью является способность функционировать по механизму двойного смещения, при котором аномерная конфигурация сохраняется после разрыва связи, что, вероятно, свидетельствует о химической устойчивости такой белковой молекулы. Отличительным является наличие у эндо-1,6-β-глюкозидазы сигнального пептида, расположенного в периплазме, где он может деполимеризовать импортированные 1,6-глюкоолигосахариды в глюкозу, которая затем метаболизируется в цитоплазме [32].

Известно, что β-глюканы, кроме обеспечения структурной целостности клеточной оболочки грибка, активируют иммунный ответ организма, опосредуя антимикробный и противоопухолевый эффект. Полисахаридные полимеры в грибковых патогенах человека представляют ключевой патоген-ассоциированный молекулярный паттерн, который обнаруживается при грибковой инфек-

ции у хозяина и запускает иммунные реакции за счет распознавания их рецепторами клеточной поверхности (дектином-1, рецептором комплемента III типа (CR3), скэвенджер-рецепторами, лактозилцерамидом и толл-подобными рецепторами), инициирующими иммунные реакции [32, 33]. Отмечается, что в основе функционирования β-глюканов лежит активация фагоцитов, что обеспечивает антимикробное действие в отношении *M. tuberculosis*, *Bacillus anthrax*, *Str. pneumoniae*, *St. aureus* и др., опосредованное фагоцитозом [32]. Описано облегчение поглощения фагоцитами бактериальных клеток при взаимодействии β-глюканов с CR3. Доказано, что связывание β-глюканов с CR3 увеличивает их адгезию на поверхности микробной клетки [32].

Внимание ученых на сегодняшний день направлено на снижение концентрации глюкозы в крови под действием некоторых грибковых β-глюканов, которые могут способствовать задержке опорожнения желудка и более медленному усвоению глюкозы с пищей [34]. Предполагается, что β-глюканы блокируют работу α-амилазы, участвующей в разложении крахмала до глюкозы. Обоснованным является рассмотрение бактерий *Bacteroidaceae*, *Lactobacillus*, *C. albicans* и *C. glabrata*, составляющих микробиоту кишечника человека. Имеются сведения о функционировании систем деградации гликанов у микроорганизмов данного вида, включающих транскрибируемые генетические локусы утилизации полисахаридов, которые кодируют ферменты, участвующие в ремоделировании клеточной стенки. Известно, что ее важными компонентами являются поверхностные ферменты и гликан-связывающие белки, участвующие в процессах разложения полисахаридов на олигосахариды с более короткой цепью, а также ферменты периплазмы, деполимеризующие импортированные олигосахариды в моносахариды, которые затем транспортируются в цитоплазму и метаболизируются. Гликозидгидролазы относятся к ферментам, катализирующим гидролиз гликанов в клетках микробиоты кишечника человека [31]. Исходя из вышеизложенного, можно предположить большую значимость ингибирования работы эндо-1,6-β-глюкозидазы как способа сохранности постоянства состава микробиоты кишечника человека и, как следствие, регуляции концентрации глюкозы, что важно при заболевании сахарным диабетом 2 типа.

Особую значимость имеет прогнозированная программой PASS способность VMA-13-05 ингибировать глутатионтиолэстеразу. Глутатион (GSH), являясь важным антиоксидантом, присутствует почти во всех клетках живых организмов в виде тиоловых эфиров. Показано, что его эффективный транспорт через мембрану клетки определяет достижение в ней максимальных концентраций GSH [35]. Доказано, что клеточный уровень глутатиона регулируется изменением скорости его синтеза и экспорта из клеток, а также влиянием агентов или условий, которые изменяют редокс-баланс, что приводит к образованию S-конъюгатов или комплексов глутатиона, нарушающих распределение GSH среди различных внутриклеточных органелл [36]. Вновь синтезированный GSH доставляется в митохондрии, эндоплазматический ретикулум, ядро и внеклеточное пространство. Внутри клетки протекают гидролитические процессы при участии глутатионтиоэстеразы, которая катализирует реакцию превращения S-ацилглутатиона в GSH и карбоксилат. Доказано, что метаболизм GSH снижается при сахарном диабете, вследствие чего его концентрация уменьшается. Гипергликемия является причиной образования свободных радикалов и усиления перекисного окисления липидов, снижения содержания антиоксидантов, таких как витамин Е и глутатионпероксидаза, и, как следствие, развития окислительного стресса [35]. Сделано предположение, что повышение уровня глутатионпероксидазы может быть вероятной стратегией лечения сахарного диабета. Описан путь превращения глюкозы в сорбит в ходе НАДФН-зависимой реакции в присутствии альдозоредуктазы, активность которого регулируется в процессе S-глутатионилирования [35].

Существенная роль принадлежит глутатиону в GSH-зависимых процессах детоксикации формальдегида у патогенных микроорганизмов, что определяет важность рассмотрения вопроса об ингибировании реакций гидролиза тиоэфиров глутатиона у бактерий [37]. Такие защитные системы встречаются у всех живых организмов и особенно важны для метилотрофных бактерий, которые генерируют формальдегид в ходе метаболизма метанола. Имеющиеся на сегодняшний день сведения о путях детоксикации позволяют разделить их на системы, зависящие от кофакторов птерина, фосфатов сахаров и глутатиона. Более распространенная тиолзависимая система детоксикации формальдегида обнаружена у многих бактериальных патогенов: система FrmAB в *E. coli*, NmlR в *Haemophilusinfluenzae* и *Neisseria meningitidis*, AdhR у *Bacillussubtilis* и др. [37]. Отмечается, что у бактерий, не использующих глутатион, субстратом для каталитического превращения формальдегида служат тиолы микотиол или бациллитиол (гомологи AdhC, $НАД^+$-зависимой алкогольдегидрогеназы, в *Mycobacterium smegmatis*, *Corynebacterium glutamicum*) [37]. Показа-

но, что в такой защитной системе в качестве начального акцептора формальдегида используется трипептид L-γ-глутамил-L-цистеинил-глицин. Первый этап характеризуется образованием S-гидроксиметилглутатиона, который впоследствии окисляется в присутствии AdhC в тиоэфир S-формилглутатиона, подвергающийся гидролизу при участии S-формилглутатионгидролазы с образованием глутатиона [37]. Исходя из общей тенденции метаболизма глутатиона, можно предположить, что ингибирование гидратации S-ацилглутатиона под воздействием глутатионтиолэстеразы способствует подавлению работы системы детоксикации формальдегида и приводит к гибели бактериальной клетки, что служит основанием для рассмотрения такого воздействия вещества VMA-13-05 на микробную клетку как механизма его антибактериального эффекта, сопряженного с гипогликемической активностью.

Способность VMA-13-05 выполнять роль ингибитора офелинкиназы и тауроциаминкиназы (см. таблицу) дает еще одно основание для рассмотрения возможности проявления мультитаргетного эффекта данным производным. Известно, что семейство фосфагенкиназ играет жизненно важную роль в обмене веществ, регуляции, производстве и использовании энергии в клетках с высоким и переменным содержанием АТФ. Показано, что поддержание энергетического гомеостаза осуществляется за счет обратимого переноса γ-фосфорильной группы от АТФ к акцептору, содержащему гуанидиновый остаток, роль которого в этом процессе выполняют фосфагены, являющиеся фосфорилированными соединениями гуанидина [38]. Очевидна значимость такой реакции для сохранения свободной АТФ в оптимальной концентрации для функционирования клетки, а также обеспечения возможности быстрого преобразования АДФ в АТФ, которая может быть использована в периоды высокой энергетической потребности при осуществлении АТФ-зависимых реакций [39].

На сегодняшний день действующей является классификация семейства фосфагенкиназ, предполагающая рассмотрение двух отдельных подсемейств: аргининкиназы и креатинкиназы. Также существует вариант их разделения на семь ферментов: гликоциаминкиназа, креатинкиназа, аргининкиназа, тауроциаминкиназа, ломбрицинкиназа, гипотауроциаминкиназа и офелинкиназа (гуанидиноэтилметилфосфатфосфотрансфераза) [40, 41]. Наиболее распространенными и изученными являются креатинкиназа и аргининкиназные системы [42]. Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют о наличии ферментов семейства фосфагенкиназ у бактерий *Desulfotalea psychrophila* и у миксобактерий *Myxococcus fulvus* и *Myxococcus xanthus,* характеризующихся сложным поведением, которое проявляется в способности перемещаться по твердым поверхностям группами, охотиться на другие микроорганизмы по «волчьему» образцу, образовывать миксоспоры при истощении питательных веществ, продуцировать различные вторичные метаболиты и ферменты деградации макромолекул, используя их при воздействии на другие микроорганизмы. Тауроциаминофосфотрансфераза обнаружена у *Ascaris lumbricoides muscle*, *Moniezia expansa*, *Fasciola hepatica* и *Hymenolepis diminuta* [38]. У *E. coli* и *Mycolicibacterium smegmatis* показано наличие фосфоаргинина, выполняющего функции акцепторного центра, который участвует в переносе фосфатной группы от АТФ при участии аргининкиназы. Предполагается, что контроль уровня энергии за счет функционирования этого же фермента осуществляется и у *M. tuberculosis*, однако результаты экспериментального подтверждения данного факта авторами не найдены [42].

Описан синтез креатинина и реакции, в которых он принимает участие в качестве субстрата креатининкиназы, у *Bacillus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Flavobacterium*, *Escherichia*, *Proteus* и *Pseudomonas* [42]. Имеются сведения о метилировании гуанидиноэтилфосфата – основе последнего этапа биосинтеза офелина, который является акцептором в процессе, протекающем в присутствии олефинкиназы. Однако сведений о функционировании данного фермента в клетках патогенных микроорганизмов не найдено. Несмотря на то что микроорганизмы часто подвергаются воздействию быстро меняющихся условий окружающей среды, фосфагенкиназные системы встречаются только у немногих одноклеточных организмов [43]. Принимая во внимание результаты исследований и резюмируя их, можно полагать, что вещество VMA-13-05 проявляет антигельминтную активность. Учитывая способность бактерий к «роению», образованию биопленок, адгезии к твердым поверхностям, а также реализацию ими вирулентности за счет функционирования АТФ-зависимых систем оттока, авторы предполагают, что процесс подавления энергетического баланса за счет блокирования каталитической активности офелинкиназы и тауроциаминкиназы патогенных бактерий может быть рассмотрен как один из механизмов антимикробной активности VMA-13-05.

С целью обосновать мультитаргетность новых производных хиназолинона мы рассмотрели вопрос о поддержании энергетического баланса в β-клетках поджелудочной железы. Запас энергии АТФ в β-клетках пополняется за счет фосфокре-

атина, который служит переносчиком богатого энергией фосфата из митохондрий к плазматической мембране при участии креатинкиназы в ходе реакции трансфосфорилирования. Анализ литературных данных показывает несостоятельность предположения о способности вещества проявлять двойственный эффект за счет ингибирования офелинкиназы и тауроциаминкиназы.

Результаты, полученные с использованием программы PASS при прогнозировании фармакологической активности веществ VMA-13-05, VMA-13-17 и VMA-17-04, предусматривают оценку способности хиназолиноновых производных ингибировать фосфолипид-транслоцирующую АТФазу. Липидная асимметрия клеток создается и поддерживается АТФ-управляемыми липидными переносчиками или транслоказами, одним из представителей которых является АТФаза II, использующая энергию гидролиза АТФ для транспортировки специфических липидов через бислой [44]. Белковые молекулы, относящиеся к данному типу ферментов, по способности катализировать перемещение липидов в определенном направлении могут быть разделены на флиппазы, флоппазы и скрамблазы [45]. В отличие от флиппаз, флоппазы и скрамблазы не участвуют в поддержании асимметрии мембранных липидов, они осуществляют отток и рассеивание липидов в биомембранах соответственно. Транспорт, катализируемый флиппазой, реализуется за счет использования энергии, выделяющейся при гидролизе АТФ в различных клетках, включая тромбоциты, лимфоциты, эндотелиальные клетки аорты, клетки феохромоцитомы, гепатоциты, сперматозоиды, синаптосомы и хромаффинные гранулы [46].

Знания о построении пептидогликанового слоя мембраны бактериальной клетки подтверждают важность функционирования фосфолипид-транслоцирующей АТФазы. Одной из стадий синтеза пептидагликана, структурного компонента клеточной стенки патогенов, является транспорт дисахарид-пентапептида, конъюгированного с липидом в виде ундекапренилпирофосфата, через мембрану [47]. Перенос большого по объему амфипатического пептидилгликолипида осуществляется при участии флиппазы, способствующей прохождению гидрофильной части липида II через гидрофобный слой мембраны, в то время как липидная часть молекулы во время транспорта, вероятно, остается в ней [48, 49]. Исходя из изложенных выше фактов, обоснованной считается возможность гибели бактериальной клетки при ингибировании фосфолипид-транслоцирующей АТФазы под воздействием VMA-17-04, VMA-13-05 и VMA-13-17.

Изучение ферментов, участвующих в переносе липидов в β-клетках поджелудочной железы, позволило установить состав фосфолипидов секреторных гранул инсулина. Показано, что фосфатидилсерин облегчает их стыковку и слияние с плазматической мембраной во время экзоцитоза инсулина [47]. Описано функционирование субъединицы АТФазы P4 – CDC50A, которая при гетеродимеризации с P4-АТФазами образует фосфолипидтранслокационный комплекс и ингибирует стимулируемое секрецией высвобождение инсулина в этих клетках [48]. Вероятно, ингибирование фосфолипид-транслоцирующей АТФазы способствует повышению секреции инсулина β-клетками.

Результаты расчетов, выполненных программой PASS для вещества VMA-10-21 (см. таблицу), демонстрируют вероятность проявления антимикробной активности данным производным, выраженной его способностью ингибировать работу CDP-глицерин-глицерофосфотрансферазы (синтазы тейхоевой кислоты). Тейхоевые кислоты представляют собой анионные альдитолфосфатные полимеры, которые являются основным компонентом клеточной оболочки грамположительных бактерий. Доказано их участие во множестве биологических функций патогенных микроорганизмов, таких как ионный гомеостаз, деление клеток, уклонение от иммунитета хозяина, а также обеспечение устойчивости к действию антимикробных агентов [48]. Данные исследований, проведенных в программе PASS, свидетельствуют о способности вещества VMA-10-21 проявлять антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий, структурным компонентом мембраны которых являются липотейхоевые кислоты, определяющие ее целостность и прочность, а также модулирующие иммунные функции посредством активации толл-подобного рецептора 2.

Изучение данных литературных источников позволяет установить наличие взаимосвязи сахарного диабета и увеличения количества грамположительных бактерий в крови и кишечнике. Описана способность липотейхоевой кислоты *S. aureus* повреждать нитрергические миентеральные нейроны *in vitro,* способствуя возникновению диабетической энтеральной нейропатии за счет индуцирования продукции оксида азота (NO) и, таким образом, развитию окислительного стресса [43]. Показано, что немаловажная роль принадлежит макрофагам, при стимулировании которых бактериальными эндотоксинами или Т-лимфоцитами повышается активность NO-синтазы. Генерируемый макрофагами NO проникает в бактерии, грибы, опухолевые клет-

ки, ингибирует работу митохондриальных ферментов, а также энзимов, участвующих в цикле Кребса и синтезе ДНК, как следствие, тормозит снабжение клетки патогена энергией и ее деление, тем самым приводя к гибели [46]. Глюкоза в высоких концентрациях и липопротеины низкой плотности вызывают гипопродукцию NO, что приводит к повышению тонуса сосудов, свертываемости крови и снижению иммунитета, и определяет развитие сахарного диабета, гипертензии, тромбозов, ишемической болезни сердца, инфекционных заболеваний и опухолевого роста [50]. Отмечается, что NO может как способствовать возникновению сахарного диабета, так и провоцировать развитие микрососудистых осложнений у страдающих им пациентов. В первом случае NO выступает в роли цитотоксина, повреждающего инсулинпродуцирующие β-клетки поджелудочной железы, во втором – как вазоактивный фактор [50]. Анализ представлений о взаимосвязи сахарного диабета как причины увеличения количества грамположительных бактерий и его усиления под их воздействием позволяет оценить способность вещества VMA-10-21 оказывать мультитаргетный эффект за счет подавления работы синтазы тейхоевых кислот.

Заключение

Анализ литературных данных, а также исследований, проведенных по изучению фармакологической активности новых производных хиназолинона, дает возможность разделить все лиганды на функциональные группы, обусловливающие дополнительное (не селективное) связывание с молекулой-мишенью, и функциональные фрагменты, способные избирательно взаимодействовать с рецепторами и ферментами, тем самым проявляя фармакологический эффект. Хиназолиноновый фрагмент, характеризуясь уникальностью строения, может быть обоснованно отнесен к мультитаргетным лигандам. Триазольный цикл и сульфониламидная группа также могут целенаправленно связываться с молекулой-мишенью. Карбамидный остаток, фрагмент сульфонилмочевины и ацетамидная группа в зависимости от строения вещества, в состав которого они входят, могут функционировать и как специфический лиганд, и как функциональная группа, участвующая в стабилизации промежуточного переходного состояния. Результаты, полученные авторами, а также другими исследователями, позволяют сформулировать предположение о взаимосвязи механизмов антимикробной и гипогликемической активности.

Список литературы / References

1. Monte C.D., Bizzarri B., Gidaro M.C., Carradori S., Mollica A., Luisi G., Granese A., Alcaro S., Costa G., Basilico N., … Sisto F. Bioactive compounds of *Crocus sativus* L. and their semi-synthetic derivatives as promising anti-*Helicobacter pylori*, anti-malarial and anti-leishmanial agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2015;30(6):1027–1033. doi: 10.3109/14756366.2014.1001755

2. Васильев П.М., Косолапов В.А., Спасов А.А., Яналиева Л.Р. Полифункциональные мультитаргетные лекарственные средства как основа фармакологии 21 века. *Вестн. Волгогр. гос. ун-та. Сер. 11. Естеств. науки*. 2018;8(1):36–39. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.6

Vasilev P.M., Kosolapov V.A., Spasov A.A., Yanalieva L.R. Multifunctional multitarget drugs as the basis of pharmacology of the 21st century. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 11. Estestvennye nauki = Science Journal of Volgograd State University. Natural Sciences*. 2018;8(1):36–39. [In Russian]. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.6

3. Gray D.A., Wenzel M. Multi-purpose approaches to the fight against multi-resistant superbugs. *ACS Infect. Dis*. 2020;6(6):1346–1365. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00001

4. Suresha G.P., Suhas R., Kapfo W., Gowda D.C. Urea/thiourea derivatives of quinazolinone-lysine conjugates: Synthesis and structure-activity relationships of a new series of antimicrobials. *Eur. J. Med. Chem*. 2011;46(6):2530–2540. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.03.041

5. Shannon C.E., Daniele G., Galindo C., Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Norton L. Pioglitazone inhibits mitochondrial pyruvate metabolism and glucose production in hepatocytes. *FEBS J*. 2017;284(3):451–465. doi: 10.1111/febs.13992

6. Hegazy W.A.H., Rajab A.A.H., Abu Lila A.S., Abbas H.A. Anti-diabetics and antimicrobials: Harmony of mutual interplay. *World J. Diabetes*. 2021;12(11):1832–1855. doi: 10.4239/wjd.v12.i11.1832

7. Auti P.S., George G., Paul A.T. Recent advances in the pharmacological diversification of quinazoline/quinazolinone hybrids. *RSC Adv*. 2020;10(68):41353–41392. doi: 10.1039/d0ra06642g

8. Ghaly H., Kriete C., Sahin S., Pfloger A., Holzgrabe U., Zunkler B.J., Rustenbeck I. The insulinotropic effect of fluoroquinolones. *Biochem. Pharmacol*. 2009;77(6):1040–1052. doi: 10.1016/j.bcp.2008.11.019

9. Ahmed O.M., Hussein A.M., Ahmed R.R. Antidiabetic and antioxidant effects of newly synthesized pyrimido[1,6-a]pyrimidine derivatives in neona-

tal streptozotocin-induced diabetic rats. *Med. Chem*. 2012;2(1):020–028. doi: 10.4172/2161-0444.1000108

10. Noser A.A., Abdelmonsef A.H., El-Naggar M., Salem M.M. New amino acid Schiff bases as anticancer agents via potential mitochondrial complex I-associated hexokinase inhibition and targeting AMP-protein kinases/mTOR signaling pathway. *Molecules*. 2021;26(17):5332. doi: 10.3390/molecules26175332

11. Kussmaul L., Hirst J. The mechanism of superoxide production by NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) from bovine heart mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103(20):7607–7612. doi: 10.1073_pnas.0510977103

12. Masadeh M.M., Mhaidat N.M., Al-Azzam S.I., Alzoubi K.H. Investigation of the antibacterial activity of pioglitazone. *Drug Des. Devel. Ther*. 2011;5:421–425. doi: 10.2147/DDDT.S24126

13. Pasquale T.R., Tan J.S. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin. Infect. Dis.* 2005;40(1):127–135. doi: 10.1086/426545

14. Dutta A., Trivedi P., Gehlot P.S., Gogoi D., Hazarika R., Chetia P., Kumar A., Chaliha A.K., Chaturvedi V., Sarma D. Development and synthesis of hybrids of quinazolinone and triazole as powerful anti-tuberculosis agents. *ACS Appl. Bio. Mater.* 2022;5(9):4413–4424. doi: 10.1021/acsabm.2c00562

15. Hassanzadeh F., Sadeghi-Aliabadi H., Nikov S., Jafari E., Vasegi G. Synthesis and cytotoxic evaluation of some derivatives of triazolquinazolinone hybrids. *Res. Pharm. Sci*. 2019;14(2):130–137. doi: 10.4103/1735-5362.253360

16. Saad H.A., Osman N.A., Mustafa A.H. Synthesis and analgesic activity of some new pyrazoles and triazoles containing a fragment of 6,8-dibromo-2-methylquinazoline. *Molecules*. 2011;16(12):10187–10201. doi: 10.3390/molecules161210187

17. Kumar S., Hora S.L., Yadav A. Triazole analogues as potential pharmacological agents: a brief overview. *Futur. J. Pharm. Sci*. 2021;7(1):106. doi: 10.1186/s43094-021-00241-3

18. Baltaş N. Synthesis of quinazolinone derivatives containing an acyl hydrazone skeleton as potent anti-urease agents enzyme kinetic studies and anti-oxidant properties. *J. Chem. Res*. 2022;46(3):17475198221096568. doi: 10.1177/17475198221096568

19. El-Hashash M.A., Rizk S.A., El-Bassiouny F.A. Reactivity of 2-ethoxyquinazolin- 4-yl hydrazine and its use in synthesis of novel quinazoline derivatives of antimicrobial activity. *Glob. J. Health Sci*. 2011;4(1):174–183. doi: 10.5539/gjhs.v4n1p174

20. Kumar S., Hora S.L., Yadav A. Triazole analogues as potential pharmacological agents: a brief overview. *Futur. J. Pharm. Sci*. 2021;7(1):106. doi: 10.1186/s43094-021-00241-3

21. Старикова А.А., Габитова Н.М., Цибизова А.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А., Самотруева М.А. Изучение антимикробной активности новых производных хиназолин-4(3Н)-она по отношению к *Echerichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. *Астрах. мед. ж.* 2022;17(1):60–71. doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.60.71

Starikova A.A., Gabitova N.M., Tsibizova A.A., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Study of antimicrobial activity of new quinazolin-4(3h)-one derivatives with respect to *Echerichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2022;17(1):60–71. [In Russian]. doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.60.71

22. Rohde K.H., Sorci L. The prospective synergy of antitubercular drugs with NAD biosynthesis inhibitors. *Frontiers in Microbiology*. 2021;11:634640. doi: 10.3389/fmicb.2020.634640

23. Боголюбова А.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Шварц А.М., Белоусов П.В. Фарнезоидный рецептор (FXR) как потенциальная терапевтическая мишень при неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваниях. *Сах. диабет*. 2017;20(6):449–453. doi: 10.14341/DM9374

Bogolyubova A.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Schwartz A.M., Belousov P.V. Farnesoid receptor (FXR) as a potential therapeutic target for non-alcoholic fatty liver disease and associated diseases. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):449–453. [In Russian]. doi: 10.14341/DM9374

24. Hofmann A.F., Eckmann L. How bile acids confer gut mucosal protection against bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(12):4333–4334. doi: 10.1073/pnas.0600780103

25. Bernstein C., Bernstein H., Payne C.M., Beard S.E., Schneider J. Activation of stress response promoters by bile salts in *Escherichia coli*. *Curr. Microbiol*. 1999;39(2):68–72. doi: 10.1007/s002849900420

26. Tanassi D.G., Cheng L.V., Nikaido H. Active outflow of bile salts by *E. coli*. *J. Bacteriol.* 1997;179(8):2512–2518. doi: 10.1128/jb.179.8.2512-2518.1997

27. Gruden S., Poklar Ulrich N. Various mechanisms of antimicrobial activity of lactoferrins, lactoferricins and other peptides derived from lactoferrins. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(20):11264.74. doi: 10.3390/ijms222011264

28. Vidal J.E., Wier M.N., Angulo-Zamudio U., McDevitt E., Jop Vidal A.G., Alibayov B., Scasny A., Wong S.M., Akerley B.J., McDaniel L.S. Prophylactic inhibition of colonization of *Streptococcus pneumoniae* by a secondary metabolite of bile acids with deoxycholic acid. *Infect. Immun.* 2021;16;89(12):e0046321. doi: 10.1128/iai.00463-21

29. Garcia-Rubio R., de Oliveira H.K., Rivera J., Trevijano-Contador N. The cell wall of fungi: *Candida*, *Cryptococcus* and *Aspergillus* species. *Front. Microbiol*. 2020;10:2993. doi: 10.3389/fmicb.2019.02993

30. Temple M.J., Cuskin F., Baslé A., Hickey N., Speciale G., Williams S.J., Gilbert H.J., Lowe E.C. A Bacteroidetes locus dedicated to fungal 1,6- -glucan degradation: Unique substrate conformation drives specificity of the key endo-1,6-glucanase. *J. Biol. Chem*. 2017;292(25):10639–10650. doi: 10.1074/jbc.M117.787606

31. Li H., Kuzunis D., Cable M.A., de Vries R., Dilokpimol A. The glycoside hydrolase family 30 contains subfamilies of fungi with various polysaccharide properties. *N. Biotechnol*. 2022;67:32–41. doi: 10.1016/j.nbt.2021.12.004

32. Chen J., Seviour R. Medicinal importance of fungal β-(1→3),(1→6)-glucans. *Mycol. Res.* 2007;111(6):635–652. doi: 10.1016/j.mycres.2007.02.011

33. Camilli G., Tabure G., Quintin D. The complexity of fungal β-glucan in normal and in diseases: the effect on the system of mononuclear phagocytes. *Front. Immunol*. 2018;9:673. doi: 10.3389/fimmu.2018.00673

34. Jiezhong C., Kenneth R. Beta-glucans in the treatment of diabetes and associated cardiovascular risks. *Vasc. Health Risk Manag*. 2008;4(6):1265–1272. doi: 10.2147/vhrm.s3803

35. Cacciatore I., Cornacchia C., Pinnen F., Mollica A., di Stefano A. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels. *Molecules*. 2010;15(3):1242–1264. doi: 10.3390/molecules15031242

36. Aquilano K., Baldeli S., Cirillo M.R. Glutathione: a new role in the redox signaling of an old antioxidant. *Front. Pharmacol*. 2014;5:196. doi: 10.3389/fphar.2014.00196

37. Chen N.H., Joko K.Y., Weirier F.J., McEwan A.G. Formaldehyde stress responses in bacterial pathogens. *Front. Microbiol*. 2016;7:257. doi: 10.3389/fmicb.2016.00257

38. Umair S., Knight J.S., Bland R.J., Simpson H.V. Molecular and biochemical characterisation of arginine kinases in *Haemonchus contortus* and *Teladorsagia circumcincta*. *Exp. Parasitol*. 2013;134(3):362–367. doi: 10.1016/j.exppara.2013.03.011

39. Palmer A., Regress B.N., van Houten D.M., Snyder M.J., Fraga D. Characterization of the putative oomycete taurocyamine kinase: significance for the evolution of the phosphagen kinase family. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol*. 2013;166(3-4):173–181. doi: 10.1016/j.cbpb.2013.08.003

40. Yano D., Uda K., Nara M., Suzuki T. Diversity of phosphagen kinases in annelids: the first report on the sequences of a putative opheline kinase. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol*. 2022;257:110662. doi: 10.1016/j.cbpb.2021.110662

41. Terrossian E. der, Desvages G., Pradel L.A., Kassab R., Nguyen van T. Comparative structural studies of the active center of ATP: guanidine phosphotransferase: essential cysteine tryptic peptide of lombricine kinase from *Lumbricus terrestris* muscle. *Eur. J. Biochem*. 1971;22(4):585–592. doi: 10.1111/j.1432-1033.1971.tb01581.x

42. Ogbonna E.K., Anderson H.R., Schmitz K.R. Identification of arginine phosphorylation in *Mycobacterium smegmatis*. *Microbiol. Spectr*. 2022;10(5):e0204222. doi: 10.1128/spectrum.02042-22

43. Canonaco F. The relevance of transhydrogenases and heterologous phosphagen kinases for microbial cofactor metabolism: Doctoral dissertation, ETH Zurich. 2003.

44. Lopez-Marquez R.L., Theory L., Palmgren M.G., Pomorski T.G. P4-ATPases: lipid flippases in cell membranes. *Pflugers. Arch*. 2014;466(7):1227–1240. doi: 10.1007/s00424-013-1363-4

45. Hoffman G.G. Octamer formation and stability in mitochondrial creatine kinase of protostomic invertebrates: Doctoral dissertation, Florida State University. 2005.

46. Wu G. The important role of taurine, creatine, carnosine, anserin and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids*. 2020;52(3):329–360. doi: 10.1007/s00726-020-02823-6

47. Ruiz N. Lipid flippases for bacterial peptidoglycan biosynthesis. *Lipid Insights.*2015;8(s1):21–31. doi: 10.4137/Lpi.s31783

48. Daleke D.L. Regulation of phospholipid asymmetry of the trans-bilayer plasma membrane. *J. Lipid Res*. 2003;44(2):233–242. doi: 10.1194/jlr.R200019-JLR200

49. Ansari I.U., Longacre M.J., Paulusma C.C., Stoker S.W., Kendrick M.A., MacDonald M.J. Characteristics of phospholipid translocases (flippases) of P4 ATPase in human and rat pancreatic beta cells: their gene suppression inhibits insulin secretion. *J. Biol. Chem*. 2015;290(38):23110–23123. doi: 10.1074/jbc.M115.655027

50. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Анциферов М.Б., Кузнецова Т.В., Кобылянский А.Г. Биологическая роль оксида азота при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2002;2:56–63.

Bondarenko O.N., Galstyan G.R., Antsiferov M.B., Kuznetsova T.V., Kobylyansky A.G. The biological role of nitric oxide in diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2002;2:56–63. [In Russian].

Сведения об авторах:

Старикова Алла Андреевна, ORCID: 0000-0002-5210-5248, e-mail: alhimik.83@mail.ru
Цибизова Александра Александровна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Золотарева Наталья Валерьевна, к.т.н., ORCID: 0000-0002-8788-1511, e-mail: zoloto.chem@mail.ru
Мережкина Дарья Владимировна, ORCID: 0000-0002-9848-7149, e-mail: merezhkinad@mail.ru
Озеров Александр Александрович, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof_ozerov@yahoo.com
Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Alla A. Starikova, ORCID: 0000-0002-5210-5248, e-mail: alhimik.83@mail.ru
Alexandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Natalia V. Zolotareva, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0002-8788-1511, e-mail: zoloto.chem@mail.ru
Darya V. Merezhkina, ORCID: 0000-0002-9848-7149, e-mail: merezhkinad@mail.ru
Alexandr A. Ozerov, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof_ozerov@yahoo.com
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 25.05.2023
После доработки 11.11.2023
После повторной доработки 12.01.2023
Принята к публикации 12.01.2023

Received 25.05.2023
Revision received 11.11.2023
Second revision received 12.01.2023
Accepted 12.01.2023