

Изучение антимикробной активности новых производных хиназолина в отношении *Staphylococcus aureus*

М.А. Самогруева¹, А.А. Старикова¹, А.А. Цибизова¹, С.Ю. Козлов², И.Н. Тюренков^{2,3},
А.А. Озеров^{2,3}

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 Волгоградский медицинский научный центр
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Резюме

Цель исследования – изучение антимикробной активности новых производных хиназолина в отношении *Staphylococcus aureus* с прогнозированием взаимосвязи «структура – активность». **Материал и методы.** Первичный антимикробный скрининг новых производных хиназолина проведен с использованием метода серийных разведений. Количество колоний подсчитывали с помощью программно-аппаратного комплекса BIOMIC V3 (Giles Scientific, США). Для статистической обработки результатов исследования использовали программу «StatTech» (Россия) с применением параметрического метода с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Прогноз прямых биологических мишеней проведен с использованием программного инструмента PASS. Структурные параметры и коэффициент распределения октанол/вода (LogP) определяли с применением ProTox 3.0. **Результаты.** Установлен бактериостатический эффект вещества VMA-23-10 в отношении *S. aureus* в разведениях 128, 64 и 32 мкг/мл. Показано, что VMA-23-10, отличаясь присутствием в молекуле изопропильного радикала, характеризуется большей липофильностью. Представлен прогноз механизма действия вещества VMA-23-10. **Заключение.** Выполненное исследование позволило выявить соединение-лидер среди исследуемых производных, проявляющее бактериостатический эффект в отношении *S. aureus*. Отличие по липофильности VMA-23-10 от других исследуемых молекул, вероятно, определяет неодинаковую способность их проникновения через клеточную мембрану патогена. Спрогнозированная вероятность воздействия соединения VMA-23-10 на серин-треониновые протеинкиназы позволяет предполагать проявление им антимикробного эффекта за счет нарушения синтеза пептидогликана, а также подавления процесса образования биопленок.

Ключевые слова: производные хиназолинона, противомикробная активность, *Staphylococcus aureus*, липофильность, серин-треониновые протеинкиназы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования. Самогруева М.А., Старикова А.А., Цибизова А.А., Козлов С.Ю., Тюренков И.Н., Озеров А.А. Изучение антимикробной активности новых производных хиназолина в отношении *Staphylococcus aureus*. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):127–133. doi: 10.18699/SSMJ20250314

Study of the antimicrobial activity of new quinazoline derivatives against *Staphylococcus aureus*

М.А. Samotrueva¹, А.А. Starikova¹, А.А. Tsibizova¹, S.Yu. Kozlov², I.N. Tyurenkov^{2,3},
А.А. Ozerov^{2,3}

¹ Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121

² Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400131, Volgograd, Fallen Fighters sq., 1

³ Volgograd Medical Scientific Center
400131, Volgograd, Fallen Fighters sq., 1

Abstract

The aim of the study was to study the antimicrobial activity of new quinazoline derivatives against *Staphylococcus aureus* with the prediction of the structure-activity relationship. **Material and methods.** Primary antimicrobial screening of new quinazoline derivatives was carried out using the serial dilution method. The number of colonies was counted using the BIOMIC V3 software and hardware complex (Giles Scientific, USA). For statistical processing of the study results, the StatTech program (Russia) was used using the parametric method with the definition of Student's t-test with Bonferroni correction. Prediction of direct biological targets was carried out using the PASS software tool. Structural parameters and octanol/water partition coefficient (LogP) were determined using ProTox 3.0. **Results.** The bacteriostatic effect of the substance VMA-23-10 against *S. aureus* was established in dilutions of 128, 64 and 32 µg/ml. It has been shown that VMA-23-10, distinguished by the presence of an isopropyl radical in the molecule, is characterized by greater lipophilicity. The mechanism of action of the substance VMA-23-10 was predicted. **Conclusions.** The conducted study made it possible to identify the leading compound among the studied derivatives, which exhibits a bacteriostatic effect against *S. aureus*. The difference in lipophilicity between VMA-23-10 and other molecules studied probably determines their different ability to penetrate the cell membrane of the pathogen. The predicted probability of the effect of the compound VMA-23-10 on serine/threonine protein kinases suggests that it exhibits an antimicrobial effect due to disruption of peptidoglycan synthesis, as well as suppression of the process of biofilm formation.

Key words: quinazolinone derivatives, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*, lipophilicity, serine/threonine protein kinases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Starikova A.A., e-mail: alhimik.83@mail.ru

Citation. Samotruева М.А., Starikova A.A., Tsibizova A.A., Kozlov S.Yu., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A. Study of the antimicrobial activity of new quinazoline derivatives against *Staphylococcus aureus*. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):127–133. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250314

Введение

На сегодняшний день перечень заболеваний, вызванных *Staphylococcus aureus* (пневмония, менингит, инфекции кожи (импетиго, фурункулы), остеомиелит, бактериемия, эндокардит, сепсис и другие), ежедневно дополняется новыми разновидностями патологических процессов и их осложнений [1]. Известно, что основной проблемой, с которой приходится сталкиваться при разработке терапевтических стратегий при их лечении, является появление и быстрое распространение устойчивых к действию антимикробных веществ штаммов (метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA)). Способность патогена образовывать биопленки, сохраняя вирулентность при опсонизации, фагоцитозе и действии антимикробных агентов, рассматривается в качестве одной из возможных трудностей в практике разработки новых противомикробных средств.

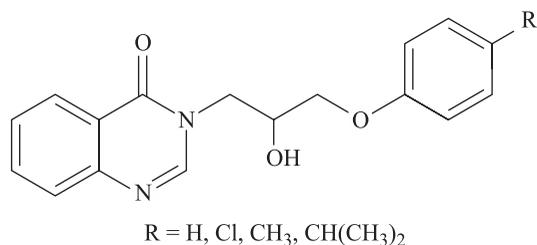
В настоящее время разработано достаточное количество методов медикаментозного воздействия на патоген, основанных на подавлении активности ферментов, рецепторов и белковых молекул, принимающих участие в процессах, которые лежат в основе поддержания жизнедеятельности бактериальной клетки, ее адаптационных механизмов и вирулентных признаков [2–5]. Показано, что поиск новых веществ сопряжен с выбором «привилегированных структур», под

которыми понимают соединения, проявляющие сродство к более чем одному виду мишеней и характеризующиеся оптимальными фармакокинетическими свойствами [4, 6, 7]. Их разновидностью являются производные хиназолинона, молекулы которых содержат конденсированную систему, образованную пиримидиновым и бензольным циклами [8]. Охарактеризован широкий спектр фармакологической активности веществ данной группы: противомикробной, противоопухолевой, противовоспалительной, гипогликемической и другой [9]. Способность производных хиназолинона проявлять непрямой антибактериальный эффект, опосредованный их воздействием на различные рецепторы, ферменты или белковые системы, делает соединения ценным объектом изучения не только при разработке индивидуальных лекарственных средств, но и как исходных веществ при синтезе новых соединений [10, 11].

Цель исследования – изучение антимикробной активности новых производных хиназолинона в отношении *S. aureus* с прогнозированием взаимосвязи «структура – активность».

Материал и методы

Объектами исследования явились новые производные хиназолин-4(3H)-она, их общая формула представлена на рисунке. Соедине-



Общая формула новых производных хиназолин-4(3H)-она

The general formula of the new derivatives of quinazoline-4(3H)-one

ния синтезировали путем N-алкилирования хиназолин-4(3H)-она различными фенилглицидиловыми эфирами в N,N-диметилформамиде в присутствии безводного калия карбоната при комнатной температуре. Физико-химические свойства соединений представлены в табл. 1.

В качестве эталона (препарата сравнения) при исследовании использован препарат коммерческого происхождения цефтриаксон-АКОС, порошок для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения (ОАО «Синтез», г. Курган, Р N000750/01), из которого готовили раствор с концентрацией, эквивалентной концентрации рабочего раствора. Соединение-лидер в ряду синтезированных веществ, имеющих лабораторные шифры VMA-23-07, VMA-23-08, VMA-23-09 и VMA-23-10, выявляли в ходе первичного скрининга антимикробной активности с использованием выделенных от пациентов культур *S. aureus*, которые были предоставлены клинико-диагностической лабораторией Городской клинической больницы № 3 им. С.М. Кирова (г. Астрахань). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 6 от 27.11.2018).

Использование метода серийных разведений, регламентированного требованиями Международного стандарта ISO 20776-1:20061 и Нацио-

нального стандарта ГОСТ Р ИСО 20776-1-20102, идентичного международному, позволило провести первичный антимикробный скрининг *in vitro*. Применение макрометода (пробирочного) в среде мясопептонного бульона, приготовленного в соответствии с ГОСТ 20729-75, сделало возможным установить чувствительность *S. aureus* к исследуемым производным хиназолинона.

Для приготовления рабочего раствора навеску исследуемого производного массой 4 мг растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида (ДМСО) с последующим добавлением к нему 4,5 мл 0,9%-го раствора NaCl. Выбор растворителя обоснован его соответствием требованиям методических рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», а также степенью растворимости в нем изучаемых веществ (трудно растворимы в воде, малорастворимы в 40- и 90%-м этиловом спирте и хорошо растворимы в ДМСО). Предварительно оценивали воздействие ДМСО на используемые штаммы микроорганизмов [9]. Полученный исходный раствор использовали для приготовления серии растворов с убывающей в геометрической прогрессии концентрацией: 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5 и 0,25 мкг/мл. Рабочие растворы вносили в пробирки по 1 мл.

Инокулят готовили методом прямого суспендирования морфологически схожих колоний сбором стерильной бактериологической петлей с последующим переносом в стерильный изотонический раствор. Первичный антимикробный скрининг проводили по следующей методике: вносили по 1 мл инокулята *S. aureus* в изотоническом растворе с концентрацией 10⁶ КОЕ/мл в пробирки с растворами хиназолиноновых производных, закрывая каждую из них стерильными ватно-марлевыми пробками, инкубировали при температуре 37 °С в течение суток, так же как и контрольный раствор с нативной культурой без изучаемого производного и референтного препарата. Впоследствии визуально сравнивали в проходящем свете все анализируемые объекты. Интенсивный рост культуры в контрольной пробирке оценивали по полному помутнению

Таблица 1. Свойства новых производных хиназолин-4(3H)-она

Table 1. Properties of new derivatives of quinazoline-4(3H)-on

Соединение	R	Температура плавления, °С	Брутто-формула	Выход, %	R _f (этилацетат)
VMA-23-07	H	138–140	C ₁₇ H ₁₆ O ₃ N ₂	58	0,79
VMA-23-08	CH ₃	145–148	C ₁₈ H ₁₈ O ₃ N ₂	62	0,73
VMA-23-09	Cl	169–173	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ N ₂ Cl	52	0,39
VMA-23-10	CH(CH ₃) ₂	130–133	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	70	0,84

питательной среды, отсутствие помутнения позволило определить наименьшую концентрацию соединений, при которой бактериального роста не было (минимальную подавляющую концентрацию (МПК)).

Величину минимальной ингибирующей концентрации (МИК), при которой предотвращается видимый рост бактерий, использовали для оценки жизнеспособности бактерий. Определение данного показателя проводили отделением супернатанта после центрифугирования содержимого пробирок при 1500 об/мин в течение 10 мин и посева его в количестве 0,05 мл на мясопептонный агар (МПА), полученный при растворении сухого агара и его автоклавирования, в чашках Петри. Характерный рост устанавливали через 24 ч после инкубирования в термостате при 37 °С. Исследование предполагало шестикратное воспроизведение описанной методики анализа. Количество колоний подсчитывали с помощью программно-аппаратного комплекса BIOMIC V3 (Giles Scientific, США).

Для статистической обработки результатов исследования использовали программу StatTech (Россия). Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$). Различия оценивали с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Анализ антимикробного действия веществ с шифрами VMA-23-07, VMA-23-08, VMA-23-09 и VMA-23-10 продемонстрировал его взаимосвязь с кратностью разведения. Результаты визуальной оценки активности соединений в отношении ро-

ста *S. aureus* в среде мясопептонного бульона и МПА представлены в табл. 2 и 3. В контрольных пробирках отмечен интенсивный рост *S. aureus* в виде диффузного помутнения, тогда как в пробирках с препаратом сравнения наблюдалась полная прозрачность среды, что свидетельствовало об отсутствии роста микроорганизма. Визуальная оценка активности производных хиназолин-4(3H)-она в отношении роста *S. aureus* в среде мясопептонного бульона показала, что в разведении 128, 64 и 32 мкг/мл наблюдался слабый рост микроорганизма под влиянием VMA-23-10, что проявлялось неполной прозрачностью среды. Под влиянием оставшихся соединений во всех разведениях отмечен интенсивный рост *S. aureus*.

Характерным ростом для *S. aureus* на МПА считается образование ровных круглых колоний (2–4 мм в диаметре) с блестящей поверхностью и ровными краями, окрашенных в цвет липохромного пигмента (зеленовато-желтый, желтый, оранжевый, кремовый). Соединения VMA-23-07, VMA-23-08 и VMA-23-09 оказались малоактивными в разведении 128 мкг/мл и неактивными в других разведениях, что подтверждалось наличием характерного роста практически по всей площади чашек Петри. Соединение VMA-23-10 способствовало появлению нехарактерного роста микроорганизма от 25 до 50 % от поверхности чашки Петри, свидетельствуя о его средней активности в отношении *S. aureus*; в разведениях от 16 до 0,25 мкг/мл соединение было неактивно, что сопровождалось наличием характерного роста практически по всей площади чашки Петри.

Результаты оценки количества колоний *S. aureus* на МПА под влиянием соединения VMA-23-10 в наиболее активных разведениях представлены в табл. 4. Под влиянием цефтриаксона наблюдается статистически значимое

Таблица 2. Результаты визуальной оценки активности производных хиназолин-4(3H)-она в отношении роста *S. aureus* в среде мясопептонного бульона

Table 2. Results of visual assessment of the activity of quinazoline-4(3H)-oh derivatives in relation to the growth of *S. aureus* in meat-peptone broth medium

Соединение, препарат	n	Концентрация, мкг/мл										
		128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	
Контроль		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Цефтриаксон	6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
VMA-23-07	6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
VMA-23-08	6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
VMA-23-09	6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
VMA-23-10	6	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Примечание. «–» – отсутствие роста (полная прозрачность среды); «+» – слабый рост (неполная прозрачность среды); «+++» – умеренный рост (диффузное помутнение среды); «++++» – интенсивный рост (диффузное помутнение с хлопьевидным осадком).

Таблица 3. Результаты визуальной оценки активности производных хиназолин-4(3H)-она в отношении роста *S. aureus* на МПА

Table 3. Results of visual assessment of the activity of quinazoline-4(3H)-oh derivatives in relation to the growth of *S. aureus* on meat-peptone agar

Соединение, препарат	n	Концентрация, мкг/мл										
		128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	
Контроль	6	ХР ++++	ХР ++++	ХР ++++	ХР ++++	ХР ++++	ХР ++++	ХР ++++	ХР ++++	ХР ++++	ХР ++++	ХР ++++
Цефтриаксон	6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
VMA-23-07	6	ХР +++	ХР ++++									
VMA-23-08	6	ХР +++	ХР ++++									
VMA-23-09	6	ХР +++	ХР +++	ХР ++++								
VMA-23-10	6	НХР ++	НХР ++	НХР ++	НХР +++	ХР ++++						

Примечание. НХР – нехарактерный рост, ХР – характерный рост; «–» – разведения высокой активности (отсутствие характерного роста); «+» – разведения активные (наличие характерного роста менее 25 %); «++» – разведения средней активности (наличие характерного роста от 25 до 50 %); «+++» – разведения малоактивные (наличие характерного роста от 50 до 75 %); «++++» – разведения неактивные (наличие характерного роста более 75 %)

снижение количества колоний в сравнении с контролем в 41, 22 и 16 ($p < 0,001$) раз в разведениях 128, 64 и 32 мкг/мл соответственно, что характеризует бактерицидную активность препарата сравнения. Соединение VMA-23-10 по отношению к контрольным значениям также снижало количество колоний *S. aureus* в разведениях 128, 64 и 32 мкг/мл в 4, 3,5 и 3,2 раза соответственно ($p < 0,001$). В сравнении с показателями цефтриаксона изучаемое вещество показало в 9,3 раза менее выраженный антистафилококковый эффект в разведении 128 мкг/мл ($p < 0,001$), в разведениях 64 и 32 мкг/мл – в 6 и 4,8 раза соответственно ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о проявлении бактериостатического эффекта веществом VMA-23-10 в отношении *S. aureus* в разведениях от 128 до 32 мкг/мл.

Анализ структуры исследуемых производных с применением программных возможностей ProTox 3.0 показал, что они являются биоизостерами, характеризующимися одинаковым количеством

акцепторов и доноров водородной связи, равным 4 и 1 соответственно [12]. Отличаясь от других соединений по количеству вращающихся фрагментов (VMA-23-10 – 6, тогда как у VMA-23-07, VMA-23-08, VMA-23-09 – 5), VMA-23-10, вероятно, характеризуется большей конформационной вариативностью, что позволяет предполагать большую вероятность образования стабильного белок-лигандного комплекса в одном из его пространственных состояний. Присутствие изопропильного радикала в молекуле VMA-23-10, вероятно, способствует увеличению его липофильности, повышая степень проникновения через липидный слой мембраны клетки патогена и, как следствие, антимикробную активность. Рассчитанные коэффициенты распределения октанол/вода (LogP) для исследуемых веществ подтверждают большую гидрофобность VMA-23-10 (2,96) по сравнению с другими соединениями (1,84, 2,14 и 2,49 для VMA-23-07, VMA-23-08 и VMA-23-09 соответственно) при одинаковых значениях топо-

Таблица 4. Влияние производного хиназолин-4(3H)-она VMA-23-10 на количество колоний *S. aureus*

Table 4. Effect of the quinazoline-4(3H)-oh derivative VMA-23-10 on the number *S. aureus* colonies

Соединение, препарат	n	Концентрация, мкг/мл		
		128	64	32
Контроль	6	412,23±25,68	416,74±28,45	417,23±24,35
Цефтриаксон	6	10,28±1,00***	19,23±1,13***	26,58±2,45***
VMA-23-10	6	95,69±8,54*.#	118,46±9,85*.#	127,76±11,25*.#

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,001$) отличия от величин соответствующих показателей: * – контроля, # – цефтриаксона.

логической площади полярной поверхности, равных $64,35 \text{ \AA}^2$. Использование программы ProTox 3.0 сделало возможным прогнозировать степень токсичности изучаемых веществ по рассчитанным значениям средних полулетальных доз (LD_{50}): VMA-23-07, VMA-23-08 и VMA-23-10 – 2000 мг/кг и VMA-23-09 – 1500 мг/кг). Изучаемые вещества могут быть отнесены к IV классу токсичности в соответствии с согласованной на глобальном уровне системой классификации опасности и химической продукции (СГС) [13].

С помощью программы PASS дан прогноз воздействия VMA-23-10 с вероятностью $P_a = 0,6590$ на прямую мишень – серин-треониновую протеинкиназу [14, 15]. Принимая во внимание способность данного фермента участвовать в активации работы двухкомпонентной сигнальной системы патогенов, сделано предположение, что одним из возможных механизмов действия VMA-23-10 может быть нарушение синтеза пептидогликана, а также подавление процесса образования биопленок *S. aureus*.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить соединение-лидер среди исследуемых производных (VMA-23-10), проявляющее бактериостатический эффект в отношении *S. aureus*. Отличие по степени полярности от других изучаемых соединений, вероятно, обуславливает большую степень его проникновения через клеточную мембрану патогена. Прогнозируемая вероятность воздействия VMA-23-10 на серин-треониновую протеинкиназу определяет один из возможных механизмов его действия, заключающийся в нарушении целостности мембраны клетки *S. aureus* за счет блокирования синтеза пептидогликана и процесса образования биопленок. Прогноз токсичности, результаты первичного антимикробного скрининга позволяют рассматривать VMA-23-10 как соединение, которое может быть использовано в индивидуальном виде или в форме пролекарства для лечения инфекционных процессов, вызванных *S. aureus*, а также как исходное вещество для синтеза новых соединений с более выраженной степенью антимикробной активности.

Список литературы/ References

- Jacobs L.M., Console P., Chen Y. Drug discovery in the field of β -lactams: an academic perspective. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(1):59. doi: 10.3390/antibiotics13010059
- Dos Santos J.F.S., Tintino S.R., da Silva A.R.P., Dos S Barbosa C.R., Scherf J.R., de S. Silveira Z., de Freitas T.S., de Lacerda Neto L.J., Barros L.M., de A. Menezes I.R., ... Cunha F.A.B. Enhancement of the antibiotic activity by quercetin against Staphylo-

coccus aureus efflux pumps. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2021;53(2):157–167. doi: 10.1007/s10863-021-09886-4

- Wacnik K., Rao V.A., Chen X., Lafage L., Pazos M., Booth S., Vollmer W., Hobbs J.K., Lewis R.J., Foster S.J. Penicillin-binding protein 1 (PBP1) of *Staphylococcus aureus* has multiple essential functions in cell division. *MBio*. 2022;13(4):e00669–22. doi: 10.1128/mbio.00669-22

- Ibrahim O.O. *Staphylococcus aureus* a gram-positive coccid bacterium causing microbial infections, and toxins symptoms including food poisoning. *EC Microbiol.* 2020;16:61–76.

- Абитаева Г.К., Буланин Д., Марченко Е.В., Вангелиста Л. Новые стратегии борьбы со стафилококковыми инфекциями. *Медицинский журнал Астаны*. 2020;105(3):70–78.

- Abitayeva G., Bulanin D., Marchenko E., Vangelista L. New therapeutic approaches for the treatment of staphylococcal infections. *Meditsinskiy zhurnal Astana = Astana Medical Journal*. 2020;105(3):70–78. [In Russian].

- Hu Y., Meng J., Shi C., Hervin K., Fratamico P.M., Shi X. Characterization and comparative analysis of a second thermonuclease from *Staphylococcus aureus*. *Microbiol. Res.* 2013;168(3):174–182. doi: 10.1016/j.micres.2012.09.003

- Costantino L., Barlocco D. Privileged structures as leads in medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem.* 2006;13(1):65–85.

- 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

- 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. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(1):155–171. doi: 10.18699/SSMJ20240116

- Starikova A.A., Tsbizova A.A., Zolotareva N.V., Merezhkina D.V., Ozerov A.A., Samotruева M.A. New derivatives of quinazolinone as an object in the search for substances exhibiting a multitargeting effect. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):155–171. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240116

- Vandeveldelde N.M., Tulkens P.M., van Bambeke F. Modulating antibiotic activity towards respiratory bacterial pathogens by co-medications: a multi-target approach. *Drug Discov. Today*. 2016;21(7):1114–1129. doi: 10.1016/j.drudis.2016.04.001

- O'Shea R., Moser H.E. Physicochemical properties of antibacterial compounds: implications for drug discovery. *J. Med. Chem.* 2008;51(10):2871–2878. doi: 10.1021/jm700967e

- Kikon R., Chetia D., Borthakur M. S., Patowary L., Tayeng D., Zothantluanga J.H. In-silico design and screening of quinolone derivatives against

girase of staphylococcus. *Current Trends in Pharmaceutical Research*. 2022;9(1):1–16.

13. Хамидулина Х.Х., Рябикова Д.Н. Классификация смесей в соответствии с согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химической продукции (СГС). *Токсикол. вестн.* 2014;(1):43–63.

Khamidullina H.H., Ryabikova D.N. Classification of mixtures in accordance with the Globally harmonized System of Classification and Labelling of Chemical products (GHS). *Toksikologicheskij vestnik = Toxicological Review*. 2014;(1):43–63. [In Russian].

14. Захаревич Н.В., Даниленко В.Н. Серин-треониновые протеинкиназы бактерий – потенциальная

мишень для регуляции состава микробиоты человека. *Вестн. РГМУ*. 2017;(2):20–29.

Zakharevich N.V., Danilenko V.N. Serine/threonine protein kinases of bacteria are potential targets for regulation of human microbiota composition. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2017;(2):20–29. [In Russian].

15. Débarbouillé M., Dramsi S., Dussurget O., Nahori M.A., Vaganay E., Jouvion G., Cozzone A., Msadek T., Duclos B. Characterization of a serine/threonine kinase involved in virulence of *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.* 2009;191(13):4070–4081. doi: 10.1128/JB.01813-08

Сведения об авторах:

Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

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

Козлов Сергей Юрьевич, ORCID: 0009-0001-3403-0238, e-mail: sergei.k.2012@mail.ru

Тюренков Иван Николаевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

Озеров Александр Александрович, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com

Information about the authors:

Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

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

Sergey Yu. Kozlov, ORCID: 0009-0001-3403-0238, e-mail: sergei.k.2012@mail.ru

Ivan N. Tyurenkov, doctor of medical sciences, professor, member of the RAS, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

Alexandr A. Ozerov, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com

Поступила в редакцию 05.11.2024

Принята к публикации 15.04.2025

Received 05.11.2024

Accepted 15.04.2025