

УДК 547.94:615.281.9

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИРОДНЫХ ХИНАЗОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

© *А.А. Старикова\*, А.А. Цибизова, М.А. Самотруева*

*Астраханский государственный медицинский университет, Бакинская ул., 121, Астрахань, 414000, Россия, alhimik.83@mail.ru*

На сегодняшний день перспективными по критерию оптимального профиля фармакологической активности являются хиназолиновые алкалоиды природного происхождения, а также полученные на их основе синтетические производные, структура которых содержит ароматическую гетероциклическую систему, включающую пиримидиновый цикл и бензольное кольцо, соединенное с ним. В настоящее время идентифицировано несколько сотен соединений хиназолиновой природы с широким спектром биологической активности, включая психотропную (антидепрессантную, анти-психотическую, седативную, снотворную, противосудорожную и др.), антиагрегантную, гипотензивную, противовоспалительную, антиоксидантную и другие виды активностей. Доказано, что хиназолиновые алкалоиды обладают противовирусным действием, проявляя антибактериальный, противогрибковый, противопаразитарный, противовирусный и другие эффекты. Алкалоиды хиназолинового и хиназолинонового ряда были первоначально выделены из растительных источников. В настоящее время используются источники животного и бактериального происхождения. Интерес к хиназолинам и хиназолинонам, как соединениям с уникальным химическим строением и широким спектром фармакологического действия, постоянно растет. Цель исследования – проведение анализа результатов, полученных отечественными и зарубежными учеными, при изучении фармакологической активности алкалоидов – производных хиназолина природного происхождения и соединений, синтезированных на основе их структуры, а также оценка и прогнозирование степени безопасности применения в медицинской практике при использовании данных литературных источников и рассчитанных с помощью методов компьютерного моделирования. В работе обоснована перспективность применения алкалоидов производных хиназолинона не только как лекарственных средств, но и исходных соединений для синтеза новых производных, проявляющих выраженную активность.

**Ключевые слова:** хиназолины, хиназолиноны, алкалоиды, фармакологическая активность, безопасность лекарственных средств, нежелательные побочные реакции.

**Для цитирования:** Старикова А.А., Цибизова А.А., Самотруева М.А. Биологическая активность природных хиназолиновых алкалоидов // Химия растительного сырья. 2025. №2. С. 47–73. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250214908>.

### *Введение*

Объектом научного поиска современной экспериментальной и клинической фармакологии являются лекарственные вещества, обладающие высокой активностью, специфичностью, биодоступностью, характеризующиеся низкой токсичностью, минимальным количеством нежелательных побочных эффектов и стабильностью при хранении. Широкий спектр фармакологической активности хиназолиновых алкалоидов, представляющих собой природные азотсодержащие гетероциклические соединения, делает их объектом всестороннего изучения как представителями фармакологической науки, так и специалистов, занимающихся разработкой способов получения новых синтетических производных на основе природных веществ [1]. Описано более чем 200 природных алкалоидов, структура которых содержит ядро хиназолин-4(3H)-она. Известно, что алкалоиды хиназолинового и хиназолинонового ряда были первоначально выделены из растительных объектов – *Camptotheca acuminata*, *Adhatoda vasica*, *Dichroa febrifuga*, *Zanthoxylum simulans*, *Peganum nigellastrum*, *Achimenes longiflora* и др [1]. В настоящее время в качестве источников используются: животные (морская рыба *Pseudolabrus japonicas*, губка *Cribrochalina olemda* и др.), насекомые (*Scolopendra subspinipes mutilans*), грибы (*Isaria farinosa*, *Penicillium oxalicum*, *Penicillium expansum*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus fumigatus* и др.) и бактерии (*Streptomyces nitrosporeus*, *Streptomyces variabilis*, *Bacillus cereus* и др.) [1]. Доказано, что хиназолиноновые алкалоиды характеризуются широким спектром биологической

\* Автор, с которым следует вести переписку.

активности: психотропной (антидепрессантной, седативной, снотворной, противосудорожной и др.), антиагрегантной, гипотензивной, противовоспалительной, антиоксидантной и другими видами [1, 2]. Исследования отечественных и зарубежных ученых позволили доказать проявление ими антибактериального, противогрибкового, противопаразитарного и противовирусного действия.

Цель работы – провести анализ данных литературных источников о фармакологической активности алкалоидов – производных хиназолина природного и синтетического происхождения, с установлением взаимосвязи «структура – активность» и «структура – токсичность» и выявлением подходов к повышению их безопасности с применением методов компьютерного моделирования.

### **Классификация хиназолиноновых алкалоидов**

1. *Разделение алкалоидов по типу замещения хиназолинонового кольца.* Известно, что по способу замещения хиназолинонового кольца все производные могут быть подразделены на несколько основных групп: 4-(3*H*)-хиназолиноны (2-замещенные, 3-замещенные и 2,3-дизамещенные) и 2-(1*H*)-хиназолиноны (рис. 1) [3].

Показано, что 2-замещенные хиназолиноны могут быть идентифицированы в продуктах жизнедеятельности микроорганизмов, прежде всего *Bacillus cereus*, реже – в растениях. В качестве заместителей в положении 2 в их структуре могут быть алкильные радикалы, гидроксильная, ацетильная, амино-, индолильные и ароматические группы [4].

Установлена выраженная цитотоксическая активность 2-(4-гидроксибензил)хиназолин-4(3*H*)-она-1 (рис. 2) в отношении линии клеток HeLa, карциномы простаты Du145, аденокарциномы легкого А-549 и гепатокарциномы BEL-7402, выделенного из энтомопатогенного гриба *Isaria farinosa* [5].

Исследование фармакологических свойств пенипаноида С (рис. 3), выделенного из морского гриба *Penicillium oxalicum*, представляющего по химической структуре производное 2-бензоилхиназолин-4(3*H*)-она, показало проявление умеренной ингибирующей активности в отношении клеток рака желудка человека, гепатоцеллюлярной карциномы и вируса табачной мозаики [5].

Доказана выраженная противоопухолевая активность в отношении линии клеток K562 лейкемии человека и SW1116 рака толстой кишки 3-замещенного хиназолинонового алкалоида, полученного из твердо-субстратной культуры эндофитного гриба *Chaetomium* sp. на здоровых листьях *Adenophora axilliflora* Borbás et Nannf. – хетоминина (рис. 4) [5, 6].

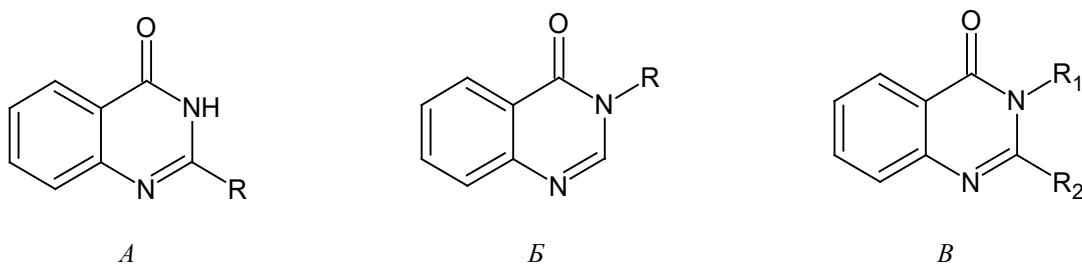


Рис. 1. *A* – 2-замещенные-4(3*H*)-хиназолиноны; *Б* – 3-замещенные-4(3*H*)-хиназолиноны;  
*В* – 2,3-замещенные-4(3*H*)-хиназолиноны

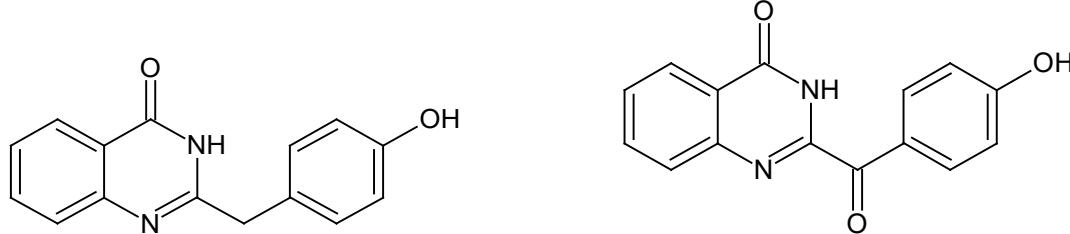


Рис. 2. 2-(4-гидроксибензил)хиназолин-4(3*H*)-он-1

Рис. 3. Пенипаноид С

Описана способность изохетомининов А–С и их энантиомеров (рис. 5), выделенных из морской губки *Cribrochalina olemda*, ингибировать активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, свидетельствующая о возможности их участия в процессах осмотической и ионной регуляции [5, 6].

Изучено фармакологическое действие алкалоидов – 2,3-дизамещенных производных хиназолина. Известно, что одним из подклассов таких природных веществ являются соединения, структура которых содержит пиразинохиназолиновый цикл, представляющий конденсированную систему, образованную пиперазиновым и индольным фрагментами, соединенными с ядром хиназолина [3].

Обоснована роль индольного заместителя, входящего в состав молекулы алкалоидов – 2,3-дизамещенных производных хиназолина. Известно, что индол представляет собой плоскую бициклическую молекулу, содержащую 10  $\pi$ -электронов (8 от двойных связей и 2 от неподеленной пары электронов азота), относящуюся к ароматическим соединениям в соответствии с правилом Хюккеля [7]. Делокализация избыточных  $\pi$ -электронов в циклической системе индола обуславливает его участие в реакциях электрофильного замещения с проявлением наиболее выраженной реакционной способности в положении 3. Производные индола при взаимодействии с веществами, имеющими основную природу, характеризуются слабыми NH-кислотными свойствами, которые определяют поведение индолзамещенных веществ в биохимических процессах. Способность связываться с различными рецепторами с высокой аффинностью определяет широкий диапазон фармакологической активности соединений, содержащих индольные фрагменты [7].

В настоящее время описано около 80 соединений, являющихся вторичными метаболитами грибов родов *Penicillium*, *Aspergillus* и *Neosartorya* [3]. Показано, что структура пиразинохиназолиновых алкалоидов отличается аминокислотными остатками, находящимися в позиции С-1 пиперазинового цикла: глицин, аланин, валин, серин, дегидроаланин. Описаны основные группы пиразинохиназолинов природного происхождения: 1) производные глиантрипина, 2) фумихиназолины, 3) фискалины, 4) ардемины, 5) анихиназолины, 6) неосарториадины, 7) коттохиназолины, 8) производные версихиназолина, 9) фумигатозиды, 10) спирохиназолины [3].

Показано, что глиантрипин (рис. 6), выделенный из *Aspergillus clavatus*, *Penicillium expansum* Y32, *P. ammetziooides* AS53, *Cladosporium* sp. PJX-41 и *Aspergillus versicolor* LCJ-5-4, содержащий атом водорода в положении С-1 пиперазинового цикла, проявляет противовирусный эффект в отношении вируса гриппа А (H1N1). Изучена его способность подавлять жизнедеятельность аквапатогенных бактерий *Vibrio harveyi* [3].

Доказано, что производные глиантрипина – 3-гидроксиглиантрипин (рис. 7а), (-)-оксоглиантрипин (рис. 7б), (+)-оксоглиантрипин, кладохиназолин (рис. 7в) и эпи-кладохиназолин также оказывают противовирусное действие на H1N1 [3, 5, 8].

Исследования зависимости «структура–активность» (SAR) производных глиантрипина показывают, что присутствие гидроксильной группы в положении С-1 не оказывает влияния на проявление активности в отношении вируса гриппа А ( $\text{H}_1\text{N}_1$ ). Решающую роль в реализации противовирусного эффекта играет карбонильная группа. Значимой является конфигурация соединения за счет положения С-4. Показано, что фармакологическое действие S-энантиомеров оксоглиантрипина выражено в большей степени по сравнению с соединениями в R-конфигурации [3].

Структура фумихиназолинов (рис. 8) по наличию метильной группы в положении С-1 у представителей F и G, пирролидиновой кольцевой системы у фумихиназолина А или спирогруппы у С и Н отличает их от производных глиантрипина. Уникальной особенностью фумихиназолина К является наличие в его молекуле редкой 1-аминоциклогексан-1-карбоновой аминокислоты [3]. Известно, что фумихиназолины А–G были получены из грибкового штамма *Aspergillus fumigatus*, выделенного из желудочно-кишечного тракта морской рыбы *Pseudolabrus japonicas* [9]. Показано проявление цитотоксического эффекта производными фумихиназолина. Доказан антимикробный эффект 2'-эпи-фумихиназолина С в отношении *Micrococcus luteus* ( $\text{MIC} = 99 \mu\text{g/mL}$ ), *Bacillus subtilis* ( $\text{MIC} = 50 \mu\text{M}$ ) и *Staphylococcus aureus* ( $\text{MIC} = 137 \mu\text{g/mL}$ ); 2'-эпи-фумихиназолин D – *Candida albicans*; фумихиназолина N – *Bacillus subtilis*, *Streptomyces albus*, *Vibrioparahaemolyticus*. Описана способность фумихиназолина С ингибировать  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу ( $\text{IC}_{50} = 34 \mu\text{M}$ ) [3].

Присутствие изопропильной группы вместо метильной в молекуле фумихиназолинов делает возможным отнести такие производные к другому классу пиразинохиназолиновых алкалоидов – фискалином, выделенным из *Neosartorya fischeri* [3]. Установлен цитотоксический эффект эпи-фискалина А, С, Е. Изучено антибактериальное действие неофискалина в отношении *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* ( $\text{MIC} = 8 \mu\text{g/mL}$ ). Показано, что фискалины Е и F проявляют противовирусный эффект в отношении вируса гриппа А [3].

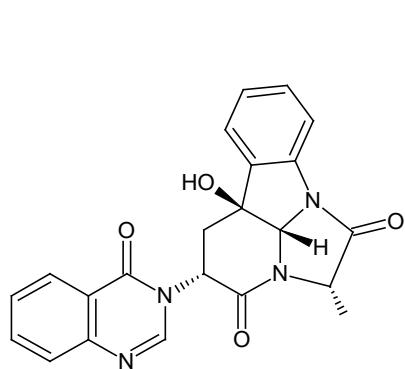


Рис. 4. Хетоминин

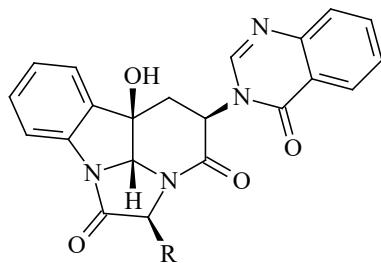
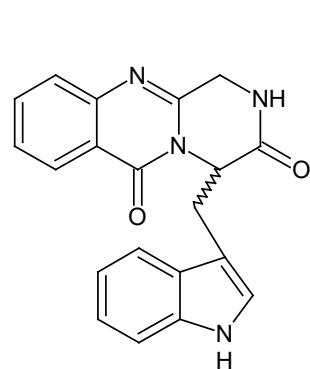
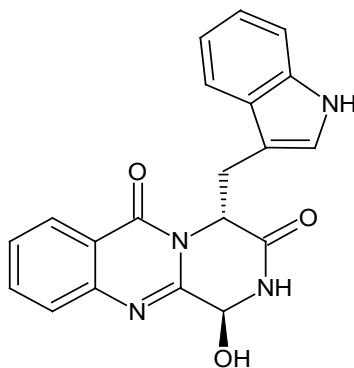
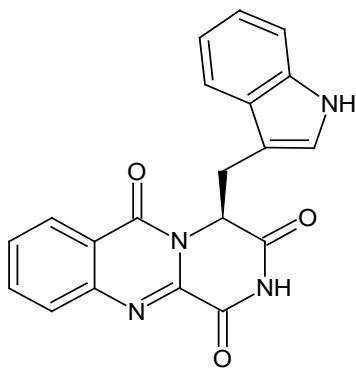
R = Me (изохетоминин A)  
R = Et (изохетоминин B)  
R = iso-Pr (изохетоминин C)

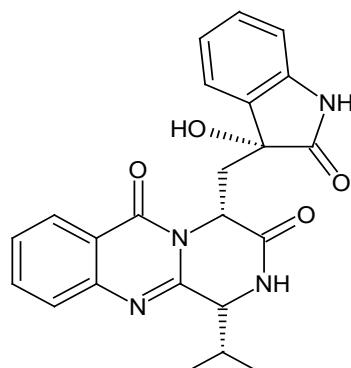
Рис. 6. Глиантрипин



а



б



в

Рис. 7. а – 3-гидроксиглиантрипин; б – (-)-Оксоглиантрипин; в – Кладохиназолин

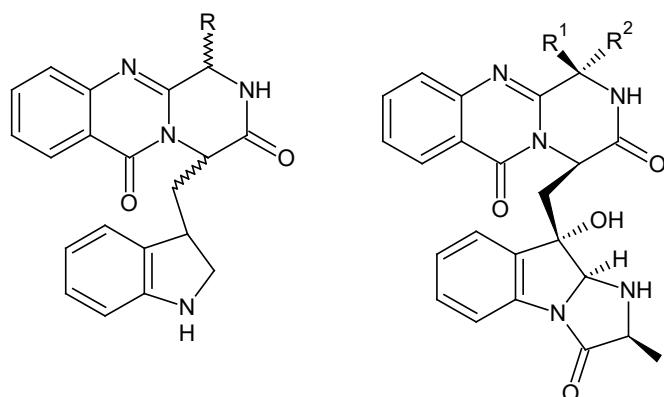
R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me

Рис. 8. Фумихиназолины

Изучена фармакологическая активность производных ардемина (рис. 9), выделенных из ферментационного бульона эндофитного *Aspergillus fumigatus* SPS-02, связанного с *Artemisia annua* L. Установлен фармакологический эффект ардеминов в отношении трех линий раковых клеток, устойчивых к доксорубицину: клеток лейкемии K562/DOX, цис-платинрезистентных клеток аденокарциномы легкого человека A549/DDP и опухолевых цисплатин-резистентных клеток SK-OV-S/DDP [3, 10].

Проведенные исследования взаимосвязи между структурой производных и их активностью показали решающее значение гидроксильной группы, находящейся в C(15b) или C(16) положениях, в проявлении соединениями противоопухолевого эффекта. Подтверждена важная роль данного функционального центра в связывании соединений с гликопротеином клеток, выполняющим антиапоптотическую роль за счет аденоzin-трифосфат (АТФ) – зависимого оттока противоопухолевых агентов через плазматическую мембрану [10].

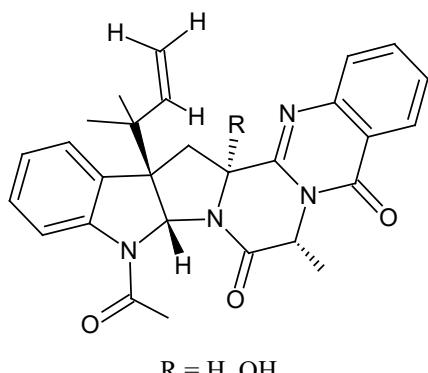
Изучение химического состава гриба *Aspergillus nidulans* MA-143, полученного из листьев мангрового растения *Rhizophora stylosa*, позволило установить наличие в нем алкалоидов хиназолинового ряда – анихиназолинов А (рис. 10), В, С, Д ряда.

Определена выраженная токсичность в отношении *Artemia salina* полученных соединений со значениями LD<sub>50</sub> = 1.27, 2.11, 4.95 и 3.42 мкМ [5]. Однако при испытании соединений на проявление ими антимикробной и цитотоксической активности ни одно из производных не оказывало действия на *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* и не проявило эффекта в отношении клеточных линий – BEL-7402, MDA-MB-231, HL-60 и K562 [5].

Большой интерес вызывают коттохиназолины (рис. 11), выделенные из гриба *Neosartorya fischeri*, обнаруженного у *Cryptotypana atrata* (коттохиназолины Е–Г) [11]. Исследована противогрибковая активность коттохиназолина А в отношении *Colletotrichum acutatum*, *Magnaporthe oryzae* и *Fusarium oxysporum* [12].

Поиск новых алкалоидов привел к обнаружению в составе кораллового гриба *Aspergillus versicolor* LZD14-1 соединений фумихиназолинового типа – версихиназолинов А–К и L–Q (рис. 12), способных ингибировать тиоредоксинредуктазу (TrxR), являющуюся потенциальной мишенью при лечении рака, СПИДа и аутоиммунных заболеваний [13].

Изучение структуры версихиназолинов позволило установить наличие в молекуле версихиназолина Р, являющегося полициклическим алкалоидом, 2-хиназолинкарбоксамидных и имидазо[1,2-*a*]индолиновых звеньев, формамида звена, карбонильного углерода С-3, связанного с С-4 хиназолинона, аминогруппы NH<sub>2</sub> в С-3 и С-4,  $\gamma$ -лактона слитого с С-16, которые, вероятно, принимают участие в образовании промежуточных комплексов с молекулой-мишенью [13]. Доказано присутствие имидазоиндолонового сегмента, а также сериновой единицы вместо остатка аланина, характерного для других представителей данной группы, в молекуле версихиназолина М. Использование метода экситонной хиральности, позволяющего провести оценку пространственной конфигурации вещества, сделало возможным зафиксировать эффект Коттона, возникновение которого свидетельствует об образовании межмолекулярных агрегатов и подвижности молекул [13]. Предполагается ориентация молекулы по часовой стрелке, что соответствует существованию хромофоров ароматических колец А и D в 3S и 14S конфигурации. Показано замещение аланина изолейцином в версихиназолине N. Связь пиразинохиназолиндионового фрагмента с имидазоиндолоновым звеном, осуществляемая через метиленовый мост, связывающий С-16 и С-14, возможно, способствует повышению гидрофобности соединения. Вероятно, пространственная устойчивость молекулы обусловлена *транс*-ориентацией водородного фрагмента H-17 в сторону H-26 [13].



R = H, OH

Рис. 9. Производные ардемина

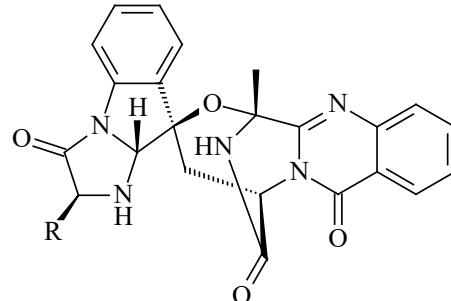


Рис. 10. Анихиназолин А

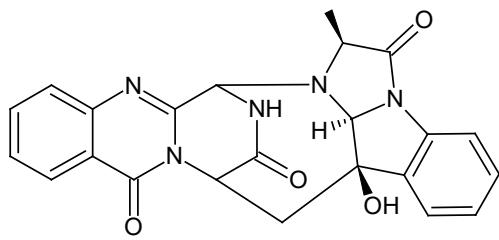


Рис. 11. Коттохиназолин А

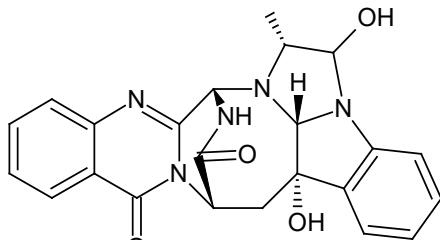


Рис. 12. Версихиназолин L

Открытие Лимбадри и соавт. антимикробных индольных алкалоидов в грибке *Aspergillus fumigatus* SC51012 из отложений в Индийском океане положило начало изучению структуры фумигатозидов. Нестабильность фумигатозида А является причиной отсутствия данных о структуре алкалоида [14]. Описано строение фумигатозидов В-Д, которое имеет сходство с фумихиназолинами. Изучено строение фумигатозидов Е и F методами ЯМР-анализа. Исследования позволили определить в Е-форме двух орто-дизамещенных ароматических колец, двух амидных групп, фрагментов непредельных связей, присутствие которых, вероятно, определяет способность вещества участвовать в  $\pi$ - $\pi$ -стэкинговых взаимодействиях, образовании водородных связей, а также дисперсионных сил с молекулой-мишенью [14]. Установлено сходство фумигатозида Е с фумихиназолином J, однако наличие оксигенированного метила при С-3 в нем вместо метильной группы отличает его от последнего и, возможно, способствует повышению степени гидрофобности производного [15]. Наличие двух 1,2-дизамещенных бензольных колец, гем-метилимидазоиндолоновой кольцевой системы и хиназолин-4(3Н)-онового фрагмента также, как и в случае фумигатозида Е, определяет механизм его действия. Несмотря на структурное сходство фумигатозида Е и F, они характеризуются разной степенью антимикробной активности [15]. Показано, что фумигатозид Е проявляет антибактериальный эффект в отношении *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* и противогрибковое действие в отношении *Fusarium oxysporum* subsp. *cucumerin* и *Fusarium oxysporum* subsp. *tomodicae*. Фумигатозид F характеризуется более узким спектром антимикробного эффекта в отношении патогенных микроорганизмов (рис. 13). Доказана его способность подавлять жизнедеятельность *Acinetobacter baumannii* [15].

Поиск соединений, которые могли бы ингибировать связывание нейропептидной субстанции-Р (SP) с человеческим рецептором NK-1.1, позволил Бэрроу и Сан открыть спирохиназолин (рис. 14), являющийся метаболитом *Aspergillus flavipes* [16].

Изучение структуры спирохиназолина, показавшее в его молекуле наличие системы двух ароматических колец (С-5–С-8 и С-18–С-21), изолированной метильной группы (С2-Ме), метиленовой группы (С-12), позволяет предполагать возможность участия вещества в образовании промежуточных комплексов с молекулой-мишенью за счет сил Ван-дер-Ваальса, ковалентных связей по донорно-акцепторному механизму, а также  $\pi$ - $\pi$ -стэкинговых взаимодействий [16].

Исследование экстрактов *Penicillium lapatayae* Ларсеном привело к открытию родственного спирохиназолину соединения – лапатина (рис. 15), отличающегося заместителем в С-2 (водород у последнего вместо метильного радикала спирохиназолина), а также аминокислотой – аланином, связывающей атом С-14 с азотом индолинового фрагмента (в молекуле спирохиназолина такую структурную нагрузку несет глицин) [16].

Особый интерес представляет группа индолохиназолинонов – файтантрины А-Е. Показано проявление цитотоксичного эффекта файтантрином А (рис. 16) в отношении клеточных линий инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека – MCF-7, карциномы легкого – NCI-H460 и глиомы – SF-268 [5].

2. Классификация алкалоидов по природе заместителя. Результатами исследований, проведенных зарубежными и отечественными учеными, подтверждена возможность повышения степени активности, а также увеличение спектра фармакологического действия производных хиназолиона при замещении их пиррольным, индольным, пиразиновым, бензимидазольным и другими гетероциклическими фрагментами.

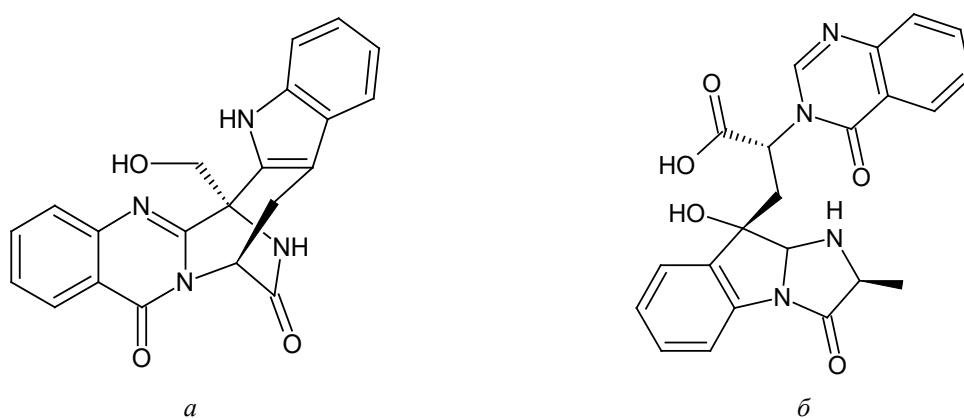


Рис. 13. Фумигатозид Е (а) и фумигатозид F (б)

**2.1. Биологическая активность пирролхиназолинонов.** Описан подкласс пирролоиминохиноновых алкалоидов – дискарбдинов (рис. 17), выделенных из губок родов *Latrunculia* и *Prianos*, названных прианозинами, проявляющих ярко выраженную противоопухолевую активность в отношении линии клеток рака толстой кишки человека, аденокарциномы и лейкемии [17]. Показано, что мишеними для дискарбдинов являются фермент фарнезилтрансфераза, а также фактор 1α (HIF-1α) и коактиватор p300. Доказано, что в основе механизма действия веществ, имеющих пирролохинолиновую циклическую систему, лежит инициирование разрывов в ДНК или ингибирование фермента топоизомеразы II [17, 18].

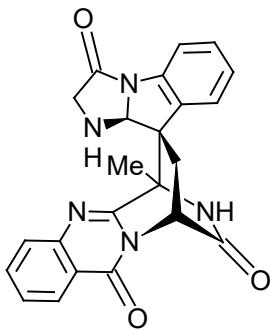


Рис. 14. Спирохиназолин

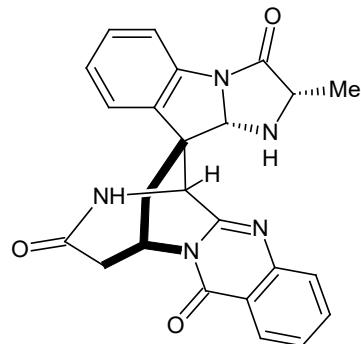


Рис. 15. Лапатин

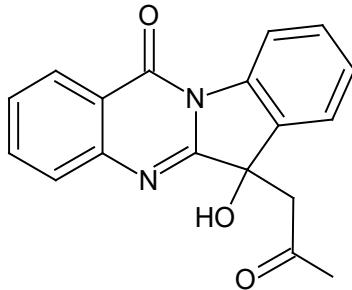


Рис. 16. Файтантрин А

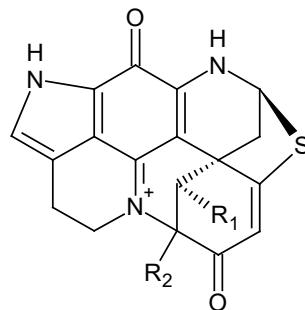


Рис. 17. Дискорхабдины

$R_1 = OH, H, -COO$ ;  $R_2 = H, Br$

Методами молекулярного докинга стало возможным доказать роль плоской частично ароматической конденсированной системы дискарбдинов в образовании  $\pi$ - $\pi$ -стэкингового взаимодействия, а также водородных связей с аминокислотными остатками топоизомеразы II [17]. Показано образование водородной связи между ароматическим атомом азота -NH пиррольного цикла с сериновым остатком (Ser167) другой мишени – индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO1) [17]. Согласно сведениям, приведенным Н.М. Уткиной, цитотоксичность дискорхабдина А обусловлена индуцированием им образования активных форм кислорода (АФК), вследствие чего увеличивается выход  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо в цитозоль, что способствует апоптотической гибели опухолевой клетки [18]. Способность хинолиновых алкалоидов дискорхабдинов превращаться в супероксид-анион также определяет их цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток. Однако прогрессия опухоли может повлечь устойчивость клеток к АФК и действию других свободных радикалов, вследствие чего снижается степень фармакологического эффекта вещества [19].

Поиск алкалоидов, структура которых содержит ядро хинолина или хиназолина, в морских объектах привел к открытию аммосамидов А и В (рис. 18) из *Streptomyces variabilis*, проявляющих активность в отношении клеток колоректального рака НСТ-116 [16].

Показана способность блеббистатина (рис. 19) оказывать ингибирующее воздействие на миозин по-средством связывания с аллостерическим сайтом, расположенным между актином и АТФ-связывающими областями, предотвращая сокращение мышц. Изучена структура блеббистатина, состоящая из трициклического ядра, замещенного фенильным радикалом через гетероатом азота пиррольного фрагмента [20].

Установлено, что при введении ароматических заместителей в бензольное кольцо хиназолинонового ядра происходит понижение ингибирующего эффекта блеббистатина; замещение его нитрогруппой или алкильным остатком не оказывает влияния на степень фармакологического действия [20]. Модификация

фенильного заместителя пиррольного цикла способствует уменьшению цитотоксичности вещества. Введение в него гидроксильной или аминогрупп повышает растворимость блеббистатина в воде и фотостабильность его производных [20]. Методами молекулярного докинга установлен механизм его взаимодействия с активным сайтом миозина за счет образования водородных связей с аминокислотными остатками Tyr261, Ser456, Gln634, Lys 265 и Asp 590 [21].

Описано проявление противоопухолевой активности пирролохинолиновым алкалоидом лимфостином (рис. 20), полученным из *Streptomyces sp.* KY11783, оказывающим выраженную цитотоксичность в отношении клеточных линий рака простаты – LNCap и молочной железы – MDA-468 [21]. Показано, что способность ингибиовать протеинтиразинкиназу лежит в основе механизма действия лимфостина [22].

Несмотря на высокий фармацевтический потенциал алкалоидов, молекулы которых содержат пиррольный гетероцикл, найденных в морских объектах, незначительное их содержание в них не делает возможным их использование в клинической практике в отличие от соединений, выделенных из растительных объектов [18]. Проявление противовоспалительного, антибактериального и антидепрессантного действия пирролхиназолинами, являющимися производными вазицинона (рис. 21) и дезоксивазицинона (рис. 22), полученными из растений семейства парнолистниковых *Zygophyllaceae* (*Peganum harmala* L.), акантовых *Acanthaceae* (*Justicia adhatoda* L.), мальвовых *Malvaceae* (*Sida cordifolia* L.), бобовых *Fabaceae* (*Galega officinalis* L.) и др., объясняет к ним повышенный интерес у отечественных и зарубежных ученых [23].

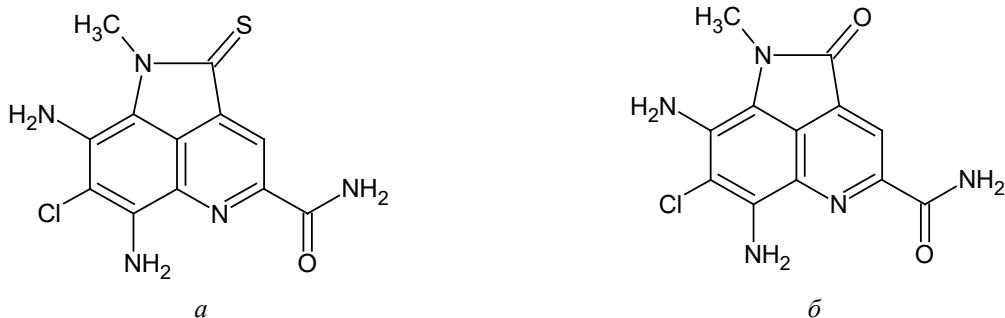


Рис. 18. Аммосамиды А (а) и В (б)

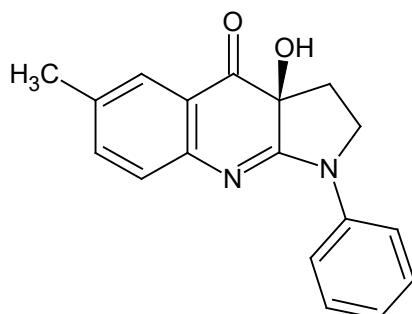


Рис. 19. Блеббистатин

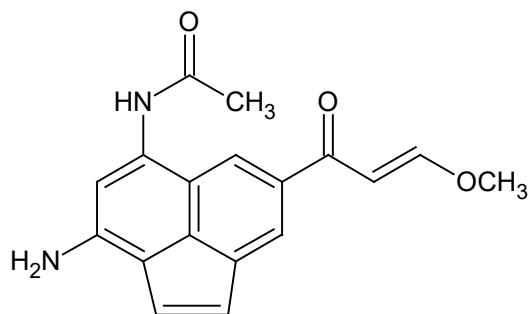


Рис. 20. Лимфостин

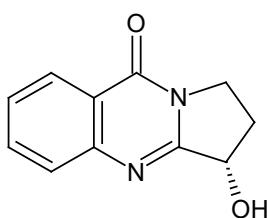


Рис. 21. Вазицинон

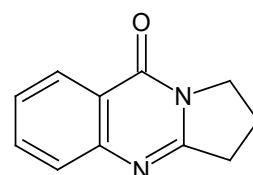


Рис. 22. Диоксивазицинон

Изучение фармакологической активности вазицинона показало, что алкалоид проявляет противоопухолевое, бронхолитическое, гипотензивное, антигельминтное и антианафилактическое действие. Описано его химическое строение как продукта автоокисления алкалоида вазицина (пеганина) (рис. 23) [24]. Показано, что диоксивазицинон – алкалоид, выделенный из *Adhatoda vasica* (L.) Nees (Acanthaceae), структура которого представлена конденсированной системой с ядром пиррола и 4-(3H)-хиназолиона, проявляет

противомикробную, противовоспалительную и антидепрессантную активность [24]. Вазицин впервые выделен из вечнозеленого кустарника Адатоды сосудистой (*Adhatoda vasica* Nees). На сегодняшний день растительным сырьем для его получения являются Сида сердцелистная (*Sida cordifolia* L.), Мелалеука шило-видная (*Melaleuca subulata* (Cheel) Craven) и Макинлайя макросциадея (*Mackinlaya macrosciadea*) и др. В лечебных целях используют листья, цветы, плоды, корни и сок растений. Наибольшее распространение данный алкалоид нашел в лечении бронхолегочных заболеваний в связи с наличием отхаркивающего, антиспастического и седативного действия [25]. На основе вазицина синтезирована активная фармакологическая субстанция – бромгексин, активным N-десметильным метаболитом которого является амброксол, полученный в результате переноса метильной группы и введения гидроксильной группы в *пара*-транс-положение циклогексильного кольца его молекулы.

Изучение зависимости «структура – бронходилатирующая активность» для вазицинона, диоксивазицинона и вазицина показало значимую роль пиримидинового цикла в ее проявлении. Описана необходимость присутствия в молекуле производного одной кислородсодержащей группы, связанной с пиримидином и образующей систему связей с атомами азота – N-N-O [24]. Показано, что таким требованиям соответствуют вазицин и диоксивазицин, проявляющие ярко выраженную бронхорасширяющую активность. Разность длин связей между атомами кислорода и азота в молекуле вазицинона, вероятно, способствует ее деструктуризации, снижению пространственной устойчивости и, как следствие, обуславливает снижение бронходилатирующего эффекта [24]. Принимая в расчет важность участия атомов азота, входящего в состав пиррольного цикла, в обеспечении бронходилатирующего действия, его можно рассматривать в качестве фармакофора данного вида активности.

Установлено, что вазицин способен проявлять и другие виды активности. На модели индуцированного каррагинаном отека лап крыс доказаны его противовоспалительные свойства, сравнимые по выраженности с эффектом диклофенака натрия [26]. Доказано, что вазицин оказывает антиоксидантное и гепатопротекторное действие, что выражается в снижении показателей перекисного окисления липидов и печеночных трансаминаз, что было доказано на модели гепатита, индуцированного введением тетрахлорметана. Установлена противоизвленная и регенераторная активность данного алкалоида [27]. Исследования доказали, что введение вазицина лабораторным животным способствует увеличению общего количества лейкоцитов, лимфоцитов крови, перитонеальных макрофагов [28]. На модели изопротеренол-индуцированного инфаркта миокарда доказано, что вазицин оказывает кардиопротекторное действие, что объясняется антиокислительной, противовоспалительной и антиапоптотической активностью. Подавление апоптоза под воздействием вазицина обусловлено активацией сигнального пути, основными компонентами которого являются ферменты PI3K, Akt и mTOR [29]. В исследованиях на модели 2,4-динитрохлорбензол-индуцированного атопического дерматита у мышей BALB/c показано, что пероральный прием вазицина способствует уменьшению гистопатологических изменений и восстановлению толщины эпидермиса, а также ингибирует инфильтрацию тучными клетками в коже и снижает уровни Т-хелперов, цитокинов, а также иммуноглобулина Е в сыворотке крови [30]. Вазицин обладает способностью связываться с активными участками рецептора фермента тирозиназы и ингибировать его, что указывает на эффективность соединения при использовании в лечении гиперпигментации кожи [31]. Показано проявление противомикробного эффекта вазицином и его производными в отношении *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus pumilus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella melitensis*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* [30].

Исследование антипротозойной активности пеганина и диоксивазицина (диоксипеганина) позволило определить влияние введения различных заместителей в структуру на их фармакологическое действие. Показано, что вазицин, содержащий карбонильную группу, не проявляет противопаразитарной активности [30]. Введение нитрогруппы в молекулу диоксипеганина способствует повышению активности более чем в десять раз и ее снижению при замещении аминогруппой. Ацилированное по аминогруппе производное характеризуется ярко выраженной активностью по сравнению с соединением, содержащим незамещенную аминогруппу [30].

Изучен хиназолиноновый алкалоид – изаиндиготон (рис. 24), выделенный из корня *Isatis indigotica* Fort, двулетнего травянистого растения, произрастающего в Китае. Показано, что основу его структуры составляет диоксивазицин [24].

Установлено, что изаиндиготон проявляет противовоспалительный, противомикробный, жаропонижающий и антидепрессивный эффект [24]. Впоследствии были получены его синтетические производные,

проявляющие противоопухолевую активность, в основе механизма которой лежит разрушение взаимодействия между G-квадруплексом промотора c-мус, ответственного за регуляцию клеточной пролиферации и дифференцировку злокачественных опухолей человека и животных, и фактором транскрипции NM23-H2. Доказана способность вещества, замещенного атомами фтора (рис. 25), индуцировать апоптоз в клетках adenокарциномы желудка (AGS) вследствие подавления сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [32, 33].

**2.2. Биологическая активность пирролохиназолинохинолиновых алкалоидов.** Одними из представителей данной группы являются луотонины А, В и Е (рис. 26) [34]. Известно, что луотонин А, выделенный из китайского лекарственного растения Гармала чернушковая (*Peganum nigellastrum* Bunge), проявляет цитотоксичность в отношении клеточной линии мышного лейкоза Р-388 [35].

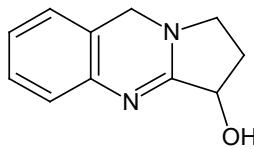


Рис. 23. Вазицин

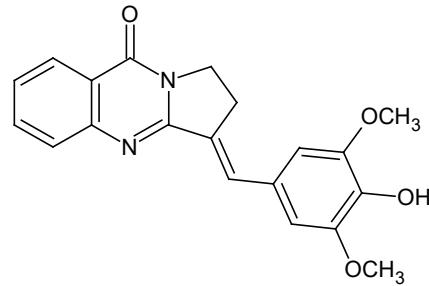
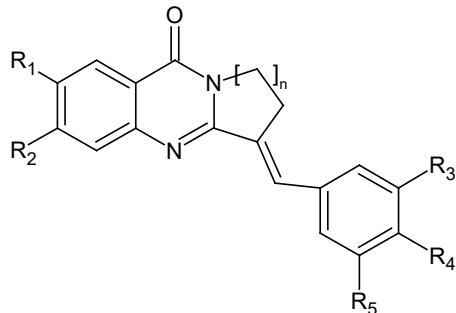


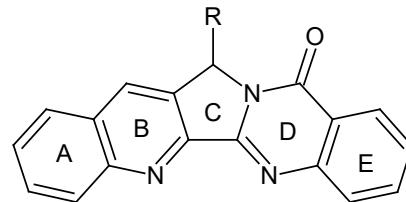
Рис. 24. Изайндиготон



$n = 1, 2$

$R_1 = H, F; R_2 = H, F; R_3 = H, F, CF_3; R_4 = H, F, OH, OCF_3;$   
 $R_5 = H, F, CF_3$

Рис. 25. Производные изайндиготона



$R = H$  (луотонин А)  
 $R = OH$  (луотонин В)  
 $R = OCH_3$  (луотонин Е)

Рис. 26. Луотонин А, В и Е

Показана способность луотонина А стабилизировать комплекс, образованный за счет ковалентного связывания фосфодиэфирного остатка ДНК с ферментом топоизомеразой I (Торо I), принимающей участие в релаксации нуклеиновой кислоты внесением одноцепочных разрывов без затрат энергии, выделяющейся при гидролизе АТФ [36]. Полученные впоследствии синтетические производные луотонина А, содержащие амино- и гидроксильные группы, продемонстрировали ярко выраженную противоопухолевую активность. Установлена способность перечисленных заместителей образовывать водородные связи с аминокислотными остатками Asp533/Arg364 Торо I [36]. Доказано повышение ингибирующей активности в отношении Торо I при введении атома фтора в положение С3 кольца А. Присутствие в молекуле N,N-диэтиламиноэтокси- и N,N-диметиламиноэтокси-групп обусловливает выраженную цитотоксичность в отношении клеточных линий рака толстой кишки НСТ-116 [34]. Описано проявление цитотоксичности соединением, содержащим этильную группу при С14, превышающей активность луотонина А. Ингибиование Торо I 14-трифторметиллуотонином А, приводящее к апоптозу культур adenокарциномы толстой кишки и лейкемии клеток, также лежит в основе его механизма действия как производного данной группы [34]. Дизайн производных, полученных модификацией кольца С введением различных заместителей, таких как алкильные, алкиламино- и алкилиминогруппы в С4-положение хинолинового кольца, способствовал получению производных, проявляющих повышенную способность ингибировать активность Торо I. Замещение кольца Е

гидроксильной группой в С9 привело к образованию соединения с выраженной цитотоксичностью в отношении линии раковых клеток HL460 [34].

2.3. *Биологическая активность хиназолиноновых алкалоидов, структура которых содержит пиперидиновый цикл.* Использование китайской медицины *Dichroa febrifuga* Lour., относящейся к семейству *Saxifragaceae*, при лечении малярийной лихорадки с давних времен вызывало интерес ученых всего мира [36]. Изучение компонентного состава растения привело к открытию в его составе алкалоида фебрифугина (дихроина В) (рис. 27), проявляющего активность в отношении *Plasmodium vivax*, *P. lophurae*, *P. gallinaceum* и *P. cypomolgi*, превосходящую эффективность хинина. Установлено, что 4-хиназолиновый фрагмент, атом азота пиперидинового кольца и гидроксильная группа играют важную роль в связывании производных с молекулой-мишенью, а, следовательно, их присутствие в структуре обуславливает противопаразитарное действие веществ [36].

Поиск веществ с более выраженным противомалярийным эффектом позволил получить синтетические производные фебрифугина. Показано, что модификация пиперидинового кольца в его молекуле введением различных заместителей не во всех случаях позволяет повысить противопаразитарную активность. Замещение атома водорода гидроксильной группы, присоединенной к пиперидиновому циклу, на метильный или этильный радикал способствует снижению противомалярийного эффекта более чем в 20 раз по сравнению с активностью фебрифугина [36]. Изменение химической последовательности, соединяющей хиназолиновое и пиперидиновое кольца, например, ацетонильной группой, приводит к полной потере противомалярийного действия [37].

Доказана способность фебрифугина оказывать выраженное жаропонижающее действие [38]. Результаты экспериментальных исследований показали, что алкалоид оказывает также иммуносупрессорное действие и способен предотвращать развитие аутоиммунных заболеваний. Установлено, что фебрифугин проявляет умеренную цитотоксическую активность в отношении некоторых линий раковых клеток человека и оказывает ингибирующее действие в отношении ацетилхолинэстеразы [39].

Схожей биологической активностью обладает галофугинон (рис. 28), рацемическое галогенированное производное фебрифугина, синтезированное в конце 1960-х при поиске менее токсичной формы [40, 41]. Известно, что галофугинон используется в ветеринарии как антитропозойное средство, действующее в отношении *Cryptosporidium parvum*, главным образом на свободные стадии развития паразита (спорозоид, мерозоид) [42].

Установлено, что препарат оказывает положительный эффект при лечении склеродермии, аутоиммунных заболеваний у человека, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, экзема и псориаз. Фармакологический эффект реализуется за счет избирательного ингибиования субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов, специализирующейся на секреции IL-17 – регулятора аутоиммунного воспаления. Показано, что, являясь АТФ-зависимым ингибитором пролил-тРНК-сингтетазы (PcPRS), относящейся к группе ферментов семейства аминоацил-тРНК-сингтетаз, галофугинон подавляет аутоиммунные реакции, что лежит в основе терапевтической стратегии, применяемой при лечении заболеваний, связанных с возникновением воспалительных процессов. Изучена конкуренция его и пролина за связывание с аминокислотными остатками глутамина и аргинина (Glu316 и Arg345) активного сайта PcPRS водородными связями, вследствие чего образуется отличающийся прочностью тройной комплекс «PcPRS–галофугинон–АТФ». Такой механизм лежит в основе жаропонижающего действия производных фебрифугина [43–45]. Доказано, что галофугинон можно рассматривать как специфический ингибитор экспрессии гена коллагена I типа, что делает возможным его применение при заболеваниях, связанных с чрезмерным синтезом коллагена: легочный фиброз, цирроз печени, перитендинозные фиброзные спайки после операции, заживление ран и др. Показано, что фебрифугин и галофугинон, предотвращая трансляцию ДНК, кодирующую дипептид пролина, проявляют биологическую активность, приводящую к специфичной утилизации аминокислоты, играющей роль единственной мишени для ингибирующего действия этих соединений за счет связывания с предварительно индуцированной АТФ конформационно измененной пролил-тРНК сингтетазы [44, 45].

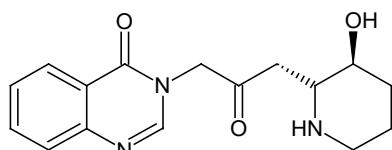


Рис. 27. Фебрифугин

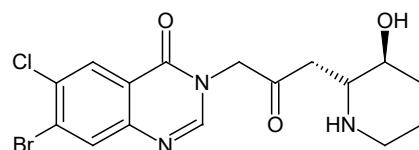


Рис. 28. Галофугинон

2.4. Биологическая активность алкалоидов – производных индолопиридохиназолина и индолохиназолина. К индолопиридохиназолиновому ряду относится алкалоид рутакарпин (рис. 29), впервые выделенный из растения Эводия рутоплодная (*Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.). Установлено, что рутакарпин обладает противовоспалительным действием, которое связано с ингибированием циклооксигеназы-2. Доказано, что он обладает противоопухолевой активностью, в частности в отношении рака молочной железы, за счет регуляторного воздействия на эстрогенные рецепторы [45].

Следует отметить, что одним из основных традиционных применений рутакарпина является лечение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, рвоты и диареи. Кроме того, его использование может быть потенциально связано с антибактериальной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. В экспериментах на мышах было показано, что рутакарпин является эффективным ингибитором перистальтики кишечника, что, вероятно, опосредовано его антагонистическим воздействием на холинергическую систему [46].

Доказано, что рутакарпин оказывает сосудорасширяющее, антитромбоцитарное, антиоксидантное и гиполипидемическое действие. Кроме того, установлено, что данный алкалоид обладает эндотелиопротекторным и кардиопротекторным эффектами. Биохимические и фармакологические исследования позволили определить молекулярные мишени для рутакарпина. Показано, что к ним относятся ванилоидные рецепторы 1 типа (*Transient receptor potential vanilloid 1*, TRPV1), пептид, родственный гену кальцитонина (*Calcitonin gene-related peptide*, CGRP), АМФ-активируемая протеинкиназа (*Activated protein kinase*, AMPK), АТФ – связывающий транспортер (*ATP-Binding Cassette Transporter 1*, ABCA1) и бета-1-адренергический receptor (*beta-1 adrenergic receptor*,  $\beta 1$ -AR). Доказана способность алкалоида предотвращать индуцированный гипоксией и реоксигенацией апоптоз кардиомиоцитов за счет ингибирования NADPH-оксидазы [47].

Изучена химическая структура рутакарпина. Доказано, что алкалоид существует в двух формах. Рентгеноструктурный анализ рутакарпина позволил установить плоскую структуру его молекулы, в которой кольца А и В, а также кольца Д и Е лежат в одной плоскости, а кольцо С имеет конформацию полукресла, которая может претерпевать инверсию (рис. 28) [48]. Вероятно, различие в пространственном строении обуславливает различную степень активности изомерных форм, что может быть учтено при поиске синтетических производных. Обоснована необходимость модификации молекулы рутакарпина с целью увеличения его растворимости в воде и повышения биодоступности. Показано, что комбинирование кольца Е в структуре рутакарпина с тиофеновым, пиррольным, фурановым циклами способствует повышению цитотоксичности в отношении линии клеток меланомы (UACC62), яичников (SKVO3), простаты (DU145) и рака почки (ACHN) [49]. Введение в его молекулу фенильных заместителей способствует делокализации электронной плотности, что может играть важную роль во взаимодействиях с рецепторами, вероятно, за счет диполь-дипольных и  $\pi$ - $\pi$ -стэкинговых связей. Показано, что введение в молекулу сульфонового фрагмента не приводит к изменению степени противоопухолевого эффекта. С целью повышения антихолинэстеразной активности рутакарпина получены производные, содержащие алкильные заместители. Доказано, что увеличение длины боковой цепи приводит к повышению степени фармакологического эффекта [49].

Как основной компонент Эводии рутоплодной (*Evodia rutaecarpa*), эводиамин (рис. 30) проявляет широкий спектр фармакологической активности: противовоспалительную, антифиброзную, антиканцерогенную, противоопухолевую и др. [49, 50].

Установлено, что введение эводиамина уменьшает выработку IL-2 липополисахарид-стимулированными (ЛПС) эндотелиальными клетками, ингибируя также ЛПС-воспаление в клетках линии BV-2 путем регулирования сигнального пути АКТ / Nrf2-HO-1 / NF-каппа B. Показана способность эводиамина ингибировать выработку NO за счет подавления активности индуцибелльной синтазы оксида азота (iNOS), индуцируемой микробными продуктами (липополисахаридом) и воспалительными цитокинами (интерлейкином-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактором некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерфероном (IFN- $\gamma$ ), что определяет его противовоспалительное действие [51]. Показана способность эводиамина оказывать сильное ингибирующее действие на синтез простагландинов Е2 (PGE2), выполняющего роль основного провоспалительного простаноида [50].

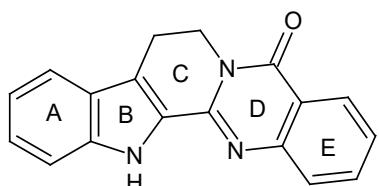


Рис. 29. Рутакарпин

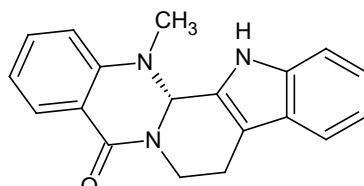


Рис. 30. Эводиамин

Изучена противоопухолевая активность эводиамина в отношении различных линий раковых клеток, включая клетки рака шейки матки, клетки рака толстой кишки, клетки рака легких, клетки меланомы, лейкемические Т-лимфоциты, клетки рака предстательной железы и клетки рака молочной железы [50]. Одним из механизмов противоопухолевого действия эводиамина является индукция им апоптоза опухолевых клеток за счет модулирования активации фактора транскрипции NF-кВ и ингибиования регулируемого NF-кВ гена [49]. Применение эводиамина при ожирении обосновано усилением под его воздействием термогенеза разобщающего белка-1 (UCP1) за счет стимуляции  $\beta 3$ -адренорецепторов в бурой жировой ткани (БЖТ); подавления уровня мРНК нейропептида Y (NPY) и пептида в аркуатном ядре (ARC) гипоталамуса; ингибиции адипогенеза сигнального пути ERK/MAPK [51].

Изучено взаимодействие эводиамина с TRPV1, арилуглеводородным рецептором (AhR) и топоизомеразами I и II, играющими важную роль при развитии воспаления, раке и других заболеваниях и являющимися одними из основных мишеней для данного алкалоида [52]. Описано участие рецептора TRPV1 в процессах, протекающих при воспалении, опухолевых, сердечно-сосудистых, кожных заболеваниях, ожирении, а также невропатической боли. Использование методов моделирования гомологии, молекулярного докинга, позволило установить гидрофобное взаимодействие кольца 1 эводиамина с аминокислотным остатком тирозина (Тир511) белковой молекулы TRPV1; образование  $\pi$ - $\pi$ -связи цикла 5 с ароматическим остатком Тир555 и двух водородных связей между карбонильным кислородом и аминогруппой Lys571, а также атомом азота индола и остатом Пhe569 [52].

Важным является взаимодействие эводиамина с ферментами, контролирующими топологическое состояние ДНК при разрыве и воссоединении нитей, а также таких клеточных процессах, как репликация, транскрипция, рекомбинация, конденсация хроматина и разделение дочерних хроматидов [52]. Известно, что ингибиторы ДНК-топоизомераз характеризуются выраженной противоопухолевой активностью, а также способны проявлять противомикробную активность. Доказано, что важную роль при связывании с ферментом топоизомеразой играет атом азота индольного цикла эводиамина, а в случае его производных – замещенные бензоильные группы [53].

Рецептор AhR, играющий функциональную роль в клеточной пролиферации и дифференцировке, адаптивном ответе, секреции гормонов и иммуномодуляции при воспалении и онкологических заболеваниях, также является одной из возможных мишеней для эводиамина. Установлено, что его взаимодействие с аминокислотными остатками AhR – Phe285, Phe295, Gly304, Val307, Leu308, Ile325, Cys333, Met348, Val363 и Ser365 опосредует противоопухолевую и противовоспалительную активность производного [52].

Несмотря на широкий спектр фармакологической активности, ограничивающим применение эводиамина в практике является его токсическое действие на организм. Описано возникновение гепатотоксического эффекта, сопровождающегося усилением активности аспартаттрансаминазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы при применении эводиамина [53].

Еще одним представителем алкалоидов индолопиридохиназолинового и индолохиназолинового ряда является триптантрин (рис. 31), выделенный из ряда наземных растений, дрожжеподобных грибов и морских бактерий. Результаты исследований доказали выраженную противовоспалительную активность за счет ингибиции синтеза простагландинов и лейкотриенов в различных клеточных линиях, циклооксигеназы-2 и синтеза оксида азота. Кроме того, триптантрин в экспериментах показал иммуностимулирующую и антиоксидантную активность [54].

Установлено, что указанный алкалоид проявляет ранозаживляющее и ингибирующее действие на экспериментальных моделях аллергических реакций, в том числе и дерматитов. Триптантрин демонстрирует значительную цитотоксическую активность в отношении клеточных линий миеломоцитарного лейкоза человека WEHI-3B JCS [16, 55]. Доказана способность триптантрина подавлять рост и индуцировать дифференцировку нейронов в клетках нейробластомы [16]. Описано проявление противомикробных свойств, в том числе в отношении туберкулезной палочки, патогенных простейших трипаносом и лейшманий. Однако за счет повышенной токсичности использование данного алкалоида в качестве противоинфекционного средства невозможно. Установлено, что триптантрин также ингибирует Р-гликопротеин и снижает устойчивость клеток рака молочной железы к доксорубицину [54, 55]. Обосновано ингибиование пролиферации, миграции и образования трубок эндотелиальных клеток микрососудов человека (HMEC-1) под воздействием триптантрина, как результата нацеливания алкалоида на фактор роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2), опосредующий внеклеточно регулируемый сигнальный путь киназы 1/2 (ERK1/2) [16]. Установлена противомалярийная активность триптантрина [56]. Однако за счет повышенной токсичности использование данного алкалоида в качестве лечебного средства невозможно.

Поиск веществ, проявляющих противоопухолевую активность, на основе триптантрина позволил получить новые производные (рис. 32). Оценка влияния заместителей на степень противоопухолевого эффекта показала его увеличение при наличии заместителя при C8. Доказано проявление ярко выраженной активности веществом, содержащим оксимовый фрагмент, образованный карбонилом при C6 [56]. Введение в молекулу триптантрина дополнительного бензольного кольца, особенно его аннеляция с индолопиридохиназолиновым циклом способствует образованию более делокализованной ароматической системы и, как следствие, к изменению химических и биологических свойств [55]. Показано, что бензоаннелирование хиназолин-4(3H)-онового кольца не оказывает существенного влияния на ингибирующую активность в отношении топоизомеразы I и II как одной из мишеней для триптантрина, тогда как сопряжение индолин-3-она с бензойным циклом способствует повышению противоопухолевой активности [56].

Введение заместителя при C3 (R3) и C8 (R6) в молекулу триптантрина привело к получению веществ, проявляющих ярко выраженную ингибирующую активность в отношении ЦОГ-2. Присутствие радикала в положении C4 (R4) определяет низкую степень противовоспалительного действия [56].

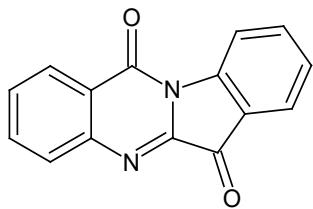


Рис. 31. Триптантрин

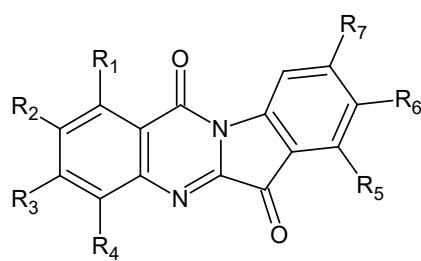


Рис. 32. Производные триптантрина

$R_1 = H;$   
 $R_2 = H, Cl, F, NH_2;$   
 $R_3 = H, F;$   
 $R_4 = H, F;$   
 $R_5 = H, Cl;$   
 $R_6 = H, Cl, F, NO_2, OCF_3;$   
 $R_7 = H, Cl, OCH_3$

**2.5. Биологическая активность хиназолинобензодиазепиновых алкалоидов.** Одним из представителей хиназолинобензодиазепиновых алкалоидов является бензомальвин, впервые обнаруженный у мицелиальных грибов и актиномицетов родов *Penicillium*, *Aspergillus* и *Streptomyces* [57, 58]. Производные бензомальвина функционируют в качестве ингибитора нейропептидной субстанции-Р, а также ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы [59]. Результаты исследований показали, что новобензомальвины могут увеличивать экспрессию фибронектина, активировать функцию кожи через стимуляцию накопления внеклеточного матрикса [30]. В экспериментах показано, что бензомальвины могут ингибировать индоламин-2,3-диоксигеназу 1 – иммунорегуляторный фермент, экспрессируемый в различных тканях и клетках, который играет ключевую роль в метаболизме триптофана и может рассматриваться как терапевтическая мишень для лечения онкологических и нейродегенеративных заболеваний.

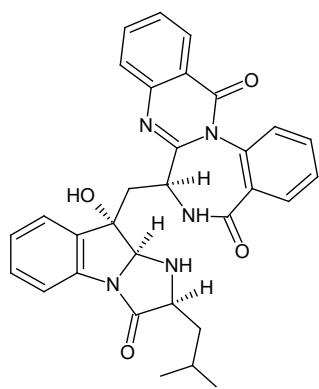


Рис. 33. Асперлицин

Асперлицин (рис. 33), являющийся метаболитом *Aspergillus alliaceus*, в настоящее время рассматривается как конкурентный непептидный антагонист холецистокинина [60]. Алкалоидное соединение является высокоселективным для периферических рецепторов холецистокинина не только кишечника и двенадцатиперстной кишки, но и мозга, а также рецепторов гастрин в желудке [61].

Изучение морских микроорганизмов, таких как бактерии, грибы, цианобактерии, являющихся богатым источником биологически активных вторичных метаболитов, привело к открытию циркумдатина I (рис. 34), бензодиазепинового алкалоида, в составе мицелия морского гриба *Aspergillus ostianus* [62]. Экспериментальное исследование данных природных объектов положило начало направлению, рассматривающему вещества природного происхождения, проявляющие УФ-защитную активность и превосходящие по ее степени оксибензон, который используется в качестве солнцезащитного агента [5, 62].

В исследованиях циркумдатиновые алкалоиды показали мощное ингибирование продукции липополисахарида, индуцированной оксидом азота, и активацию гена фактора транскрипции NF-кВ наряду с антиацетилхолинэстеразной активностью [63]. Кроме того, циркумдатин ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов в первичных клетках микроглии. Установлено, что введение данного алкалоида способствует защите первичных нейронов от нейротоксичности, вызванной липополисахаридом. Отмечается, что

циркумдатин рассматривается как потенциальный нейропротектор. Доказана антиоксидантная активность данного алкалоида [64, 65]. Изучена также антимикробная активность циркумдатина в отношении *Enterococcus faecalis* и *Candida albicans* [66, 67].

Поиск веществ, активных в отношении вируса гепатита (HCV), позволил отнести циркумдатины F и G (рис. 35) к группе противовирусных средств, оказывающих фармакологический эффект за счет связывания с протеазой NS3, ферментом, принимающим участие в конечном этапе репликации РНК HCV [68].

Вероятно, наличие 1,2,2-тризамещенного 3-метил-7-гидрокси-1,4-бензодиазепина и 2,3-дизамещенного 8-гидроксихиназолин-4-она, участвующих в донорно-акцепторном связывании с молекулой-мишенью, образованию с ней межмолекулярных водородных связей,  $\pi$ - $\pi$ -стэкинговых взаимодействий, опосредует проявление противовирусного эффекта [62]. Способность проявлять активность при лечении расстройств желудочно-кишечного тракта и ЦНС, ингибировать работу митохондриальной НАДН-оксидазы делает возможным использовать циркумдатины в качестве хемотаксономических маркеров при испытании данных видов фармакологических эффектов [69].

**2.6. Биологическая активность пиразинохиназолиновых алкалоидов.** Результаты исследования биологической активности норхинадолина А (рис. 36), являющегося производным пиразинохиназолина, позволили его также отнести к веществам, проявляющим противовирусный эффект в отношении  $\text{H}_1\text{N}_1$  [5]. Изучена способность норхинадолина А ингибировать неструктурный белок 3 (NS3) вируса Денге (DENV) за счет связывания с аминокислотными остатками His51-Asp75-Ser135 каталитического сайта его протеазного домена [70]. Отмечается, что главным преимуществом природных соединений как противовирусных агентов является более низкая вероятность развития резистентности к противовирусным препаратам, способность воздействовать на несколько этапов жизненного цикла вируса, а также мультиактивность в отношении нескольких вирусов [71].

К группе пиразинохиназолиновых алкалоидов также относится фискалин (рис. 37). Показано, что все производные фискалина обладают цитотоксичностью в отношении нескольких линий раковых клеток человека (SMMC-7721, MCF-7, HL-60, SW480 и A-549) [70] и оказывают антибактериальное действие на *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [71].

Установлена нейропротекторная активность производных фискалина, проявляющих ингибирующую активность в отношении Р-гликопротеина (P-gp), выполняющего роль откачивающего насоса лекарств и нейротоксинов [16]. Изучено влияние различных заместителей на их фармакологическую активность. Показано, что введение атома хлора в антраниловую часть фискалина приводит к потере ингибирующей активности в отношении P-gp. Замена изопропильной группы на изобутильную в положении 1 также способствует образованию производного, не проявляющего нейропротекторного эффекта [72].

Алкалоид алантрипинон (рис. 38), продуцируемый грибком *Penicillium thymicola*, характеризуется как перспективное противосудорожное средство. Установлено, что указанное соединение блокирует судороги у крыс, вызванные введением пентилентетразола [72].

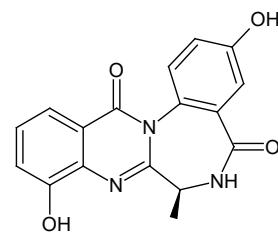
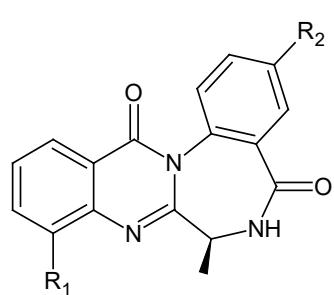


Рис. 34. Циркумдатин



$R_1 = H, R_2 = OH$  (циркумдатин C)

$R_1 = OH, R_2 = H$  (циркумдатин G)

$R_1 = H, R_2 = H$  (циркумдатин F)

Рис. 35. Циркумдатины C, F, G

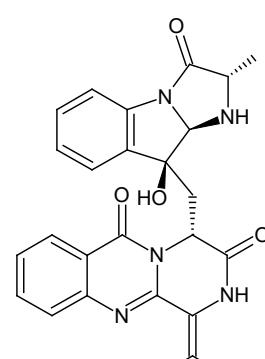
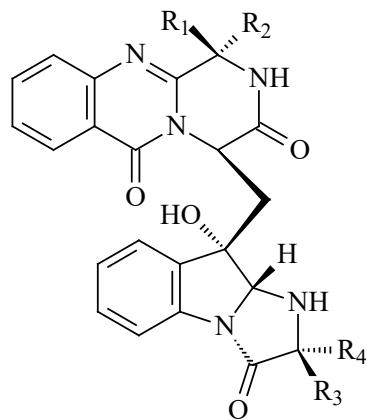


Рис. 36. Норхинадолин А



$R_1 = H, R_2 = CH(CH_3)_2, R_3 = CH_3, R_4 = H$  (Фискалин А)

$R_1 = H, R_2 = CH(CH_3)_2, R_3 = CH_3, R_4 = CH_3$  (Фискалин С)

Рис. 37. Производные фискалина

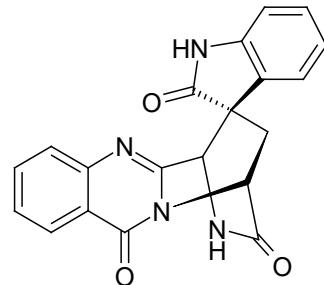


Рис. 38. Алантрипинон

3. Токсичность природных хиназолиновых алкалоидов и способы ее понижения. Первостепенным вопросом, который стоит перед исследователем, является безопасность изучаемого соединения. Авторским коллективом обоснована природа хиназолиновых алкалоидов как вторичных метаболитов растений, грибов, морских губок и др. Известно, что они не принимают участие в энергетическом обмене в основных метаболических процессах, но необходимы при межвидовых отношениях, конкуренции и защите от насекомых, млекопитающих, бактерий, грибов, вирусов, и способны проявлять свое действие в виде фармакологического эффекта и в организме человека [73]. Низкое содержание вторичных метаболитов в природных объектах, их структурная и стереохимическая нестабильность, низкая растворимость в органических растворителях создает трудности при их выделении [74]. Главной проблемой использования таких веществ является их токсичность. Достижения в метаболической инженерии, позволяющей направленно продуцировать вторичные метаболиты, имеющие модифицированную структуру и, как следствие, характеризующиеся меньшей токсичностью, дают основание рассматривать ее использование в совокупности с органическим синтезом (мутационный биосинтез) как ведущее направление получения хиназолиновых алкалоидов на сегодняшний день [75].

3.1. Механизм токсического действия веществ. Возникновение побочных реакций при приеме лекарственных средств представляет серьезную проблему современной фармацевтической науки, являясь причиной возникновения заболеваний и в ряде случаев даже летального исхода пациентов [76]. Различают прогнозируемые (тип А), зависящие от дозы вещества, и идиосинкразические (непредсказуемые) (тип Б) процессы, протекание которых в большинстве случаев не сопряжено с фармакологическим эффектом лекарства [76]. Определено, что биоактивация производных до реактивных метаболитов лежит в основе проявления ими токсического воздействия на организм. Результатом усилий, направленных на обоснование механизма возникновения гиперчувствительности к химическим веществам, стала гаптеновая гипотеза, предложенная К. Ландштейном и Дж. Джейкобсом. Согласно последней, коньюгат (гаптен), образованный за счет связывания белковой молекулы с лекарственным веществом, воспринимается иммунными клетками как чужеродное тело, способствуя возникновению ответной реакции [77]. Невозможность подавления потенциально вредных иммунных реакций из-за такой макромолекулы может стать причиной возникновения идиосинкразической реакции [76]. Концепция «пи» (*p-i concept*) Пихлера указывает на отсутствие зависимости токсичности вещества от метаболического процесса. Причиной возникновения побочных реакций является непосредственное взаимодействие вещества с антигенспецифическими Т-клеточными рецепторами, приводящее к стимуляции Т-клеток и возникновению иммунного ответа [76]. Показано, что окислильный стресс, вызванный увеличением внутриклеточных уровней активных форм кислорода (АФК), также приводит к возникновению идиосинкразических реакций [77].

3.2. Модификация молекулы вещества как способ понижения токсического действия на организм. Анализ результатов, полученных зарубежными исследователями, позволил применить теорию «структурных предупреждений (structural alerts) в молекуле лекарственных веществ» к обоснованию возможности

использования соединений природного происхождения в синтезе фармакологически активных веществ с широким профилем безопасности [78]. Теоретической основой их использования для получения новых производных служит концепция биоизостеризма Г. Фридмана, получившая свое начало из теории изостеров И. Ленгмюра и впоследствии развитая в работах Г. Эрленмейера [79]. Работы К. Ганча определили современную трактовку биоизостерических веществ как физиологически активных соединений, сходных по гидрофобным, электронным и стерическим характеристикам [79].

Отмечается, что под «структурными предупреждениями» понимают фрагменты молекулы лекарственных веществ с высокой химической активностью, которые, согласно теории Джеймсона и Э. Миллер, могут вступать в химические взаимодействия при участии цитохромома Р450, а также ферментов – флавинмонооксигеназы, моноаминоксидазы и пероксидазы с образованием веществ, проявляющих токсические свойства [78, 80]. Показано, что концепция отказа от введения таких структурных фрагментов и замены их заместителями, проявляющими устойчивость к метаболизму или подвергающимися биотрансформации с образованием нереактивных метаболитов, является основополагающей в практике дизайна новых безопасных лекарственных веществ [76]. Учитывая, что фармакологическое действие некоторых лекарств зависит от образования активных метаболитов, которые могут играть важную роль в возникновении идиосинкретических реакций, обоснованными считаются химические стратегии устранения биоактивации биохимических процессов веществ, предусматривающие частичную замену «структурного предупреждения», уменьшение электронной плотности молекулы, а также введение структурного элемента, способствующего процессам «метаболического переключения» [78].

Анализ работ, содержащих результаты, полученные при оптимизации структуры соединений с доказанной фармакологической активностью, позволил авторам определить некоторые способы их химической модификации. Примером преобразования молекулы заменой фрагмента, опосредующего токсический эффект, может служить введение атома фтора вместо фенольного гидроксила  $\text{OH}^-$ , что приводит к образованию соединения, которое не подвергается окислению в присутствии пероксидазы. Доказано, что введение в молекулу лекарственного вещества другого гетероциклического функционального центра может предотвратить возникновение аддукта при его связывании с ионизированной формой глутатиона в присутствии изофермента цитохрома Р450 3А4, и, как следствие, не допустить гепатотоксического эффекта [78]. Замена нитрогруппы, подвергающейся восстановлению до аминогруппы с дальнейшим ее N-ацетилированием, в молекуле лекарственных веществ атомом брома демонстрирует уменьшение токсичности вследствие понижения электронной плотности в молекуле полученного соединения. Перспективным представляется метод гликозилирования физиологически активных производных, позволяющий получать вещества, характеризующиеся малой степенью токсичности [81].

*3.3. Применение методов компьютерного моделирования в дизайне новых производных с пониженной токсичностью.* Известно, что оптимизация структуры активных соединений предполагает первоначальное установление связей «структура-активность» (SAR) [82]. Использование компьютерных технологий с целью прогнозирования токсического эффекта новых веществ методами количественных взаимосвязей «структура-активность» QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) создало возможность уменьшения времени их поиска, а также повысило экономичность проводимых исследований.

Использование веб-сервера ProTox в *in silico* прогнозировании, позволяющего определять среднюю полулетальную дозу при пероральном приеме ( $\text{LD}_{50}$ ), дает возможность обосновывать профиль токсичности исследуемых веществ. Показано, что данный метод прогнозирования основан на анализе их двумерного (2D) подобия соединениям с известными значениями  $\text{LD}_{50}$  и идентификацией фрагментов, представленных в молекуле производных, характеризующихся токсичностью [83]. Важной функцией программного инструмента ProTox является возможность определения мишени, при взаимодействии с которой лигандов – «токсикофоров» развиваются побочные реакции [83].

Отсутствие данных по токсичности большинства соединений, описываемых в работе, мотивировало авторов на использование программы ProTox для определения  $\text{LD}_{50}$  для каждого из рассматриваемых соединений. Учитывая способность соединений, характеризующихся высокой степенью липофильности, к широкому распространению в организме при наличии меньшей избирательности в связывании с белковыми мишениями и вовлеченности в метаболические процессы, и, как следствие, проявляющих большую токсичность, авторским коллективом произведен расчет коэффициентов распределения оканол/вода ( $\log P$ ). Известно, что значения  $\log P$  от -1 до 5 характеризуют оптимальную липофильность для веществ,

рекомендуемых для перорального применения. Величина коэффициента распределения октанол/вода меньше  $-1$  свидетельствует о возможности плохой всасываемости вещества из кишечника. Соединения, для которых  $\log P > 5$ , как правило, значительно липофильны, способны надолго задерживаться в липидных слоях, в связи с чем затруднена их их абсорбция.

Результаты, полученные при использовании программного инструмента, представлены в таблице.

Значения средних полулетальных доз ( $LD_{50}$ ) и коэффициентов распределения октанол/вода ( $\log P$ ), рассчитанные при использовании веб-сервера ProTox

№	Название	LD 50, мг/кг	Класс токсичности	$\log P$
1	2-(4-гидроксибензил) хиназолин-4(3 <i>H</i> )-он-1	700	IV	2.22
2	Пенипаноид С	700	IV	1.86
3	Хетоминин	1200	IV	0.75
4	Изохетоминин А	1200	IV	1.14
5	Изохетоминин В	1200	IV	1.53
6	Изохетоминин С	1200	IV	1.77
7	Глиантрипин	300	III	0.86
8	3-гидроксиглиантрипин	200	III	0.58
9	Оксоглиантрипин	450	IV	0.8
10	Кладохиназолин	67	III	0.25
11	Фумихиназолин С	1600	IV	2.48
12	Ардемин	1000	IV	2.95
13	Коттохиназолин А	1100	IV	1.07
14	Версихиназолин L	127	III	-0.93
15	Фумигатозид Е	290	III	1.67
16	Фумигатозид F	1200	IV	1.36
17	Спирохиназолин	1100	IV	1.62
18	Лапатин	325	IV	0.7
19	Файтантрин А	325	IV	1.22
20	Дискорхабдин А	1300	IV	1.43
21	Аммосамид А	150	III	1.15
22	Аммосамид В	150	III	0.34
23	Блеббистатин	500	IV	2.36
24	Лимфостин	1000	IV	2.69
25	Вазицинон	1100	IV	0.83
26	Диоксивазицинон	1100	IV	1.34
27	Вазицин	290	III	0.67
28	Изаиндиготон	1100	IV	3.06
29	3-(3,4-дифторбензилиден)-6-фтор-2,3-дигидропирроло[2,1-б]хиназолин-9(1 <i>H</i> )-он	1100	IV	4.04
30	Луотонин А	1000	IV	2.15
31	Луотонин В	1000	IV	1.64
32	Луотонин С	1000	IV	2
33	Фебрифугин	3	I	0.8
34	Галофугинон	1000	IV	1.98
35	Рутакарпин	800	IV	2.24
36	Эводиамин	290	III	2.48
37	Триптантрин	1250	IV	1.88
38	2,4-диметилиндоло[2,1-б]хиназолин-6,12-дион	1250	IV	2.49
39	2-Хлориндол[2,1-б]хиназолин-6,12-дион	1250	IV	2.53
40	2-аминоиндол[2,1-б]хиназолин-6,12-дион	1250	IV	2.04
41	Асперлицин	305	IV	2.85
42	Циркумдатин	450	IV	1.08
43	Циркумдатин С	1250	IV	0.28
44	Циркумдатин G	500	IV	1.19
45	Циркумдатин F	1550	IV	2.52
46	Норхинадолин А	1100	IV	2.48
47	Фискалин А	800	IV	3.04
48	Фискалин С	1100	IV	2.82
49	Алантрипинон	200	III	0.89

Результаты, представленные в таблице, позволяют отнести исследуемые вещества к III и IV классам токсичности с LD<sub>50</sub> диапазоном 67–1550 мг/кг при пероральном приеме в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ (СГС) [83]. Установлены значения коэффициентов распределения октанол/вода: -0.93–4.04. Равные величины LD<sub>50</sub> для пенипапоида С и 2-(4-гидроксибензил)хиназолин-4(3H)-она-1 (700 мг/кг) позволяют предполагать, что кетонная группа в молекуле первого не участвует в процессе биоактивации метаболита. Однако разность в показателях липофильности (2.22 и 1.86) может свидетельствовать о ее роли в обеспечении полярности соединения. Модификация молекулы изохетоминина А заменой в ней метильной группы на этильный и изопропильный радикалы в изохетоминине В и изохетоминине С не приводит к изменению показателя LD<sub>50</sub> (1200 мг/кг). Однако с увеличением длины цепи алкильного заместителя происходит повышение значения logP от А к С форме (1.14, 1.53 и 1.77), что, вероятно, позволяет предполагать несколько большую токсичность изохетоминина С по сравнению с А и В. Анализ данных, полученных для производных глиантрипина, показывает, что наименее токсичным среди них является оксоглиантрипин, тогда как наибольшую опасность представляет кладохиназолин (450 и 67 мг/кг). Замена кетонной группы в молекуле оксоглиантрипина на спиртовой гидроксил в 3-гидроксиглиантрипине и на изопропильный остаток в кладохиназолине возможно, составляет причину повышения степени токсичности. Преобразование в кислоту фумигатозида Е за счет замены в нем спиртовой гидроксильной группы на карбоксильную в структуре фумигатозида F позволяет значительно снизить токсичность (40 и 1200 мг/кг). Отличие лапатина по аминокислотному остатку от спирохиназолина (аланин и глицин), а также замена метильного радикала при С–2 в молекуле последнего на атом водорода делает обоснованным влияние таких преобразований на увеличение токсичности (325 и 1100 мг/кг). Замена атома кислорода в кетонной группе в аммосамиде А на атом серы в аммосамиде В не сопровождается изменением показателя LD<sub>50</sub>, но при этом происходит уменьшение коэффициента липофильности (1.15 и 0.34), что позволяет предполагать способность к более высокому накоплению второго вещества в организме и, как следствие, большей вероятности возникновения побочных эффектов. Однаковые значения LD<sub>50</sub> (1100 мг/кг) дают возможность предполагать, что замещение атома водорода в молекуле диоксивазициона на спиртовую группу OH<sup>-</sup> в вазиционе не вызывает изменения токсического профиля вещества при несущественной разнице в коэффициентах гидрофобности (1.34 и 0.83). Сравнение значений LD<sub>50</sub> для вазициона, диоксивазициона и вазицина (290 мг/кг) демонстрирует перспективность способа понижения токсичности замещением кетонной группой пиримидинового цикла. Равные величины полулетальных доз для изаиндигтона и его галогенпроизводного (1100 мг/кг), а также вазициона и диоксивазициона дают основание полагать, что замещение атома водорода или гидроксильной группы на бензилденовый фрагмент в структуре последних или присутствие атома фтора в хиназолиноновом ядре не влияет на токсичность этих соединений. Предполагается, что присутствие в структуре в качестве заместителя атома фтора повышает стойкость соединения в отношении действия пероксидазы, приводящего к образованию активированного метаболита. Установлено постоянство значений LD<sub>50</sub> (1000 мг/кг) для Луотонина А, В и С, содержащих атом водорода, гидроксильную и метоксигруппу соответственно. Рассчитанный показатель липофильности позволяет сделать вывод об уменьшении степени гидрофобности для луотонина В, содержащего OH<sup>-</sup> (1.64) по сравнению с А и С формой (2.15 и 2). Успехи, достигнутые при поиске соединения с меньшей токсичностью, доказаны значениями для фебрифугина и галофугиона (3 и 1000 мг/кг), структуры которых отличаются наличием атомов хлора и брома в бензольном кольце хиназолинонового ядра в молекуле последнего. Вероятно, уменьшение электронной плотности ароматической системы и повышение ее стабильности служит причиной меньшей токсичности галофугиона. Идентичность значений LD<sub>50</sub> для триптантрина и его производных, содержащих метильную, аминогруппу и ковалентный связанный атом хлора: 2,4-диметилиндоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-диона, 2-аминоиндол[2,1-*b*]хиназолин-6,12-диона и 2,4-диметилиндоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-диона, – позволяет предполагать наличие устойчивости у данных производных к действию ферментов, участвующих в биоактивации метаболитов, приводящих к возникновению побочных реакций. Изменение величин полулетальных доз прослеживается в ряду производных цинкумдатина: меньшей токсичностью среди соединений данного ряда характеризуется цинкумдатин F (1550 мг/кг), отличающийся от цинкумдатина отсутствием в молекуле групп OH<sup>-</sup>. Замена атома водорода в структуре цинкумдатина С в хиназолиноновом ядре на гидроксильный заместитель (цинкумдатин G) приводит к уменьшению значения LD<sub>50</sub> (1250 и 500 мг/кг) и, соответственно, к повышению токсичности. Показано, что присутствие в молекуле фискалина С метильной группы (R<sup>4</sup>) отличает его от фискалина А, что сопряжено с большим значением LD<sub>50</sub> (1100 и 800 мг/кг), меньшим показателем липофильности, что свидетельствует о пониженной токсичности.

## Заключение

Таким образом, природные хиназолиновые алкалоиды, проявляя широкий спектр фармакологической активности, представляют повышенный научный интерес и как вещества, применяемые в медицинской практике, и как исходные соединения при разработке новых синтетических производных [1, 63]. Обзор литературы показал современное состояние исследований по установлению взаимосвязи «структура – эффект», определяемой их взаимодействием с белковыми молекулами рецепторов, ферментов, ионных каналов и т.д. Способность оказывать воздействие на несколько мишней определяет возможность разработки веществ с мультигетеренным эффектом, что является перспективным направлением современной фармацевтической науки. Использование программного инструмента ProTox позволило авторскому коллективу продемонстрировать видение решения проблемы токсичности представленных в работе соединений и доказать их значимость при получении новых производных.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № 124020300056-9 «Стратегия разработки противомикробных средств, активных в отношении *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, посредством методов молекулярного моделирования».

### Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

## Список литературы

1. Upasani A.S., Jagdale A.S. Quinazoline and its diverse therapeutic applications: a review // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 5(2). Pp. 6–17. <https://doi.org/10.22377/ijms.v5i2.128>.
2. Bhat M., Balagali S.L., Mamatha S.V., Sagar B.K., Sekhar E.V. The importance of quinazoline and quinazolinone derivatives in medical chemistry // Studies in Natural Products Chemistry. 2021. Vol. 71. Pp. 185–219. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91095-8.00005-2>.
3. Long S. Synthesis and biological evaluation of indole alkaloid derivatives based on natural products. Porto, 2019. 393 p.
4. Wahan S.K., Sharma B., Chawla P.A. Medicinal perspective of quinazolinone derivatives: Recent developments and structure-activity relationship studies // J. Heterocycl. Chem. 2022. Vol. 59(2). Pp. 239–257. <https://doi.org/10.1002/jhet.4382>.
5. Kshirsagar U.A. Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids // Organic & Biomolecular Chemistry. 2015. Vol. 13(36). Pp. 9336–9352. <https://doi.org/10.1039/C5OB01379H>.
6. Mao Z.Y., Geng H., Zhang T.T., Ruan Yu.P., Ye J.L., Huang P.Q. Stereodivergent and enantioselective total synthesis of isochaetominines A–C and four pairs of isochaetominine C enantiomers: a six-step approach // Organic Chemistry Frontiers. 2016. Vol. 3(1). Pp. 24–37. <https://doi.org/10.1039/C5QO00298B>.
7. Faisal S., Badshah S.L., Kubra B., Emwas A.H., Jaremko M. Alkaloids as potential antiviral drugs. A comprehensive overview // Natural Products and Bioprospecting. 2023. Vol. 13(1). P. 4. <https://doi.org/10.1007/s13659-022-00366-9>.
8. Xu W.F., Chao R., Hai Yu., Guo Ya.Ya., Wei M.Ya., Wang C.Yu., Shao C.L. 17-hydroxybrevianamide N and its N1-methyle derivative, quinazolinones from a soft-coral-derived *Aspergillus* sp. fungus: 13S enantiomers as the true natural products // Journal of Natural Products. 2021. Vol. 84(4). Pp. 1353–1358. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00098>.
9. Ames B.D., Liu H., Walsh C.T. Enzymatic processing of fumiquinazoline F: A tandem oxidative-acylation strategy for the generation of multicyclic scaffolds in fungal indole alkaloid biosynthesis // Biochemistry. 2010. Vol. 49(39). Pp. 8564–8576. <https://doi.org/10.1021/bi1012029>.
10. Zhang H.W., Ying C., Tang Yi.F. Four ardeemine analogs from endophytic *Aspergillus fumigatus* SPS-02 and their reversal effect on multidrug-resistant tumor cells // Chemistry & Biodiversity. 2014. Vol. 11(1). Pp. 85–91. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201300220>.
11. Umer S.M., Solangi M., Khan K.M., Saleem R.S.S. Indole-containing natural products 2019–2022: isolations, reappraisals, syntheses and biological activity // Molecules. 2022. Vol. 27(21). 7586. <https://doi.org/10.3390/molecules27217586>
12. Wang Ju., He W., Huang X., Tian X., Liao S., Yang B., Wang F., Zhou X., Liu Yu. New antifungal oxepine-containing alkaloids and xanthones from the deep-sea-derived fungus *Aspergillus versicolor* SCSIO 05879 // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2016. Vol. 64(14). Pp. 2910–2916. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00527>.

13. Cheng Z., Liu D., Cheng W., Proksch P., Lin W. Versyquinazolines L–Q, new polycyclic alkaloids from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* // RSC Advances. 2018. Vol. 8(55). Pp. 31427–31439. <https://doi.org/10.1039/C8RA06854B>.
14. Youssef F.S., Alshammari E., Ashour M.L. Bioactive alkaloids from genus *Aspergillus*: Mechanistic interpretation of their antimicrobial and potential SARS-CoV-2 inhibitory activity using molecular modeling // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22(4). 1866. <https://doi.org/10.3390/ijms22041866>.
15. Limbardi S., Luo X., Lin X., Liao S., Wang J., Zhou X., Yang B., Liu Yu. Bioactive novel indole alkaloids and steroids from the deep sea-derived fungus *Aspergillus fumigatus* SCSIO 41012 // Molecules. 2018. Vol. 23(9). 2379. <https://doi.org/10.3390/molecules23092379>.
16. Shang X.F., Morris-Natschke S.L., Yang G.Z., Liu Y.Q., Guo X., Xu X.S., Goto M., Li J.C., Zhang J.Y., Lee K.H. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part II // Medicinal Research Reviews. 2018. Vol. 38(5). Pp. 1614–1660. <https://doi.org/10.1002/med.21492>.
17. Lee F., Peifer K., Janussen D., Tasdemir D. New discorhabdin alkaloids from the Antarctic deep-sea sponge *Latrunculia biformis* // Marine Drugs. 2019. Vol. 17(8). 439. <https://doi.org/10.3390/MD17080439>.
18. Уткина Н.К. Морские алкалоиды // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. 2004. Т. 3. С. 66–75.
19. Попов А.М. Противоопухолевая активность вторичных метаболитов морских гидробионтов // Биофармацевтический журнал. 2012. Т. 4, №4. С. 3–26.
20. Rauscher A.A., Gyimesi M., Kovács M., Málnási-Csizmadia A. Targeting myosin by blebbistatin derivatives: optimization and pharmacological potential // Trends in Biochemical Sciences. 2018. Vol. 43(9). Pp. 700–713. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.06.006>.
21. Hughes C.C., MacMillan J.B., Gaudêncio S.P., Fenical W., La Clair J.J. Ammosamides A and B target myosin // Angewandte Chemie International Edition. 2009. Vol. 48(4). Pp. 728–732. <https://doi.org/10.1002/anie.200804107>.
22. Baier A., Szyszka R. Compounds from natural sources as protein kinase inhibitors // Biomolecules. 2020. Vol. 10(11). 1546. <https://doi.org/10.3390/biom10111546>.
23. Shang X.F., Morris-Natschke S.L., Liu Y.Q., Li X.H., Zhang J.Y., Lee K.H. Biology of quinoline and quinazoline alkaloids // Alkaloids: Chemistry and Biology. 2022. Vol. 88. Pp. 1–47. <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2021.08.002>.
24. Nepali K., Sharma S., Ojha R., Dhar K.L. Vasicine and structurally related quinazolines // Medicinal Chemistry Research. 2013. Vol. 22(1). Pp. 1–15. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0002-5>.
25. Bhanukiran K., Singh R., Gajendra T.A., Ramakrishna K., Singh S.K., Krishnamurthy S., Kumar A., Hemalatha S. Vasicinone, a pyrroloquinazoline alkaloid from *Adhatoda vasica* Nees enhances memory and cognition by inhibiting cholinesterases in Alzheimer's disease // Phytomed Plus. 2023. Vol. 3(2). 100439. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2023.100439>.
26. Ghanta P., Doble M., Ramaiah B. Alkaloids of *Adhatoda vasica* Nees. as potential inhibitors of cyclooxygenases, an in-silico study // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2022. Vol. 40(16). Pp. 7245–7255. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1895887>.
27. Zhang S.S., Tan Q.W., Guan L.P. Antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial and analgesic activities and mechanisms of quinolines, indoles and related derivatives // Mini-Reviews in Medical Chemistry. 2021. Vol. 21(16). Pp. 2261–2275. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210111145011>.
28. Sutare M.S., Kareppa B.M. Pharmacological activity of potent medicinal plant *Adhatoda zeylanica* Medic.: A review // International Journal of Life Sciences. 2020. Vol. A14. Pp. 55–58.
29. Jiang T., Zhang L., Ding M., Li M. Protective effect of vasicine against myocardial infarction in rats via modulation of oxidative stress, inflammation and the PI3K/Akt pathway // Drug design, development and therapy. 2019. Vol. 13. Pp. 3773–3784. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S220396>.
30. Zhang Y., Du W., Zhu D., Li M., Qu L., Rao G., Lin Y., Tong X., Sun Y., Huang F. Vasicine alleviates 2,4-dinitro-chlorobenzene-induced atopic dermatitis and passive cutaneous anaphylaxis in BALB/c mice // The Journal of Clinical Immunology. 2022. Vol. 244. 109102. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109102>.
31. Sharmila C.M., Devi R.C., Sureka A., MuthuKumar N.J., Banumathi V. In silico analysis of the effect of vasicine and vasinone against human tyrosinase receptor in the management of hyperpigmentation of skin diseases // Asian journal of pharmacy and pharmacology. 2019. Vol. 5(3). Pp. 518–524. <https://doi.org/10.31024/ajpp.2019.5.3.13>.
32. Shan C., Yan J.W., Wang Y.Q., Che T., Huang Z.L., Chen A.C., Yao P.F., Tan J.H., Ding Li D., Ou T.M., Gu L.Q., Huang Z.S. Design, synthesis and evaluation of isaindigotone derivatives to downregulate c-myc transcription via disrupting the interaction of NM23-H2 with G-quadruplex // Journal of Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 60(4). Pp. 1292–1308. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01218>.
33. Du K., Ma W., Yang C., Zhou Z., Hu S., Tian Ya., Zhang H., Ma Yu, Jiang X., Zhu H., Liu H., Chen P., Liu Yu. Design, synthesis and cytotoxic activity of isaindigotone derivatives as potential anti-gastric cancer agents // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2022. Vol. 37(1). Pp. 1212–1226. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2065672>.
34. Liang J.L., Cha H.C., Jang Y. Recent advances in the studies of luotoninins // Molecules. 2011. Vol. 16(6). Pp. 4861–4883. <https://doi.org/10.3390/molecules16064861>.
35. Dallavalle S., Merlini L., Beretta G.L., Tinelli S., Zunino F. Synthesis and cytotoxic activity of substituted lutonin derivatives A // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2004. Vol. 14(23). Pp. 5757–5761. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.09.039>.

36. Nacro K., Zha C.S., Guzzo P.R., Herr R.J., Peace D., Friedrich T.D. Synthesis and topoisomerase poisoning activity of A-ring and E-ring substituted luotonin A derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 15(12). Pp. 4237–4246. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.067>.
37. Pines M., Spector I. Halofuginone – the multifaceted molecule // *Molecules*. 2015. Vol. 20(1). Pp. 573–594. <https://doi.org/10.3390/molecules20010573>.
38. Mishra V.K., Mishra M., Mishra S., Sahu P., Kashaw S.K. Febrifugine analogues: promising antimarial agents // *Asian journal of pharmacy and pharmacology*. 2015. Vol. 1(1). Pp. 10–15.
39. Cao D.H., Liao S.G., Sun P., Xiao Yi D., Xiao C.F., Hu H.B., Weckwerth W., Xu Yo K. Mexicanolide-type limonoids from the twigs and leaves of *Cipadessa baccifera* // *Phytochemistry*. 2020. Vol. 177. 112449. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112449>.
40. Jiang S., Zeng Q., Gettayacamin M., Tungtaeng A., Wannaying S., Lim A., Hansukjariya P., Okunji C.O., Zhu S., Fang D. Antimalarial activities and therapeutic properties of febrifugine analogs // *Antimicrob Agents Chemother*. 2005. Vol. 49(3). Pp. 1169–1176. <https://doi.org/10.1128/aac.49.3.1169-1176.2005>.
41. Keller T.L., Zocco D., Sundrud M.S., Hendrick M., Edenuis M., Yum J., Kim Y.J., Lee H.K., Cortese J.F., Wirth D.F., Dignam J.D., Rao A., Yeo C.Y., Mazitschek R., Whitman M. Halofuginone and other febrifungine derivatives inhibit prolyl-tRNA synthetase // *Nature Chemical Biology*. 2012. Vol. 8(3). Pp. 311–317. <https://doi.org/10.1038/nchembio.790>.
42. McLaughlin N.P., Evans P., Pines M. Chemistry and biology of febrifugine and halofuginone // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 22(7). Pp. 1993–2004. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.040>.
43. Hou X., Zhou J., Yang R., Liu Sh., Bi M., Liu T., Fan Ch., Guan H., Teng W., Shan Z., Li Y. Effect of halofuginone on the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases in different mice models // *Endocr Metab Immune Disord. Drug Targets*. 2017. Vol. 17(2). Pp. 141–148. <https://doi.org/10.2174/1871530317666170424101256>.
44. Wang J., Wang B., Lv X., Wang Y. Halofuginone functions as a therapeutic drug for chronic periodontitis in a mouse model // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2020. Vol. 34. <https://doi.org/10.1177/2058738420974893>.
45. Zhao Z., He X., Han W., Chen X., Liu P., Zhao X., Wang X., Zhang L., Wu S., Zheng X. Genus Tetradium L.: A comprehensive review on traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities // *Journal of Ethnopharmacology*. 2019. Vol. 231. Pp. 337–354. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.035>.
46. Na M.W., Jeong S.Y., Ko Y.J., Kang D.M., Pang C., Ahn M.J., Kim K.H. Chemical investigation of Tetradium ruticarpum fruits and their antibacterial activity against *Helicobacter pylori* // *ACS Omega*. 2022. Vol. 7(27). Pp. 23736–23743. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02380>.
47. Tian K.M., Li J.J., Xu S.W. Rutaecarpin: A promising cardiovascular protective alkaloid from *Evodia rutaecarpa* (Wu Zhu Yu) // *Pharmacological Research*. 2019. Vol. 141. Pp. 541–550. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.019>.
48. Lee S.H., Song J.K., Jeong B.S., Jeong T.C., Chang H.W., Lee E.S., Jang Y. Progress in studies on rutacarpine // *Molecules*. 2008. Vol. 13(2). Pp. 272–300. <https://doi.org/10.3390/molecules13020272>.
49. Son J.K., Chang H.W., Jahng Y. Progress in studies on rutacarpine. II. – Synthesis and structure-biological activity relationships // *Molecules*. 2015. Vol. 20(6). Pp. 10800–10821. <https://doi.org/10.3390/molecules200610800>.
50. Fatima M., Iqubal M.K., Iqubal A., Kaur H., Gilani S.J., Rahman M.H., Ahmadi A., Rizwanullah. Current Insight into the therapeutic potential of phytocompounds and their nanoparticle-based systems for effective management of lung cancer // *Anti-Cancer agents in medicinal chemistry*. 2022. Vol. 22(4). Pp. 668–686. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210708123750>.
51. Галагудза М.М., Бельский Ю.П., Бельская Н.В. Индуцибелльная NO-синтаза как фармакологическая мишень противовоспалительной терапии: надежда не потеряна? // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т. 38, №1. С. 13–20. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-13-20>.
52. Yu H., Jin H., Gong W., Wang Z., Liang H. Pharmacological actions of multi-target-directed evodiamine // *Molecules*. 2013. Vol. 18(2). Pp. 1826–1843. <https://doi.org/10.3390/molecules18021826>.
53. Sun Q., Xie L., Song J., Li X. Evodiamine: a review of its pharmacology, toxicity, pharmacokinetics and preparation research // *Journal of Ethnopharmacology*. 2020. Vol. 262. 113164. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113164>.
54. Попов А.М., Осипов А.Н., Корепанова Е.А., Кривошапко О.Н., Штода Ю.П., Климович А.А. Изучение антиоксидантной и мембранотропной активности хинозалинового алкалоида триптантрина с использованием различных модельных систем // *Биофизика*. 2015. Т. 60, №4. С. 700–707.
55. Shang X.F., Morris-Natschke S.L., Yang G.Z., Liu Y.Q., Guo X., Xu X.S., Goto M., Li J.C., Zhang J.Y., Lee K.H. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part II. // *Medicinal Research Reviews*. 2018. Vol. 38(5). Pp. 1614–1660. <https://doi.org/10.1002/med.21492>.
56. Jahng Y. Progress in the studies on triptanthrin, an alkaloid of history // *Archives of Pharmaceutical Research*. 2013. Vol. 36(5). Pp. 517–535. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0091-9>.
57. Clevenger K.D., Ye R., Bok J.W., Thomas P.M., Islam M.N., Miley G.P., Robey M.T., Chen C., Yang K.H., Swyers M., Wu E., Gao P., Wu C.C., Keller N.P., Kelleher N.L. Interrogation of benzomalvin biosynthesis using fungal artificial chromosomes with metabolomic scoring (FAC-MS): discovery of benzodiazepine synthase activity // *Biochemistry*. 2018. Vol. 57(23). Pp. 3237–3243. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00076>.
58. Chao R., Wu YuW., Lu L., Xu W.F., Wang C.Yu., Shao C.L. 1H NMR reassignment for Z/E-benzomalvines B and absolute configuration of benzomalvin C // *Chemistry of Natural Compounds*. 2021. Vol. 57. Pp. 343–345. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03347-5>.

59. Del V., Martinez A.L., Figueira M., Raja H.A., Mata R. Alkaloids from the fungus *Penicillium spathulatum* as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors // *Planta Medica*. 2016. Vol. 82(14). Pp. 1286–1294. <https://doi.org/10.1055/s-0042-111393>.
60. Süssmuth R.D., Mainz A. Nonribosomal peptides synthesis – principles and prospects. *Angew // Angewandte Chemie International Edition*. 2017. Vol. 56(14). Pp. 3770–3821. <https://doi.org/10.1002/anie.201609079>.
61. He D., Wang M., Zhao S., Shu Y., Zeng H., Xiao C., Lu C., Liu Y. Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives // *Fitoterapia*. 2017. Vol. 119. Pp. 136–149. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.05.001>.
62. Zhang D., Yang X., Kang J.S., Choi H.D., Son B.W. Circumdatin I, a new ultraviolet-A protecting benzodiazepine alkaloid from the marine isolate of the fungus *Exophiala* // *Journal of Antibiotics*. 2008. Vol. 61(1). Pp. 40–42. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.108>.
63. Орлова Т.И., Булгакова В.Г., Полин А.Н. Вторичные метаболиты морских микроорганизмов. III. Морские грибы-источник биологически активных продуктов // *Антибиотики и химиотерапия*. 2017. Т. 62, №5–6. С. 68–76.
64. Zhang C., Hu L., Liu D., Huang J., Lin W. Circumdatin D has a neuroprotective effects by attenuating LPS-induced pro-inflammatory responses and downregulating acetylcholinesterase activity in vitro and in vivo // *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 11. 760. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00760>.
65. Youssef F.S., Simal-Gandara J. Comprehensive overview of the chemistry and biological activities of selected alkaloid producing marine-derived fungi as a valuable reservoir of drug entities // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9(5). 485. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050485>.
66. Quang T.H., Anh L.N., Hanh T.T.H., Cuong N.X., Ngan N.T.T., Trung N.Q., Nam N.H. Cytotoxic and antimicrobial benzodiazepine and phenolic metabolites from *Aspergillus kostyanus* IMBC-NMTP03 // *Vietnam Journal of Chemistry*. 2021. Vol. 59(5). Pp. 660–666. <https://doi.org/10.1002/vjch.202100032>.
67. Dai J.R., Carté B.K., Sidebottom P.J., Sek Yew A.L.S., Ng S.B., Huang Y., Butler M.S. Circumdatin G, a new alkaloid from the fungus *Aspergillus ochraceus* // *Journal of Natural Products*. 2001. Vol. 64(1). Pp. 125–126. <https://doi.org/10.1021/np000381u>.
68. Hidayatullah A., Putra W.E., Sustiprijatno, Heikal M.F., Widiastuti D., Permatasari G.W., Faradilla D.M. Dual targeting of protease and helicase domain of dengue virus nonstructural 3 protein from multiple bioactive compounds as a novel anti-viral candidate: insight from computational research // *Science & Technology Asia*. 2023. Vol. 28(1). Pp. 190–205. <https://doi.org/10.14456/scitechasia.2023.16>.
69. Salem M., El-Metwally M., Saber W., Negm S., El-Kott A., Mazroua Y., Makhlof A., Moustafa M. Secondary anti-viral metabolites from fungi with special reference to coronaviruses // *Biology Science and Education*. 2022. Vol. 46(8). Pp. 1979–1988. <https://doi.org/10.32604/biocell.2022.019301>.
70. Rezende D.I.S.P., Boonpoothong P., Sousa E., Kijjoa A., Pinto M.M.M. Chemistry of fumichinazolines and structurally related alkaloids // *Natural Product Reports journal*. 2019. Vol. 36(1). Pp. 7–34. <https://doi.org/10.1039/C8NP00043C>.
71. Qian S.Y., Yang C.L., Khan A., Chen R.X., Wu M.S., Tuo L., Wang Q., Liu J.G., Cheng G.G. New pyrazinoquinazoline alkaloids isolated from a culture of *Stenotrophomonas maltophilia* QB77 // *Natural Product Research*. 2019. Vol. 33(9). Pp. 1387–1391. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1475381>.
72. Voskoboinik O.Y., Kolomoets O.S., Kovalenko S.I. et al. [1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolines 1. Methods for the preparation and spectral characteristics of substituted 3-R1-6-R3-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2017. Vol. 53, no. 8. Pp. 892–904. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2142-5>.
73. Matsuura H.N., Fett-Not that A.G. Plant alkaloids: main features, toxicity and mechanisms of action // *Plant toxins*. 2015. Vol. 2(7). Pp. 1–15. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-6728-7\\_2-1](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6728-7_2-1).
74. Gorlenko S.L., Kiselev G.Yu., Budanova E.V., Zamyatnin Jr.A.A., Ikryannikova L.N. Plant secondary metabolites in the battle of drugs and drug-resistant bacteria: new heroes or the worst clones of antibiotics? // *Antibiotics*. 2020. Vol. 9(4). 170. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040170>.
75. Kirschning A., Taft F., Knobloch T. Approaches to the total synthesis of natural derivatives of products are based on a combination of chemical synthesis and metabolic engineering // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2007. Vol. 5(20). Pp. 3245–3259.
76. Kalgutkar A.S., Sogliya D.R. Minimizing the possibility of metabolic activation in the development of drugs // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2005. Vol. 1(1). Pp. 91–142. <https://doi.org/10.1517/17425255.1.1.91>.
77. Крышень К.Л., Кательникова А.Е., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Регуляторные и методические аспекты изучения аллергизирующих свойств новых лекарственных средств на этапе доклинических исследований // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018. Т. 8, №1. С. 44–55. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-1-44-55>.
78. Liman K., Nutsa D.K., Kiritse K., Negash S., Arsen A.L., Gumen M., Sarigiannis D.A. The use of structural warnings to prevent the toxicity of pharmaceuticals // *Toxicological Reports*. 2018. Vol. 5. Pp. 943–953. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.08.017>.
79. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. Об истории возникновения и развития концепции биоизостеризма // *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия*. 2002. Т. 43, №4. С. 251–256.
80. Stepan A.F., Walker D., Bauman J., Price D.A., Bailey T.A., Kalgutkar A.S., Leo M.D. The concept of structural anxiety/inactive metabolite in use in medical chemistry to reduce the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on a critical study of trends in 200 leading drugs marketed in the United States // *Chemical Research in Toxicology*. 2011. Vol. 24(9). Pp. 1345–1410. <https://doi.org/10.1021/tx200168d>.

81. Сарымзакова Р.К., Абдурашитова Ю.А., Джаманбаев Ж.А. Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2006. Т. 47, №3. С. 242–244.
82. Xiao Z., Morris-On a Wheelbarrow S.L., Li K.H. Strategies for optimizing natural leads to antitumor drugs or drug candidates // Medical Research Reviews. 2016. Vol. 36(1). Pp. 32–91. <https://doi.org/10.1002/med.21377>.
83. Drwal M.N., Banerjee P., Dunkel M., Wettig M.R., Preissner R. ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity // Nucleic acids research. 2014. Vol. 42(W1). Pp. W53–W58. <https://doi.org/10.1093/nar/gku401>.

Поступила в редакцию 26 марта 2024 г.

После переработки 1 октября 2024 г.

Принята к публикации 10 апреля 2025 г.

Starikova A.A.\*<sup>1</sup>, Tsibizova A.A., Samotruyeva M.A. BIOLOGICAL ACTIVITY OF NATURAL QUINAZOLINE ALKALOIDS

*Astrakhan State Medical University, Bakinskaya st., 121, Astrakhan, 414000, Russia, alhimik.83@mail.ru*

To date, quinazoline alkaloids of natural origin, as well as synthetic derivatives based on them, whose structure contains an aromatic heterocyclic system including a pyrimidine cycle and a benzoin ring connected to it, are promising according to the criterion of the optimal profile of pharmacological activity. Currently, several hundred compounds of the quinazoline nature have been identified with a wide range of biological activities, including psychotropic (antidepressant, antipsychotic, sedative, hypnotic, anticonvulsant, etc.), antiplatelet, hypotensive, anti-inflammatory, antioxidant and other types of activities. It has been proven that quinazoline alkaloids have an anti-infectious effect, exhibiting antibacterial, antifungal, antiparasitic, antiviral and other effects. The alkaloids of the quinazoline and quinazolinone series were originally isolated from plant sources. Currently, sources of animal and bacterial origin are used. Interest in quinazolines and quinazolinones, as compounds with a unique chemical structure and a wide range of pharmacological action, is constantly growing. The purpose of the study is to analyze the results obtained by domestic and foreign scientists in the study of the pharmacological activity of alkaloids – derivatives of quinazoline of natural origin and compounds synthesized based on their structure, as well as to assess and predict the degree of safety of use in medical practice using data from literary sources and calculated using computer modeling methods. The paper substantiates the prospects of using alkaloids of quinazolinone derivatives not only as medicines, but also as starting compounds for the synthesis of new derivatives showing pronounced activity.

**Keywords:** quinazolines, quinazolinones, alkaloids, pharmacological activity, drug safety, unwanted side reactions.

**For citing:** Starikova A.A., Tsibizova A.A., Samotruyeva M.A. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2025, no. 2, pp. 47–73. (in Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250214908>.

#### References

1. Upasani A.S., Jagdale A.S. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 5(2), pp. 6–17. <https://doi.org/10.22377/ijms.v5i2.128>.
2. Bhat M., Balagali S.L., Mamatha S.V., Sagar B.K., Sekhar E.V. *Studies in Natural Products Chemistry*, 2021, vol. 71, pp. 185–219. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91095-8.00005-2>.
3. Long S. *Synthesis and biological evaluation of indole alkaloid derivatives based on natural products*. Porto, 2019, 393 p.
4. Wahan S.K., Sharma B., Chawla P.A. *J. Heterocycl. Chem.*, 2022, vol. 59(2), pp. 239–257. <https://doi.org/10.1002/jhet.4382>.
5. Kshirsagar U.A. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2015, vol. 13(36), pp. 9336–9352. <https://doi.org/10.1039/C5OB01379H>.
6. Mao Z.Y., Geng H., Zhang T.T., Ruan Yu.P., Ye J.L., Huang P.Q. *Organic Chemistry Frontiers*, 2016, vol. 3(1), pp. 24–37. <https://doi.org/10.1039/C5QO00298B>.
7. Faisal S., Badshah S.L., Kubra B., Emwas A.H., Jaremko M. *Natural Products and Bioprospecting*, 2023, vol. 13(1), p. 4. <https://doi.org/10.1007/s13659-022-00366-9>.
8. Xu W.F., Chao R., Hai Yu., Guo Ya.Ya., Wei M.Ya., Wang C.Yu., Shao C.L. *Journal of Natural Products*, 2021, vol. 84(4), pp. 1353–1358. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00098>.
9. Ames B.D., Liu H., Walsh C.T. *Biochemistry*, 2010, vol. 49(39), pp. 8564–8576. <https://doi.org/10.1021/bi1012029>.

\* Corresponding author.

10. Zhang H.W., Ying C., Tang Yi.F. *Chemistry & Biodiversity*, 2014, vol. 11(1), pp. 85–91. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201300220>.
11. Umer S.M., Solangi M., Khan K.M., Saleem R.S.S. *Molecules*, 2022, vol. 27(21), 7586. <https://doi.org/10.3390/molecules27217586>
12. Wang Ju., He W., Huang X., Tian X., Liao S., Yang B., Wang F., Zhou X., Liu Yu. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, vol. 64(14), pp. 2910–2916. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00527>.
13. Cheng Z., Liu D., Cheng W., Proksch P., Lin W. *RSC Advances*, 2018, vol. 8(55), pp. 31427–31439. <https://doi.org/10.1039/C8RA06854B>.
14. Youssef F.S., Alshammari E., Ashour M.L. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22(4), 1866. <https://doi.org/10.3390/ijms22041866>.
15. Limbardi S., Luo X., Lin X., Liao S., Wang J., Zhou X., Yang B., Liu Yu. *Molecules*, 2018, vol. 23(9), 2379. <https://doi.org/10.3390/molecules23092379>.
16. Shang X.F., Morris-Natschke S.L., Yang G.Z., Liu Y.Q., Guo X., Xu X.S., Goto M., Li J.C., Zhang J.Y., Lee K.H. *Medicinal Research Reviews*, 2018, vol. 38(5), pp. 1614–1660. <https://doi.org/10.1002/med.21492>.
17. Lee F., Peifer K., Janussen D., Tasdemir D. *Marine Drugs*, 2019, vol. 17(8), 439. <https://doi.org/10.3390/med17080439>.
18. Utkina N.K. *Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk*, 2004, vol. 3, pp. 66–75. (in Russ.).
19. Popov A.M. *Biofarmatsevticheskiy zhurnal*, 2012, vol. 4, no. 4, pp. 3–26. (in Russ.).
20. Rauscher A.A., Gyimesi M., Kovács M., Málnási-Csizmadia A. *Trends in Biochemical Sciences*, 2018, vol. 43(9), pp. 700–713. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.06.006>.
21. Hughes C.C., MacMillan J.B., Gaudêncio S.P., Fenical W., La Clair J.J. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, vol. 48(4), pp. 728–732. <https://doi.org/10.1002/anie.200804107>.
22. Baier A., Szyszka R. *Biomolecules*, 2020, vol. 10(11), 1546. <https://doi.org/10.3390/biom10111546>.
23. Shang X.F., Morris-Natschke S.L., Liu Y.Q., Li X.H., Zhang J.Y., Lee K.H. *Alkaloids: Chemistry and Biology*, 2022, vol. 88, pp. 1–47. <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2021.08.002>.
24. Nepali K., Sharma S., Ojha R., Dhar K.L. *Medicinal Chemistry Research*, 2013, vol. 22(1), pp. 1–15. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0002-5>.
25. Bhanukiran K., Singh R., Gajendra T.A., Ramakrishna K., Singh S.K., Krishnamurthy S., Kumar A., Hemalatha S. *Phytomed Plus*, 2023, vol. 3(2), 100439. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2023.100439>.
26. Ghanta P., Doble M., Ramaiah B. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2022, vol. 40(16), pp. 7245–7255. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1895887>.
27. Zhang S.S., Tan Q.W., Guan L.P. *Mini-Reviews in Medical Chemistry*, 2021, vol. 21(16), pp. 2261–2275. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210111145011>.
28. Sutare M.S., Kareppa B.M. *International Journal of Life Sciences*, 2020, vol. A14, pp. 55–58.
29. Jiang T., Zhang L., Ding M., Li M. *Drug design, development and therapy*, 2019, vol. 13, pp. 3773–3784. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S220396>.
30. Zhang Y., Du W., Zhu D., Li M., Qu L., Rao G., Lin Y., Tong X., Sun Y., Huang F. *The Journal of Clinical Immunology*, 2022, vol. 244, 109102. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109102>.
31. Sharmila C.M., Devi R.C., Sureka A., MuthuKumar N.J., Banumathi V. *Asian journal of pharmacy and pharmacology*, 2019, vol. 5(3), pp. 518–524. <https://doi.org/10.31024/ajpp.2019.5.3.13>.
32. Shan C., Yan J.W., Wang Y.Q., Che T., Huang Z.L., Chen A.C., Yao P.F., Tan J.H., Ding Li D., Ou T.M., Gu L.Q., Huang Z.S. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 60(4), pp. 1292–1308. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01218>.
33. Du K., Ma W., Yang C., Zhou Z., Hu S., Tian Ya., Zhang H., Ma Yu, Jiang X., Zhu H., Liu H., Chen P., Liu Yu. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2022, vol. 37(1), pp. 1212–1226. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2065672>.
34. Liang J.L., Cha H.C., Jang Y. *Molecules*, 2011, vol. 16(6), pp. 4861–4883. <https://doi.org/10.3390/molecules16064861>.
35. Dallavalle S., Merlini L., Beretta G.L., Tinelli S., Zunino F. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2004, vol. 14(23), pp. 5757–5761. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.09.039>.
36. Nacro K., Zha C.S., Guzzo P.R., Herr R.J., Peace D., Friedrich T.D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 15(12), pp. 4237–4246. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.067>.
37. Pines M., Spector I. *Molecules*, 2015, vol. 20(1), pp. 573–594. <https://doi.org/10.3390/molecules20010573>.
38. Mishra V.K., Mishra M., Mishra S., Sahu P., Kashaw S.K. *Asian journal of pharmacy and pharmacology*, 2015, vol. 1(1), pp. 10–15.
39. Cao D.H., Liao S.G., Sun P., Xiao Yi D., Xiao C.F., Hu H.B., Weckwerth W., Xu Yo K. *Phytochemistry*, 2020, vol. 177, 112449. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112449>.
40. Jiang S., Zeng Q., Gettayacamin M., Tungtaeng A., Wannaying S., Lim A., Hansukjariya P., Okunji C.O., Zhu S., Fang D. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, vol. 49(3), pp. 1169–1176. <https://doi.org/10.1128/aac.49.3.1169-1176.2005>.

41. Keller T.L., Zocco D., Sundrud M.S., Hendrick M., Edenuis M., Yum J., Kim Y.J., Lee H.K., Cortese J.F., Wirth D.F., Dignam J.D., Rao A., Yeo C.Y., Mazitschek R., Whitman M. *Nature Chemical Biology*, 2012, vol. 8(3), pp. 311–317. <https://doi.org/10.1038/nchembio.790>.
42. McLaughlin N.P., Evans P., Pines M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 22(7), pp. 1993–2004. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.040>.
43. Hou X., Zhou J., Yang R., Liu Sh., Bi M., Liu T., Fan Ch., Guan H., Teng W., Shan Z., Li Y. *Endocr Metab Immune Disord. Drug Targets*, 2017, vol. 17(2), pp. 141–148. <https://doi.org/10.2174/1871530317666170424101256>.
44. Wang J., Wang B., Lv X., Wang Y. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2020, vol. 34. <https://doi.org/10.1177/2058738420974893>.
45. Zhao Z., He X., Han W., Chen X., Liu P., Zhao X., Wang X., Zhang L., Wu S., Zheng X. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, vol. 231, pp. 337–354. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.035>.
46. Na M.W., Jeong S.Y., Ko Y.J., Kang D.M., Pang C., Ahn M.J., Kim K.H. *ACS Omega*, 2022, vol. 7(27), pp. 23736–23743. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02380>.
47. Tian K.M., Li J.J., Xu S.W. *Pharmacological Research*, 2019, vol. 141, pp. 541–550. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.019>.
48. Lee S.H., Song J.K., Jeong B.S., Jeong T.C., Chang H.W., Lee E.S., Jang Y. *Molecules*, 2008, vol. 13(2), pp. 272–300. <https://doi.org/10.3390/molecules13020272>.
49. Son J.K., Chang H.W., Jahng Y. *Molecules*, 2015, vol. 20(6), pp. 10800–10821. <https://doi.org/10.3390/molecules200610800>.
50. Fatima M., Iqubal M.K., Iqubal A., Kaur H., Gilani S.J., Rahman M.H., Ahmadi A., Rizwanullah. *Anti-Cancer agents in medicinal chemistry*, 2022, vol. 22(4), pp. 668–686. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210708123750>.
51. Galagudza M.M., Bel'skiy Yu.P., Bel'skaya N.V. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2023, vol. 38, no. 1, pp. 13–20. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-13-20>. (in Russ.).
52. Yu H., Jin H., Gong W., Wang Z., Liang H. *Molecules*, 2013, vol. 18(2), pp. 1826–1843. <https://doi.org/10.3390/molecules18021826>.
53. Sun Q., Xie L., Song J., Li X. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, vol. 262. 113164. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113164>.
54. Popov A.M., Osipov A.N., Korepanova Ye.A., Krivoshapko O.N., Shtoda Yu.P., Klimovich A.A. *Biofizika*, 2015, vol. 60, no. 4, pp. 700–707. (in Russ.).
55. Shang X.F., Morris-Natschke S.L., Yang G.Z., Liu Y.Q., Guo X., Xu X.S., Goto M., Li J.C., Zhang J.Y., Lee K.H. *Medicinal Research Reviews*, 2018, vol. 38(5), pp. 1614–1660. <https://doi.org/10.1002/med.21492>.
56. Jahng Y. *Archives of Pharmaceutical Research*, 2013, vol. 36(5), pp. 517–535. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0091-9>.
57. Clevenger K.D., Ye R., Bok J.W., Thomas P.M., Islam M.N., Miley G.P., Robey M.T., Chen C., Yang K.H., Swyers M., Wu E., Gao P., Wu C.C., Keller N.P., Kelleher N.L. *Biochemistry*, 2018, vol. 57(23), pp. 3237–3243. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00076>.
58. Chao R., Wu YuW., Lu L., Xu W.F., Wang C.Yu., Shao C.L. *Chemistry of Natural Compounds*, 2021, vol. 57, pp. 343–345. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03347-5>.
59. Del V., Martinez A.L., Figueroa M., Raja H.A., Mata R. *Planta Medica*, 2016, vol. 82(14), pp. 1286–1294. <https://doi.org/10.1055/s-0042-111393>.
60. Süssmuth R.D., Mainz A. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, vol. 56(14), pp. 3770–3821. <https://doi.org/10.1002/anie.201609079>.
61. He D., Wang M., Zhao S., Shu Y., Zeng H., Xiao C., Lu C., Liu Y. *Fitoterapia*, 2017, vol. 119, pp. 136–149. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.05.001>.
62. Zhang D., Yang X., Kang J.S., Choi H.D., Son B.W. *Journal of Antibiotics*, 2008, vol. 61(1), pp. 40–42. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.108>.
63. Orlova T.I., Bulgakova V.G., Polin A.N. *Antibiotics and chemotherapy*, 2017, vol. 62, no. 5-6, pp. 68–76. (in Russ.).
64. Zhang C., Hu L., Liu D., Huang J., Lin W. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, vol. 11, 760. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00760>.
65. Youssef F.S., Simal-Gandara J. *Biomedicines*, 2021, vol. 9(5), 485. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050485>.
66. Quang T.H., Anh L.N., Hanh T.T.H., Cuong N.X., Ngan N.T.T., Trung N.Q., Nam N.H. *Vietnam Journal of Chemistry*, 2021, vol. 59(5), pp. 660–666. <https://doi.org/10.1002/vjch.202100032>.
67. Dai J.R., Carté B.K., Sidebottom P.J., Sek Yew A.L.S., Ng S.B., Huang Y., Butler M.S. *Journal of Natural Products*, 2001, vol. 64(1), pp. 125–126. <https://doi.org/10.1021/np000381u>.
68. Hidayatullah A., Putra W.E., Sustiprijatno, Heikal M.F., Widiastuti D., Permatasari G.W., Faradilla D.M. *Science & Technology Asia*, 2023, vol. 28(1), pp. 190–205. <https://doi.org/10.14456/scitechasia.2023.16>.
69. Salem M., El-Metwally M., Saber W., Negm S., El-Kott A., Mazroua Y., Makhlof A., Moustafa M. *Biology Science and Education*, 2022, vol. 46(8), pp. 1979–1988. <https://doi.org/10.32604/biocell.2022.019301>.
70. Rezende D.I.S.P., Boonpochong P., Sousa E., Kijjoa A., Pinto M.M.M. *Natural Product Reports journal*, 2019, vol. 36(1), pp. 7–34. <https://doi.org/10.1039/C8NP00043C>.

71. Qian S.Y., Yang C.L., Khan A., Chen R.X., Wu M.S., Tuo L., Wang Q., Liu J.G., Cheng G.G. *Natural Product Research*, 2019, vol. 33(9), pp. 1387–1391. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1475381>.
72. Voskoboinik O.Y., Kolomoets O.S., Kovalenko S.I. et al. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2017, vol. 53, no. 8, pp. 892–904. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2142-5>.
73. Matsuura H.N., Fett-Not that A.G. *Plant toxins*, 2015, vol. 2(7), pp. 1–15. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-6728-7\\_2-1](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6728-7_2-1).
74. Gorlenko S.L., Kiselev G.Yu., Budanova E.V., Zamyatnin Jr.A.A, Ikryannikova L.N. *Antibiotics*, 2020, vol. 9(4), 170. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040170>.
75. Kirschning A., Taft F., Knobloch T. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2007, vol. 5(20), pp. 3245–3259.
76. Kalgutkar A.S., Sogliya D.R. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 2005, vol. 1(1), pp. 91–142. <https://doi.org/10.1517/17425255.1.1.91>.
77. Kryshen' K.L., Katel'nikova A.Ye., Muzhikyan A.A., Makarova M.N., Makarov V.G. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 44–55. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-1-44-55>. (in Russ.).
78. Liman K., Nutsa D.K., Kiritse K., Negash S., Arsen A.L., Gumen M., Sarigiannis D.A. *Toxicological Reports*, 2018, vol. 5, pp. 943–953. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.08.017>.
79. Zefirova O.N., Zefirov N.S. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Khimiya*, 2002, vol. 43, no. 4, pp. 251–256. (in Russ.).
80. Stepan A.F., Walker D., Bauman J., Price D.A., Bailey T.A., Kalgatkar A.S., Leo M.D. *Chemical Research in Toxicology*, 2011, vol. 24(9), pp. 1345–1410. <https://doi.org/10.1021/tx200168d>.
81. Sarymzakova R.K., Abdurashitova Yu.A., Dzhamanbayev Zh.A. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Khimiya*, 2006, vol. 47, no. 3, pp. 242–244. (in Russ.).
82. Xiao Z., Morris-On a Wheelbarrow S.L., Li K.H. *Medical Research Reviews*, 2016, vol. 36(1), pp. 32–91. <https://doi.org/10.1002/med.21377>.
83. Drwal M.N., Banerjee P., Dunkel M., Wettig M.R., Preissner R. *Nucleic acids research*, 2014, vol. 42(W1), pp. W53–W58. <https://doi.org/10.1093/nar/gku401>.

Received March 26, 2024

Revised October 1, 2024

Accepted April 10, 2025

### Сведения об авторах

- Старикова Алла Андреевна – старший преподаватель кафедры фундаментальной химии, alhimik.83@mail.ru
- Цибизова Александра Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, sasha3633@yandex.ru
- Самотруева Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ms1506@mail.ru

### Information about authors

- Starikova Alla Andreevna – Senior Lecturer, Department of Fundamental Chemistry, alhimik.83@mail.ru
- Tsibizova Alexandra Aleksandrovna – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, sasha3633@yandex.ru
- Samotrueva Marina Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, ms1506@mail.ru