

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.252.349.7

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-63-70

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(фармацевтические науки)

**ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
АНТИМИКРОБНОЙ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
НОВЫХ ХИНАЗОЛИНОНОВ
МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

*Алла Андреевна Старикова¹, Марина Александровна Самокруева¹,
Наталья Валерьевна Золотарева², Дарья Владимировна Мережкина³,
Александр Александрович Озеров³

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева, Астрахань, Россия

³Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, России

Аннотация. Сегодня производные хиназолинона, имеющие уникальное химическое строение и проявляющие широкий спектр фармакологической активности, используются в качестве как лекарственных средств, так и исходных веществ в синтезе производных с мультитаргетной активностью. Хианазолиноны, синтезированные учеными Волгоградского государственного медицинского университета, характеризуются ярко выраженной антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*. Компьютерное прогнозирование спектра фармакологического действия с помощью программы PASS изученных производных хианазолинона свидетельствует о высокой вероятности проявления ими гипогликемической активности. Целью исследования явилось установление взаимосвязи между механизмами антимикробной и гипогликемической активности и обоснование возможности проявления одного из видов фармакологического действия как следствия другого. Применение методов математического моделирования, позволяющих оценить вероятность образования промежуточного комплексного соединения между лекарственным веществом и предполагаемой мишенью, а также его прочность, позволит установить взаимосвязь «структура – активность» и охарактеризовать возможность единства биохимических процессов, лежащих в основе проявляемых фармакологических эффектов.

Ключевые слова: мишень-ориентированные производные, мультитаргетное лекарственное средство, хианазолиноны, α -глюкозидаза, мультитаргетный лиганд, межмолекулярный комплекс, математическое моделирование

Для цитирования: Старикова А. А., Самокруева М. А., Золотарева Н. В., Мережкина Д. В., Озеров А. А. Изучение взаимосвязи антимикробной и гипогликемической активности новых хианазолинонов методами математического моделирования // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 63–70. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-63-70.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ANTIMICROBIAL
AND HYPOGLYCAEMIC ACTIVITIES OF NEW QUINAZOLINONES
BY MATHEMATICAL MODELLING**

* © Старикова А.А., Самокруева М.А., Золотарева Н.В.,
Мережкина Д.В., Озеров А.А., 2023

Alla A. Starikova¹, Marina A. Samotrueva¹, Natalia V. Zolotareva²,
Daria V. Merezhkina³, Alexander A. Ozerov³

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State University named after V. N. Tatishchev, Astrakhan, Russia

³Volgograd State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. To date, quinazolinone derivatives, which have a unique chemical structure and exhibit a wide range of pharmacological activity, are used both as drugs and starting substances in the synthesis of derivatives with multitarget activity. Quinazolinones synthesized by the scientists of Volgograd Medical University are characterized by the pronounced antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*. Computer-assisted prediction of the pharmacological action spectrum by the PASS programme of the studied quinazolinone derivatives shows a high probability of their hypoglycaemic activity. The aim of the study was to establish the relationship between the mechanisms of antimicrobial and hypoglycemic activity and to substantiate the possibility of one type of pharmacological action as a consequence of the other. The application of mathematical modeling methods allowing to estimate the probability of formation of an intermediate complex compound between the drug substance and the intended target, as well as its strength, will allow to establish the "structure-activity" relationship and to characterize the possibility of unity of biochemical processes underlying the manifested pharmacological effects.

Keywords: target-oriented derivatives, multi-target drug, quinazolinones, α -glucosidase, multi-target ligand, intermolecular complex, mathematical modeling

For citation: Starikova A. A., Samotrueva M. A., Zolotareva N. V., Merezhkina D. B., Ozerov A. A. Study of relationship between antimicrobial and hypoglycemic activity of new quinazolinones by methods of mathematical modelling. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023. 4 (1): 63–70. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-63-70. (In Russ.).

Эпидемиологические проблемы во всем мире, резистентность патогенных микроорганизмов к применяемым противомикробным средствам, увеличение числа хронических заболеваний и коморбидной патологии делает актуальным рассмотрение процесса создания лекарства не только в направлении увеличения его эффективности, безопасности и продолжительности действия, но и для обеспечения многофункциональности в организме. До настоящего времени основным объектом поиска лекарственных веществ были рецептор-специфичные или мишень-ориентированные производные, однако на сегодняшний день повышенный интерес при осуществлении дизайна вызывают мультитаргетные лекарственные средства [1]. Концептуальной основой получения таких производных, сформированной при использовании представлений системной биологии, сетевой фармакологии и полифармакологии, служит рассмотрение заболевания как мультифакторного процесса. Наличие в структуре производного лиганда, способного образовывать химические связи с различными мишенями, обуславливая широкий спектр фармакологических эффектов, является главным признаком полифункционального средства [1].

Часто проявление лекарственным веществом побочного эффекта может быть использовано при разработке новых соединений, способных обнаруживать различные виды активности. Наглядным примером является способность антибиотиков, относящихся к группе фторхинолонов, вызывать гипогликемию, что приходится учитывать при их приеме пациентами, страдающими сахарным диабетом 2 типа [2]. Показано, что блокирование аденозин-5'-трифосфат-чувствительных калиевых каналов в мембранах β -клеток поджелудочной железы, представляющих собой специализированный тип белковых структур, которые обеспечивают диффузию ионов K^+ через клетку мембраны, и, как следствие, передачу электрических сигналов в нервной системе и регуляцию секреции инсулина, под воздействием левофлоксацина может способствовать возникновению гипогликемии [2, 3]. Установлено строение КАТФ-каналов, представляющих собой гетерооктамерный комплекс, состоящий из двух различных типов белковых субъединиц: внутренних «выпрямляющих K-каналов» (Kir6.x), собирающихся в виде тетрамера, и формирующих канальную пору, и рецептора сульфонилмочевины (SUR) [4]. Установлено, что селективность и ионная проводимость канала достигается конформационными изменениями белков в них, а взаимодействие с ингибиторами осуществляется посредством поливалентных катионов (Mg^{2+} и Ca^{2+}). Изучена активация канал Kir фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатом (PIP2) и его блокирование АТФ. Обоснована конкуренция PIP2 и АТФ за сайт связывания Kir. Известно, что при низком уровне глюкозы КАТФ-каналы открыты, и калий выходит через эти каналы, что обуславливает гиперполяризацию мембранного потенциала. Повышение концентрации АТФ по сравнению с АДФ

приводит к закрытию, деполяризации оболочки и секреции инсулина [5]. Описана роль генов KCNJ11 и ABC8, находящихся на хромосоме 11p15.1. Установлено кодирование ими и рецептором сульфонилмочевины 1 (SUR1) КАТФ-канала. Важным компонентом КАТФ-канала является рецептор сульфонилмочевины 1 (SUR1), который не участвует в ионном транспорте, но модулирует субъединицу Kir6.2. Описано наличие у SUR1 сайта связывания с АТФ-нуклеотидсвязывающего домена (NBD1) [5]. Известно, что ингибиторы активности КАТФ-каналов делятся на две группы: вещества, взаимодействующие с Kir6.2, и производные, блокирующие SUR [4]. Проявление побочного эффекта фторхинолонами связано с взаимодействием веществ с Kir6.2. Блокирование КАТФ-каналов противомалярийными средствами (хинином, мефлохином) также определяет их способность, как и у фторхинолонов, действовать полифункционально. Механизм прямого гипогликемического действия производных сульфонилмочевины (толбутамида, гликлазида, глимепирида) реализуется за счет связывания высоким сродством к SUR [4].

Представляет интерес акарбоза – псевдотетрасахарид бактериального происхождения, способный конкурентно подавлять активность α -глюкозидазы, вследствие чего снижается ферментативное превращение ди-, олиго- и полисахаридов в моносахариды, уменьшается всасывание глюкозы из кишечника и, как следствие, снижается постпрандиальная гипергликемия [6, 7]. Показана способность акарбозы связываться с каталитическим сайтом пептиддеформилазы I типа и ингибировать рост бактерий [8]. Описаны результаты молекулярного докинга воглибозы, также относящейся к классу ингибиторов α -глюкозидаз. Показано, что в стабилизации переходного комплексного состояния играют роль силы ковалентного взаимодействия и Ван-дер-Ваальса. Установлено образование водородных связей с остатками аспарагина и межмолекулярного связывания с триптофаном, изолейцином, тирозином, фенилаланином активного сайта α -глюкозидазы [9].

Анализ литературных данных свидетельствует о работе ученых в направлении поиска веществ, отличающихся способностью оказывать несколько фармакологических эффектов. Одним из перспективных вариантов реализации такой задачи является использование хиназолинона в качестве мультитаргетного лиганда. Известно, что соединения, молекула которых содержит хиназолиноновое ядро, отличающееся уникальной гетероциклической структурой, проявляют широкий спектр фармакологической активности (антимикробной, гипогликемической, противоопухолевой, противовирусной и др.), что дает основание рассматривать данный химический фрагмент в качестве мультитаргетного фармакофора. Показана возможность модификации молекулы глибенкламида введением в нее хиназолинонового кольца, позволившей получить производные – 2-Фенил-3-(п-сульфонил)фенил)-4(3H)-хиназолинон, 2-Фенил-3-[4-[[фениламино)карбонил]аминсульфонил]фенилэтил]-4(3H)-хиназолинон), гипогликемическая активность которых превосходит фармакологический эффект производного сульфонилмочевины [10]. Доказана ингибирующая активность C-7 замещенных-2-морфолино-N-(пиридин-2-илметил)хиназолин-4-аминов в отношении α -глюкозидазы [7].

Доказательство антимикробной активности в ходе первичного микробиологического скрининга новыми производными хиназолинона (рис. 1), синтезированными учеными Волгоградского государственного медицинского университета, позволило выделить соединения-лидеры, проявляющие противомикробный эффект в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* [10].

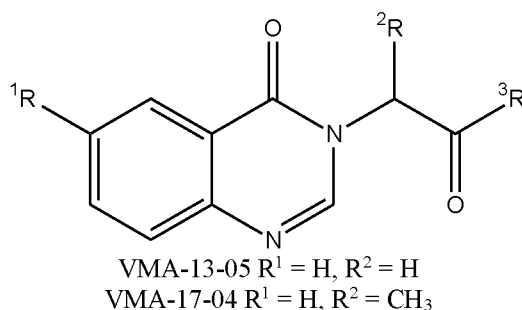


Рис. 1. Общая формула производных хиназолин-4(3H)-она
Fig. 1. General formula of quinazoline-4(3H)-one derivatives

Использование программы PASS с целью компьютерного прогнозирования фармакологической активности показало высокую вероятность проявления данными производными гипогликемического эффекта.

Цель: осуществить математическое моделирование взаимодействий установленных соединений-лидеров хиназолинового ряда с α -глюкозидазой с дальнейшим прогнозированием полифункциональности соединений.

Материалы и методы исследования. Моделирование межмолекулярных комплексов в системе взаимодействия новых производных хиназолин-4(3H)-она – VMA-17-04 и VMA-13-05 (рис. 1) с α -глюкозидазой проведено с использованием квантово-химического полуэмпирического PM7-метода, реализованного в программе MOPAC 2016 [11]. Дальнейшие расчеты энергетических, структурных и зарядовых параметров были выполнены методом RHF с использованием базисного набора 6-31G(d, p) в программе Gamess («Iowa State University Quantum Chemistry Group», США) [12].

Изучение энергетики и механизма процесса взаимодействия новых синтезированных производных 4(3H)-хиназолина с аминокислотными центрами ферментной системы было проведено с использованием модели белковой системы α -глюкозидазы из базы данных RCSB PDB [13], содержащей в составе активного центра цистеин и серин. Модель активного центра, которую использовали в моделировании межмолекулярных взаимодействий на уровне квантово-механических расчетов, представлена на рисунке 2.

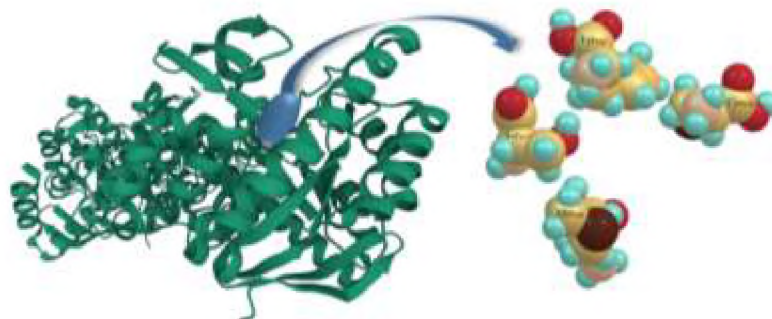


Рис. 2. Модель активного центра системы 1k4h
Fig. 2. Active centre model of the 1k4h system

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные исследования позволили установить существование молекулы 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолина (VMA 13-05) в двух пространственных конформациях, которые активно могут быть включены в процесс взаимодействия с ферментными системами [14]. Изучено взаимодействие наиболее стабильной формы (*конформация I: угол поворота 80° по связи $N^1C^2C^3C^4$*), соответствующей минимуму на поверхности потенциальной энергии (рис. 3) и молекулы 3-(1-фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3H)-он (VMA 17-04) (рис. 4).



Рис. 3. 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолин
Fig. 3. 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолин

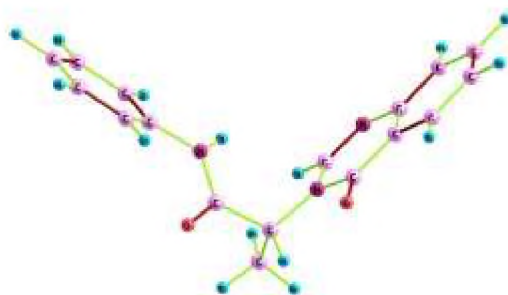


Рис. 4. 3-(1-фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3H)-он
 Fig. 4. 3-(1-phenylamino-1-oxo-2-propyl)-quinazolin-4(3H)-one

Анализ электронной заселенности молекулярных орбиталей, граничных орбиталей позволил установить активные центры в исходных молекулах и образующихся межмолекулярных комплексах. В таблице 1 приведены результаты энергии граничных орбиталей ($E_{\text{ВЗМО}}/E_{\text{НСМО}}$, эВ), где ВЗМО – соответствует высшей занятой молекулярной орбитали, НСМО – нижней свободной молекулярной орбитали, величины энергетической щели (E_g , эВ) и объем доступной контактной поверхности (V_{COSMO} , Å³).

Таблица 1. Энергетические и структурные характеристики исходных соединений
 Table 1. Energy and structural characteristics of the starting compounds

Соединение	$E_{\text{ВЗМО}}$, эВ	$E_{\text{НСМО}}$, эВ	ΔE , эВ	V_{COSMO} , Å ³
Модель активного центра	-8,397	3,943	12,340	670,73
3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолин	-8,490	1,516	10,006	364,27
3-(1-фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3H)-он	-8,631	2,335	10,966	342,30

Визуализация граничных молекулярных орбиталей исследуемых объектов представлена на рис. 5. Для модели активного центра в дополнение к граничным орбиталям приведены следующие две занятые молекулярные орбитали и две свободные молекулярные орбитали.

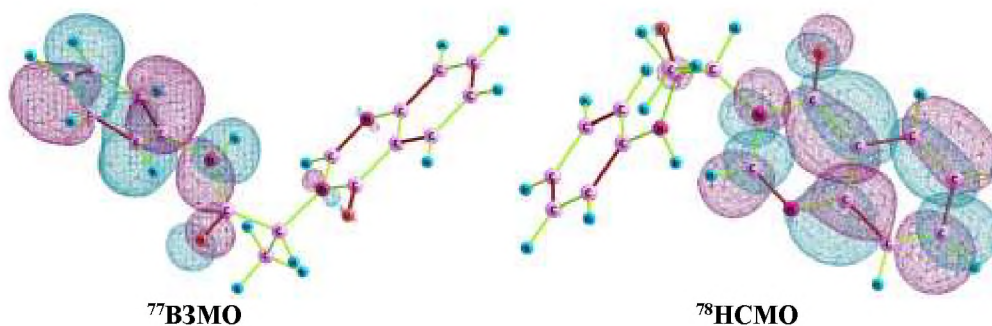


Рис. 5. Визуализация граничных молекулярных орбиталей
 Fig. 5. Visualisation of boundary molecular orbitals

Анализ результатов исследования показывает, что в модели активного центра вклады в формирование молекулярных орбиталей у аминокислот различны. Донором электронной плотности является ¹⁴⁸ВЗМО₁ в молекуле тирозина, что соответствует вкладу ароматического кольца и неподеленной электронной пары кислорода. В таком случае стабилизация хиназолинов напротив тирозина будет осуществляться преимущественно за счет стэкинг-взаимодействия. Молекулярная орбиталь ¹⁴⁷ВЗМО₃ метионина и следующая ¹⁴⁵ВЗМО₅-орбиталь цистеина также оказываются активными за счет участия неподеленной пары электронов серы. Неподеленные электронные пары атома серы участвуют во взаимодействии с функциональными группами хиназолинонов, что подтверждается распределением частичных зарядов на этих атомах, а также наличием минимального расстояния между взаимодействующими атомами (1,9...2,3 Å).

В формировании молекулярных орбиталей ¹⁴⁹НСМО₂, ¹⁵⁰НСМО₄ и ¹⁵¹НСМО₆ принимают участие -СН группы цистеина, тирозина и серина. Напрямую взаимодействия с хиназолинами, через данные функциональные группы, оказываются энергетически затратными (более 12,8 эВ) и стерически маловероятными.

Таким образом, из представленных производных хиназолинона энергетически наиболее выгодные межмолекулярные комплексы образуются с молекулой 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолин. Акцептором электронной плотности является $^{83}\text{НСМО}$, что способствует увеличению положительного заряда на атомах углерода в орто- и параположениях нафтил-радикала. В молекуле 3-(1-фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3H)-он именно $^{78}\text{НСМО}$ является акцептором электронной плотности, что преимущественно определено вкладом хиназолин-радикала. Вероятно, VMA-13-05 может быть рассмотрено в качестве соединения, способного оказывать мультитаргетный эффект.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Васильев П. М., Косолапов В. А., Спасов А. А., Яналиева Л. Р. Полифункциональные мультитаргетные лекарственные средства как основа фармакологии 21 века // Вестник ВолГУ. Серия 11, Естественные науки. 2018. Т. 8, № 1. С. 36–39. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.6.
2. Aspinall S. L., Good C. B., Jiang R., McCarren M., Dong D., Cunningham F. E. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones : A Class Effect? // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. Vol. 49. P. 402–408. doi: 10.1086/600294.
3. Owens Jr. R. C., Ambrose P. G. Antimicrobial Safety : Focus on Fluoroquinolones // *Clinical Infectious Diseases*. 2005. Vol. 41. P. 144–157.
4. Proks P., Reimann F., Green N., Gribble F., Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion // *Diabetes*. 2002. Vol. 51, no. 3. P. S368–S376. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.S368.
5. Bennett K., James C., Hussain K. Pancreatic β -cell KATP channels : Hypoglycaemia and hyperglycaemia // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2010. no. 11. P. 157–163. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2.
6. Соколова Л. К. Ингибиторы альфа-глюкозидазы в клинической практике. Вопросы и ответы // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 1. С. 71–75. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127096.
7. Ankireddy A. R., Gundla R., Balaraju T., Banothu V., Gundla K. P., Addepally U., Chimakurthy J. Quinazolin derivatives as emerging alpha-glucosidase inhibitors // *Eur. J. Chem*. 2018. Vol. 9, no. 4. P. 322–330. doi: 10.5155/eurjchem.9.4.322-330.1748.
8. Moorthy N. S. H. N., Ramos M. J., Fernandes P. A. Studies on α -Glucosidase Inhibitors Development : Magic Molecules for the Treatment of Carbohydrate Mediated Diseases // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 12, no. 8. P. 713–720. doi: 10.2174/138955712801264837.
9. Kulkarni S., Gupta P. P., Pallavi A. Investigation of Enzymes Binding to «Voglibose – an Antidiabetic Drug» and the Choice of Enzyme to be Used for Biosensing // *British Journal of Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 14, no. 3. P. 1–10. doi: 10.9734/BJPR/2016/30369.
10. El-Zahabi M. A., Bamanie F. H., Ghareeb S., Alshaeri H. K., Alasmari M. M., Moustafa M., Al-Marzooki Z., Zayed M. F. Design, Synthesis, Molecular Modeling and Anti-Hyperglycemic Evaluation of Quinazolin-Sulfonylurea Hybrids as Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR) and Sulfonylurea Receptor (SUR) Agonists // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. Vol. 23. P. 9605. doi: 10.3390/ijms23179605.
11. Stewart J. J. P. *Stewart Computational Chemistry*, Colorado Springs, CO: USA, 1993. URL: <http://OpenMOPAC.net> (2016).
12. Gordon M. S., Schmidt M. W. Advances in Electronic Structure Theory : games a Decade Later // *Theory and Applications of Computational Chemistry*. 2005. P. 1167–1189. doi: 10.1016/B978-044451719-7/50084-6.
13. Berkel W. J. V., Eppink M. H., Schreuder H. A. Crystal structure of p-hydroxybenzoate hydroxylase reconstituted with the modified fad present in alcohol oxidase from methylotrophic yeasts : evidence for an arabinoflavin // *Protein Sci*. 1994. Vol. 3, no. 12. P. 2245–2253. doi: 10.1002/pro.5560031210.
14. Старикова А. А., Сомотруева М. А., Озеров А. А., Золотарева Н. В., Мережкина Д. В. Изучение пространственного строения нового производного хиназолинона с целью прогнозирования его воздействия на миколовые кислоты М. Tuberculosis // *Кромеровские чтения : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Пермь, 21 апреля 2022 г.)*. Пермь : ПГФА, 2022. С. 166–168.

References

1. Vasil'ev P. M., Kosolapov V. A., Spasov A. A., Yanaliev L. R. Multifunctional multitarget drugs as the basis for 21st century pharmacology. Vestnik VolGU. Seriya 11, Estestvennye nauki = Vestnik VolGU. Series 11, Natural Sciences. 2018; 8 (1): 36–39. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.6. (In Russ.).
2. Aspinnall S. L., Good C. B., Jiang R., McCarren M., Dong D., Cunningham F. E. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect? Clinical Infectious Diseases. 2009; 49: 402–408. doi: 10.1086/600294.
3. Owens Jr. R. C., Ambrose P. G. Antimicrobial Safety: Focus on Fluoroquinolones. Clinical Infectious Diseases. 2005; 41: 144–157.
4. Proks P., Reimann F., Green N., Gribble F., Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion. Diabetes. 2002; 51 (3): S368–S376. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.S368.
5. Bennett K., James C., Hussain K. Pancreatic β -cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2010; (11): 157–163. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2.
6. Sokolova L. K. Alpha-glucosidase inhibitors in clinical practice. Questions and answers. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018; 14 (1): 71–75. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127096. (In Russ.).
7. Ankireddy A. R., Gundla R., Balaraju T., Banothu V., Gundla K. P., Addepally U., Chimakurthy J. Quinazolin derivatives as emerging alpha-glucosidase inhibitors. Eur. J. Chem. 2018; 9 (4): 322–330. doi: 10.5155/eurjchem.9.4.322-330.1748.
8. Moorthy N. S. H. N., Ramos M. J., Fernandes P. A. Studies on α -Glucosidase Inhibitors Development: Magic Molecules for the Treatment of Carbohydrate Mediated Diseases. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2012; 12 (8): 713–720. doi: 10.2174/138955712801264837.
9. Kulkarni S., Gupta P. P., Pallavi A. Investigation of Enzymes Binding to «Voglibose - an Antidiabetic Drug» and the Choice of Enzyme to be Used for Biosensing. British Journal of Pharmaceutical Research. 2016; 14 (3): 1–10. doi: 10.9734/BJPR/2016/30369.
10. El-Zahabi M. A., Bamanie F. H., Ghareeb S., Alshaeri H. K., Alasmari M. M., Moustafa M., Al-Marzooki Z., Zayed M. F. Design, Synthesis, Molecular Modeling and Anti-Hyperglycemic Evaluation of Quinazolin-Sulfonylurea Hybrids as Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR) and Sulfonylurea Receptor (SUR) Agonists. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23: 9605. doi: 10.3390/ijms23179605.
11. Stewart J. J. P. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO: USA, 1993. URL: <http://OpenMOPAC.net> (2016).
12. Gordon M. S., Schmidt M. W. Advances in Electronic Structure Theory: games a Decade Later. Theory and Applications of Computational Chemistry. 2005; 1167–1189. doi: 10.1016/B978-044451719-7/50084-6.
13. Berkel W. J. V., Eppink M. H., Schreuder H. A. Crystal structure of p-hydroxybenzoate hydroxylase reconstituted with the modified fad present in alcohol oxidase from methylotrophic yeasts: evidence for an arabinoflavin. Protein Sci. 1994; 3 (12): 2245–2253. doi: 10.1002/pro.5560031210.
14. Starikova A. A., Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Zolotareva N. V., Merezhkina D. V. Study of spatial structure of a new quinazolinone derivative for prediction of its effect on mycolic acids of M. Tuberculosis. Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «Kromerov readings». 21 April 2022. Perm : PGFA; 2022: 166–168. (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Старикова, старший преподаватель кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: alhimik.83@mail.ru.

М.А. Самотруева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ms1506@mail.ru.

Н.В. Золотарева, кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры аналитической и физической химии, Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева, Астрахань, Россия, e-mail: zoloto.chem@mail.ru.

Д.В. Мережкина, аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: merzhkinad@mail.ru.

А.А. Озеров, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: prof_ozarov@yahoo.com.

Information about the authors

A.A. Starikova, Senior teacher of the department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: alhimik.83@mail.ru.

M.A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ms1506@mail.ru.

N.V. Zolotareva, Cand. Sci. (Techn.), Associate Professor, Associate Professor of the department, Astrakhan State University named after V. N. Tatishchev, Astrakhan, Russia, e-mail: zoloto.chem@mail.ru.

D.V. Merezhkina, postgraduate student of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: merezhkinad@mail.ru.

A.A. Ozerov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: prof_ozeroov@yahoo.com.*

* Статья поступила в редакцию 07.02.2023; одобрена после рецензирования 16.03.2023; принята к публикации 23.03.2023.

The article was submitted 07.02.2023; approved after reviewing 16.03.2023; accepted for publication 23.03.2023.