

УДК 547.639.5+547-305.1+544.135+547.891.1

АММОНИЕВЫЕ АМФИФИЛЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ: ДИЗАЙН, СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИМЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ. ОБЗОР[§]

© 2023 г. Т. Н. Паширова¹, З. М. Шайхутдинова¹,
член-корреспондент РАН В. Ф. Миронов¹, А. В. Богданов^{1,*}

Поступило 01.08.2022 г.
После доработки 14.12.2022 г.
Принято к публикации 19.12.2022 г.

В данном обзоре проанализированы и систематизированы данные за последние три года по применению ЧАС на основе природных структур с целью поиска новых антибактериальных и противораковых средств. В рамках анализа рассмотрены публикации по свойствам ЧАС на основе гетероциклических и пиридиновых алкалоидов, алкилированных фенолов, терпеноидов и стероидов. Предприняты попытки выявить взаимосвязь строения аммониевых солей с их супрамолекулярной самоорганизацией, биологической активностью и цитотоксичностью. С точки зрения легкости химической модификации, доступности, биорелевантности и эффективности в отношении штаммов бактериальных патогенов и противоопухолевой активности выявлены перспективы использования природных платформ для проведения расширенных испытаний.

Ключевые слова: аммониевые соли, амфифилы, противомикробная активность, “структура–активность”, алкалоиды, терпеноиды, стероиды, природные соединения

DOI: 10.31857/S2686953522600544, **EDN:** OVIBOP

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЧАС	– четвертичные аммониевые соединения
ККМ	– критическая концентрация мицеллообразования
ПАВ	– поверхностно-активное вещество
<i>S. aureus</i>	– <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>B. cereus</i>	– <i>Bacillus cereus</i>
<i>E. faecalis</i>	– <i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. coli</i>	– <i>Escherichia coli</i>
<i>Ps. aeruginosa</i>	– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Tr. gypseum</i>	– <i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>gypseum</i>
<i>C. alb.</i>	– <i>Candida albicans</i>

<i>C. sakazakii</i>	– <i>Cronobacter sakazakii</i>
<i>MRSA</i>	– methicillin-resistant strains of <i>S. aureus</i>
ДАБКО	– 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
МБК	– минимальная бактерицидная концентрация
ЦТАБ	– бромид цетилтриметиламмония

ВВЕДЕНИЕ

Широкое использование амфифильных ЧАС как в промышленности, так и в медицине обусловлено двойственностью их свойств вследствие наличия в структуре положительно заряженной головной группы и длинной алкильной цепи [1, 2]. Возможность электростатического взаимодействия ЧАС с отрицательно заряженными поверхностями обеспечивает широкий спектр их применения [3, 4], начиная от антикоррозионных, антистатических средств, кондиционеров и заканчивая активными ингредиентами дезинфицирующих и биоцидных составов [5–7] и генными трансфекторами [8]. Особое внимание уделяется сохранению баланса между высокой активностью ЧАС и их биосовместимостью, а также токсикологиче-

[§] Работа представлена в тематический выпуск “Медицинская химия”.

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

*E-mail: abogdanov@inbox.ru

скому аспекту – влиянию на живые организмы и окружающую среду [9]. В связи с этим с каждым годом все больше исследований направлено как на изучение взаимосвязи между структурой, активностью, селективностью и их токсичностью [10, 11] в отношении клеток бактерий и млекопитающих, так и на синтез антимикробных агентов нового поколения ЧАС [12, 13].

Основной стратегией решения данной проблемы является дизайн ЧАС с оптимальным гидрофильно-липофильным балансом [14]. Одним из первых подходов в рамках данной стратегии является создание димерных (геминальных) ПАВ, или ПАВ-близнецов, содержащих две головные группы и два алкильных фрагмента. Как правило, последние проявляют биологическую активность при низких концентрациях, а значит, при более низких и менее токсичных дозах [15–17]. Второй реализуемый подход – это включение в структуру ЧАС биоразлагаемых и/или расщепляемых фрагментов, таких как амидные, сложноэфирные и/или тиоэфирные, аминокислотные, пептидные, пуриновые, пиримидиновые, углеводные, карбонатные [18–24]. Такие ЧАС называют биodeградируемыми или “зелеными” [25]. Еще одним из известных способов снижения токсичности ЧАС является получение алкиламмонийных солей, содержащих фрагменты природных анионов, таких как гликолят, *D*-глюконат, α -кетоглутарат, *L*-пироглутамат и холат [26–28]. В литературе имеются данные по широкому кругу природных полимеров, содержащих аммониевый центр, а также их модификации для придания материалу антибактериальной активности для различных биомедицинских приложений (материалы для заживления ран, тканевой инженерии, имплантов, стоматологии и т.д.) [29–33]. Однако такие структуры ввиду их широкого разнообразия требуют отдельного анализа и не являются предметом для рассмотрения в рамках настоящего обзора.

Одним из современных подходов в дизайне биосовместимых, менее токсичных ЧАС является модификация веществ природного происхождения. ЧАС на основе различных классов природных соединений, таких как алкалоиды, терпеноиды, ацетилены, кумарины и т.д. [34–36] классифицируются как многофункциональные соединения, проявляющие широкий спектр антимикробной активности [37], в том числе анти-био пленочные свойства, а также как экологически безопасные ПАВ [38]. Прогресс в синтезе ЧАС, содержащих кватернизованный атом азота в структурах изохинолина, циннолина, хинолизина, изохинолона, 12-азапирена, протоберберина, индолизина и изоиндола представлен в обзоре [39].

Известно, что липофильность является критическим [13, 40], но не исключительным, факто-

ром [41] для эффективности амфифильных ЧАС, который влияет на антимикробную активность. Как правило, ЧАС показывают нелинейную зависимость биологической активности от длины алкильной цепи нормального строения, с максимумом биологической активности при длине цепи 12–14 атомов углерода [42]. Совсем недавно в работе [43] был концептуализирован и протестирован на модельных мультициклических катионных системах индекс амфифильности (Facial Amphiphilicity Index, FAI), перспективный в качестве нового критерия для количественной характеристики влияния строения и структурных особенностей молекул на их антимикробную эффективность и цитотоксичность.

Один из описанных механизмов разрушения микробных клеток связан с образованием сложных архитектур в растворах амфифильных ЧАС при их низких концентрациях. Положительный заряд и локальная концентрация супрамолекулярных ансамблей ЧАС вблизи бактериальной мембраны увеличиваются более эффективно, по сравнению с одиночными молекулами ЧАС, за счет их комплексного связывания [7]. Вероятно, “супрамолекулярный механизм” становится схожим с действием биосурфактантов [44, 45].

Целью настоящего обзора является расширение знаний об амфифильных ЧАС как новых антибиотических каркасах [46] на платформе природных соединений, анализ взаимосвязи структура–активность–свойства–токсичность и возможные области применения в медицине в будущем. Обзор включает текущие исследования с охватом имеющихся данных за последние 3 года.

1. ЧАС НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ

Алкалоиды представляют собой азотсодержащие биологически активные гетероциклические соединения природного происхождения. На сегодняшний день из различных биоисточников выделено большое количество азагетероциклов, обладающих противовирусной, антибактериальной, противовоспалительной, противомалярийной, антиоксидантной, противоопухолевой, а также гербицидной и антикоррозионной активностью [47]. Как правило, растительные экстракты состоят из смесей органических соединений, в состав которых входят и алкалоиды. В этом плане природный пиперин ((2*E*,4*E*)-5-(2*H*-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(пиперидин-1-ил)пента-2,4-диен-1-он), содержащийся в черном перце, является исключением ввиду легкости его выделения с высокими выходами и простоты очистки [48]. Тантави (Tantawy) и соавт. синтезировали ЧАС **1a–c** на основе ациклического аналога пиперина (рис. 1) [49]. Для солей **1a–c** характерны более низкие значения ККМ по сравнению с классиче-

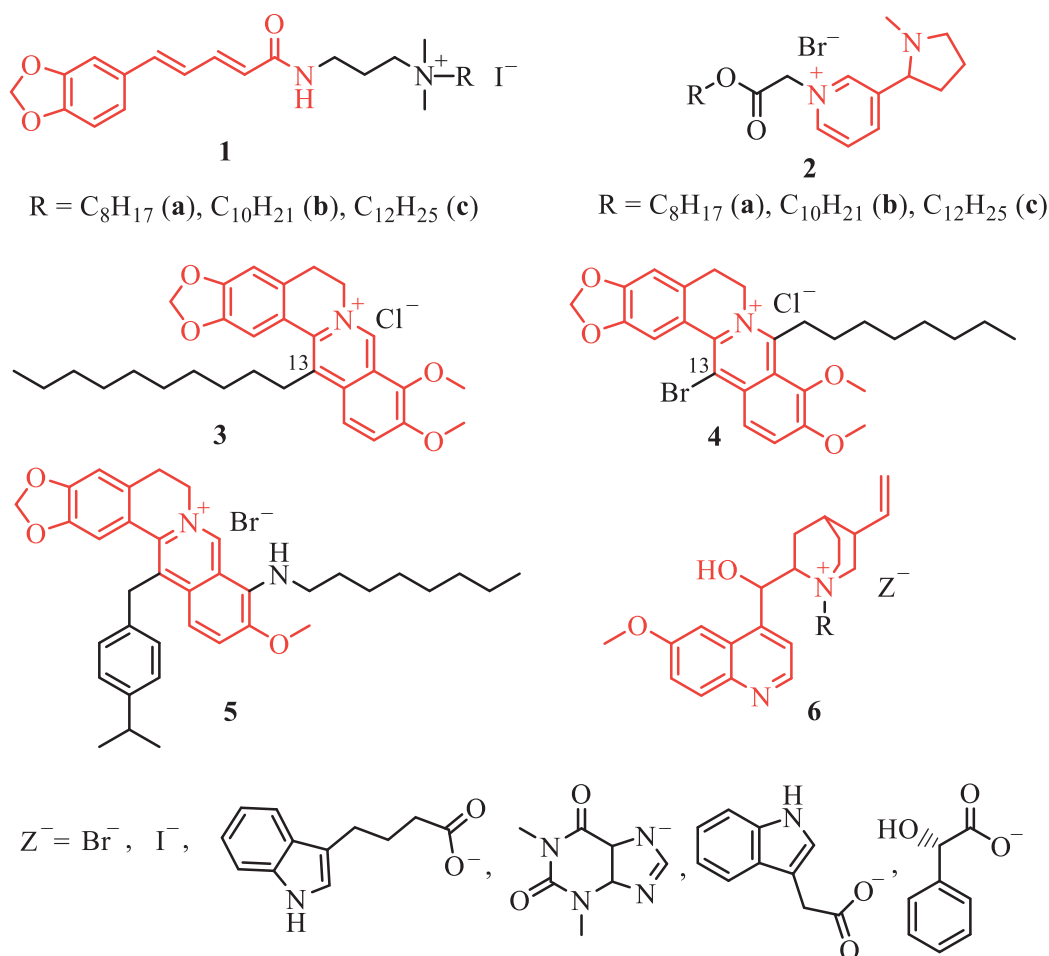


Рис. 1. Структура ЧАС 1–6 на основе природных алкалоидов (здесь и далее базовый фрагмент выделен красным цветом).

скими катионными ПАВ. Установлено, что данные ЧАС обеспечивали превосходную антикоррозионную активность и адсорбционную способность при более низких концентрациях, чем классические ПАВ.

Никотин является природным инсектицидом и основной алкалоидной частью растений семейства пасленовых, преимущественно содержащимся в листьях и стеблях табака. В структуре никотина содержится два основных атома азота. Реакция алкилирования с образованием ЧАС на основе никотина, в зависимости от условий, может протекать как по пиридиновому, так и по третичному пирролидиновому атому азота [50–52]. Синтез и исследование свойств ЧАС 2a–c (рис. 1) на основе никотина представлены в работе [53].

Присутствие 1-метилпирролидинового цикла в области катионной головной группы ЧАС 2a–c, наряду с присутствием склонного к образованию водородных связей эфирного фрагмента, значительно влияет на процесс мицеллообразования. Так, пиридиниевые соли 2a–c показали в 2–3 ра-

за более низкие значения ККМ по сравнению с аналогами на основе имидазолия, пиридиния, морфолина и традиционных катионных ПАВ (бромиды алкиламмония), не содержащими третичный пирролидиновый фрагмент. Кроме того, данный тип соединений не обладает цитотоксичностью по отношению к клеточной линии С6-Glioma.

Берберин – бензилизохинолиновый алкалоид, является основным компонентом многих лекарственных растений, обладающий широким спектром биологической активности (гербицидной, инсектицидной, фунгицидной и др.). Берберин считается нетоксичным алкалоидом в дозах, используемых в клинических испытаниях [54], и в виде сульфата в дозах 14500 мг л^{-1} и 7000 мг л^{-1} не вызывал смертность у крыс и мышей соответственно [55]. В недавнем обзоре были описаны различные синтетические пути модификации для улучшения биологической активности берберина [56]. Акцентируя внимание на амфифильных ЧАС на основе берберина, следует отметить всего

две работы. Так, соединение **3** (рис. 1), содержащее *n*-децильный заместитель в положении С13 (рис. 1), проявляло активность в отношении клеточной линии HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) со значением $IC_{50} = 0.08$ мкг мл⁻¹ [57]. Кроме того, было установлено, что с увеличением длины алкильной цепи в ряду С₈-алкилированных производных берберина происходит усиление их цитотоксической активности. Так, производное **4** (на основе 8-октил-13-бромберберина) (рис. 1) проявило активность в отношении клеток HepG2 при концентрации $IC_{50} = 3.33$ мкг мл⁻¹ [57]. Было установлено [58], что введение сразу двух липофильных групп в положения С13 и С9 повышало активность в отношении клеточных линий предстательной железы человека (PC3 и DU145), рака молочной железы (MDA-MB-231) и клеточных линий рака толстой кишки человека (HT29 и HCT116), по сравнению с берберином. Замена метоксильной группы на N-октиламинную (рис. 1, соединение **5**) привела к улучшению баланса активность–токсичность. В ряду его модифицированных аналогов соединение **5** проявило самую высокую цитотоксичность в отношении клеток PC3 ($IC_{50} = 0.19$ мкМ) и обладало высоким индексом селективности (>20).

Высокоактивный 4-триазолилфенилизоксазолин был использован в качестве исходного каркаса для разработки и синтеза ряда ЧАС, которые проявляли улучшенные (в 2–10 раз) инсектицидные свойства (93% при 0.05 мкг л⁻¹ и 80% при 0.01 мкг л⁻¹) [59].

Хинин – природный противомалярийный алкалоид – легкодоступное и относительно недорогое соединение, разрешенное в качестве лекарственного вещества и ароматизатора. Высокий дериватизационный потенциал и широкий спектр уникальных свойств делают хинин перспективной платформой для синтеза новых биологически активных соединений. Известна противовирусная активность хинина. Так, описана его эффективность против различных штаммов вируса гриппа [60] и вирусов герпеса HSV [61], денге DENV [62]. Оптохин (гидрохлорид этилгидрокупреина) обладает высокоселективной антибактериальной активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae* [63]. В работах [64–66] были получены ЧАС на основе хинина **6** (рис. 1). Для регулирования биологической активности ЧАС на основе хинина проводилось варьирование длины алкильной цепи [65]. С целью снижения токсичности в качестве источников противоионов были использованы анионы кислот природного происхождения: теофиллина, миндальной, (индол-3-ил)масляной [66] или (индол-3-ил)уксусной [67].

1.1. ЧАС на основе хинуклидина

Хинуклидин – бициклическая часть алкалоида хинина. Наиболее изученной является биологическая активность производного хинуклидина – энцениклина (*N*-[(3*R*)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-7-хлор-1-бензотиофен-2-карбоксамид) в отношении α_7 -никотин-ацетилхолинового рецептора, о чем свидетельствуют текущие клинические испытания [68–70]. Производные хинуклидина обладают антихолинергической, противопаразитарной и противоопухолевой активностью [71]. Важно, что производные хинуклидина обладают низкой токсичностью по отношению к нормальным клеточным линиям человека [72].

Были синтезированы ЧАС на основе хинуклидина **7**, структура которых содержит гидроксихинуклидиниевый фрагмент в качестве гидрофильной головной группы и гидрофобный линейный сложный эфир жирного спирта (рис 2). Головная группа данных амфифилов существенно отличается от ароматических и алициклических головных групп (пиридиния, имидазолия, пирролидиния и пиперидиния). Структурный дизайн объемной головной группы хинуклидина создает молекулярные полости между углеродными плечами (фрагментами), а наличие гидроксильной группы усиливает гидрофильную природу головной группы, обеспечивая более компактную упаковку на границе раздела фаз, лучшие поверхностно-активные свойства и более низкие ККМ, по сравнению с триметиламмониевыми ПАВ [73].

В качестве ЧАС были синтезированы бромиды 3-гидроксихинуклидиния **8** с различной длиной алкильной цепи (*n* = 12, 14, 16) (рис. 2) [74]. Установлено, что значительное влияние на их физико-химические свойства оказывал оксимный фрагмент. Модификация головных групп заместителем N–ОН обеспечивала более плотное расположение молекул на границе раздела мицелла/раствор благодаря образованию водородных связей, и, следовательно, более сильную способность к агрегации. Полученные соединения обладают широким спектром антимикробной активности, в том числе в отношении клинически значимых, устойчивых к антибиотикам, грамотрицательных штаммов, по сравнению с противомикробными агентами тетрациклином и гентамицином (табл. 1).

В работе [75] был описан синтез ряда N-бензилированных ЧАС **9** (рис. 2) на основе 3-хлорхинуклидинов, обладающих антиоксидантными свойствами и высокой противомикробной активностью в отношении широкого спектра клинически важных грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. sakazakii* и др.), включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МИК от 0.39 до 3.12 мкг мл⁻¹). Значения МИК были в 164 раза ниже, чем МИК стандартного ан-

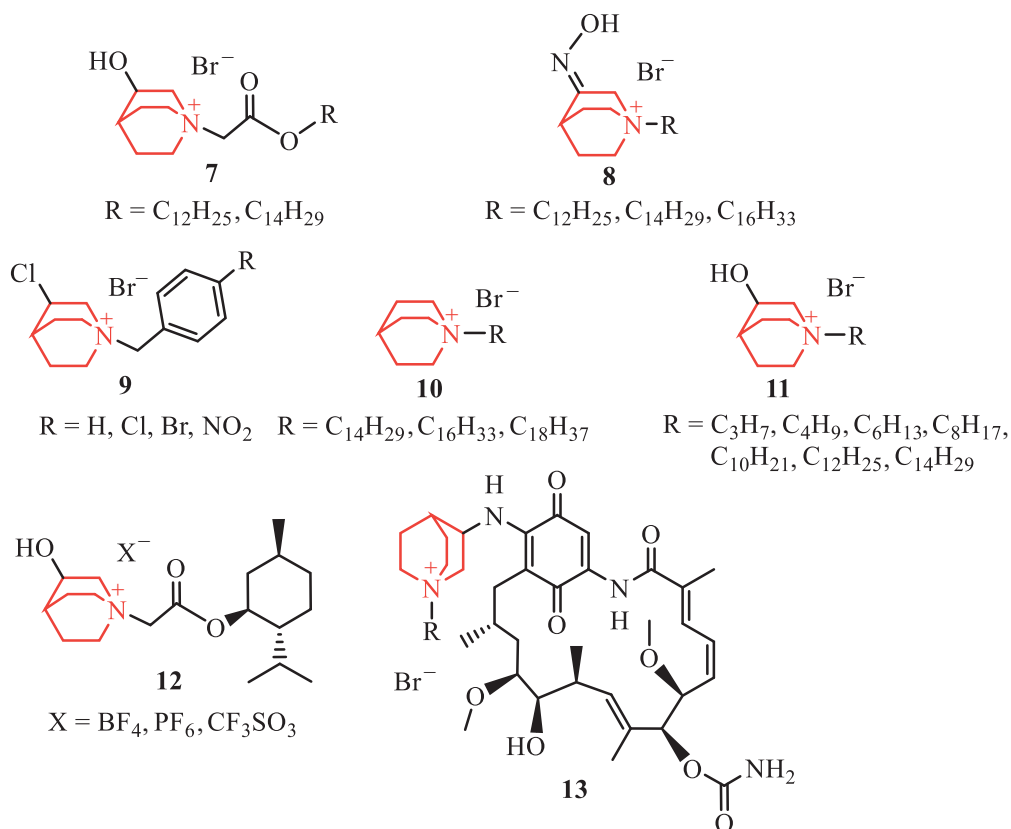


Рис. 2. Структуры ЧАС 7–13 на основе хинуклидина.

тибиотика гентамицина, протестированного в этом исследовании.

Были проведены синтез и исследование свойств серии хинуклидиновых ЧАС **10** (рис. 2) [76]. Установлено, что значения ККМ гексадецильного производного **10** сопоставимы с бромидом цетилтриметиламмония (ЦТАБ). ЧАС **10** обладали более рыхлой упаковкой головной группы на границе вода–воздух и более низкими числами агрегации мицелл. Бактерицидная и фунгицидная активность октадецильного производного **10** была близка к уровню препаратов норфлоксацин и кетоконазол. Наибольшую бактерицидную активность проявлял ЧАС с гексадецильной алкильной цепью, антибактериальная активность которого в отношении *S. aureus* превышала в 6 раз, а в отношении *B. cereus* – в 14 раз значение минимальной бактерицидной концентрации (МБК) норфлоксацина. Данное соединение показало себя безопасным в отношении клеточных линий кожи человека HaCaT и HEKa.

Получив более широкий ряд и осуществив биотестирование серии ЧАС на основе хинуклидина **11** (рис. 2) [77], установлено, что для обеспечения антимикробного эффекта структура должна иметь длину алкильной цепи не менее 10 атомов углерода. Тетрадецильное производное **11**

показало наилучшую антибактериальную активность в отношении широкого ряда грамположительных и грамотрицательных бактериальных штаммов, включая возбудителей порчи пищевых продуктов и патогенов ESKAPE, нацеливаясь на клеточную мембрану и приводя к ее лизису, но проявляя умеренное цитотоксическое действие на здоровые эпителиальные клетки. Был синтезирован ряд новых хиральных ЧАС, содержащих фрагмент *l*-ментола **12** (рис. 2) [78]. Установлено, что ККМ **12** достаточно высокое и составляет 0.05 M.

В работе [79] были синтезированы ЧАС **13** (рис. 2) на основе гелданамицина (Geldanamycin, GDM) и испытаны по отношению к раковым (MDA-MB-231, MCF-7, HeLa, HepG2, SKBR-3, SKOV-3, PC-3, U-87, A-549) и нормальным (CCD39Lu и HDF) клеточным линиям. Исследования показали, что синтез аналогов GDM, содержащих четвертичный атома азота в структуре хинуклидинового фрагмента, является одной из стратегий снижения токсичности аналогов GDM при одновременном улучшении ($IC_{50} = 2.31$ мкМ) или сохранении противоопухолевой активности ($IC_{50} > 10$ мкМ) по отношению к нормальным (HDF и CCD39Lu) и раковым (MCF-7 и A-549) клеточным линиям соответственно.

Таблица 1. Противомикробная активность ЧАС 8–11 на основе хинуклидина

№	R	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. alb.</i>	<i>Asp. niger</i>	Ссылка
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК, мкг мл ⁻¹)									
8	C ₁₂ H ₂₅	2.49 ^a	80.25 ^a	1.23 ^a	80.25 ^a	40.11 ^a	— ^b	—	[74]
	C ₁₄ H ₂₉	37.42 ^a	149.71 ^a	149.71 ^a	37.42 ^a	149.71 ^a	—	—	[74]
	C ₁₆ H ₃₃	280.57 ^a	140.29 ^a	140.29 ^a	112.23 ^a	224.46 ^a	—	—	[74]
9	H	25	25	25	25	25	100	50	[75]
	Cl	25	1.56	25	3.12	25	50	50	[75]
	Br	12.5	12.5	6.25	6.25	3.12	50	50	[75]
	NO ₂	6.25	6.25	6.25	6.25	25	6.25	12.5	[75]
10	C ₁₄ H ₂₉	4.0	4.0	—	31.3	250	62.5	500	[76]
	C ₁₆ H ₃₃	0.4	0.9	—	15.6	500	7.8	500	[76]
	C ₁₈ H ₃₇	2.0	2.0	—	31.3	>500	2.0	500	[76]
11	C ₁₀ H ₂₁	125	—	250	250	2000	31.25	125	[77]
	C ₁₂ H ₂₅	15.6	—	15.6	62.5	250	1.95	7.8	[77]
	C ₁₄ H ₂₉	0.97	—	0.97	3.9	31.25	0.06	0.48	[77]

^a мкМ. ^b Не определялось (здесь и далее).

1.2. ЧАС на основе 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (ДАБКО)

Известно, что ДАБКО является легко доступным высокореакционным соединением, которое чаще всего используется как основной катализатор в синтезе биоактивных веществ [80, 81]. Существует широкое разнообразие возможностей его молекулярного дизайна, в частности, ДАБКО может быть использовано для получения новых биологически-активных липофильных соединений, содержащих один, два и четыре заряженных атома азота [82–84], поликатионных [85] и мультивалентных дендритных систем [86–88]. Исследование синтезированных монокватернизованных ЧАС 14 (рис. 3) на основе ДАБКО с алкильной цепью позволило установить более низкую токсичность, чем для классического ПАВ—ЦТАБ, и биологическую активность с максимумом длины цепи C₁₈H₃₇ [89, 90], сопоставимую с действием антибактериальных препаратов ципрофлоксацин и амфотерицин В (табл. 2). Однако необходимо отметить, что ЧАС 14 проявляли только бактериостатические свойства, не обладая бактерицидным действием. Сообщалось о существенном снижении ККМ (до 60 раз) для моно- (14) и дика-тионных (15) ЧАС (рис. 3) в питательных средах для культивирования микроорганизмов (бульон Хоттингера, агар с декстрозой Сабура). Авторами показаны заметное увеличение солибилизирующей способности (примерно в 4 раза) и снижение токсичности для ЧАС 14 в присутствии *N*-метил-*D*-глюкамина [91]. Композиция монокватернизованного ЧАС 14 (*n* = 16) с фуразолидоном позво-

лила получить нетоксичные антимикробные композиции [92]. Бис-четвертичные производные 15 демонстрировали более высокие ККМ, по сравнению с их монокатионными аналогами, и более высокую (на 60%) солибилизирующую способность по отношению к гидрофобным красителям. ЧАС 15 обладали более высокой степенью связывания противоионов (а именно, бромида) с мицеллами (0.5–0.86) и способностью к образованию везикулярных систем при низких концентрациях [93].

Дикатионные ЧАС 16 (рис. 3) с более жесткой структурой на основе ДАБКО и расположением алкильных цепей под углом 180° друг к другу показали наиболее высокий уровень антимикробной активности и достаточно высокие терапевтические индексы по сравнению с дикатионными ЧАС на основе пиперазина и тетраметиленамина, включая субмикромольную активность в отношении MRSA [94, 95].

Бураковой и соавт. получены симметричные тетракатионные ЧАС 17 (рис. 3) двухстадийным синтезом [96]. Эти соединения проявляли антибактериальную активность при длине алкильной цепи более 8 атомов углерода, т.е. действовали, в основном как амфифильные мембранотропы. Изучение взаимосвязи структура—активность синтезированных соединений показало, что ЧАС 17 с децильным или додецильным фрагментом оказались наиболее сильными антимикробными агентами. Кроме того, были найдены низкие значения МБК/МИК по отношению к *B. subtilis* и *Ps. aeruginosa*, что типично для бактерицидных

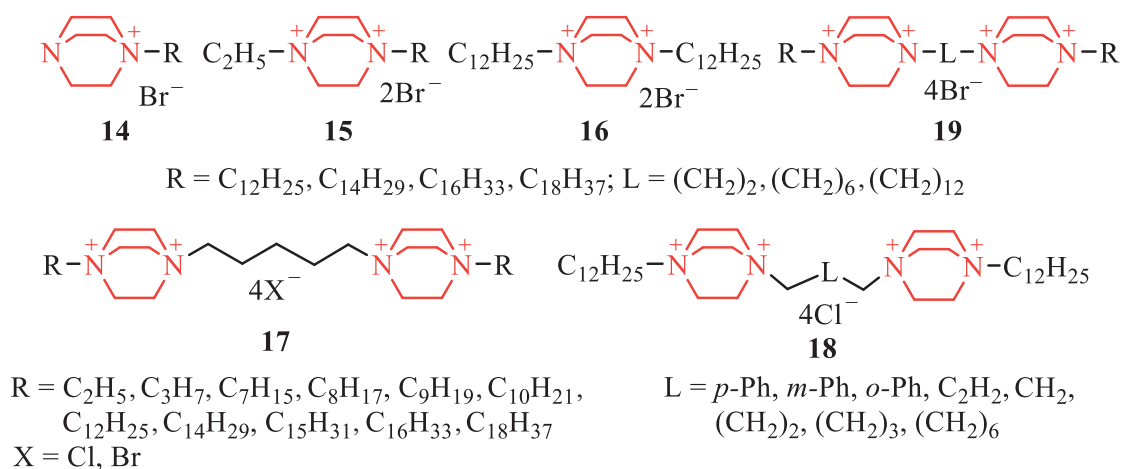


Рис. 3. Структура моно-, бис- и тетракационных ЧАС 14–18 на основе ДАБКО.

агентов. Этой же группой ученых был осуществлен синтез ряда ЧАС 18 (рис. 3), но с различной структурой спейсера между бициклическими фрагментами, содержащими додецильный алкильный заместитель, связанный с головными группами [82]. Полученные соединения проявили высокую антибактериальную активность, наиболее активными оказались ЧАС 18, содержащие *o*-фенилен-бис(метиленовый) и алифатический пропиленовый спейсеры, при этом значения МИК в отношении *S. aureus* (0.6 и 0.3 мкг мл⁻¹ соответственно) и *P. aeruginosa* (1.6 мкг мл⁻¹) оказались сопоставимыми с препаратом сравнения — ципрофлоксацином (МИК = 6.3 и 1.6 мкг мл⁻¹ соответственно).

Исследование процесса самоорганизации ЧАС 19 показало, что ККМ линейно снижаются с увеличением длины цепи (угол наклона 0.23), что не характерно для триалкиламмониевых аналогов. Числа агрегации составляли 30 и менее, что гораздо ниже, чем для классических мицеллярных систем. Установлено, что структура 19 (длина алкильной цепи и количество заряженных атомов азота) сильно влияет на антибактериальную активность. Наиболее активным был 12-ДАБКО-2-ДАБКО-12 (МИК = 0.48, 0.98 и 15.6 мкг мл⁻¹ в отношении *S. aureus*, *B. cereus* и *E. coli* соответственно) без проявления гемолитической активности при концентрации 3.1 мкг мл⁻¹ [84]. Полученные липосомальные системы на основе фосфатидилхолина и ЧАС 19 (14-ДАБКО-2-ДАБКО-14) проявили высокую антибактериальную активность в отношении *S. aureus* (МИК = 7.8 мкг мл⁻¹) и низкую цитотоксичность (IC₅₀ > 125).

Была осуществлена модификация глюкозы и циклодекстринов посредством присоединения к ним моноалкилированного фрагмента ДАБКО с образованием новых соединений 20–22 [85] (рис. 4). Отмечено, что полученные вещества обладают высо-

кой антибактериальной активностью (0.023 мг мл⁻¹), что является следствием множественного взаимодействия катионов с бактериальной клеточной стенкой в пределах небольшой площади поверхности клеточной стенки (табл. 3).

Была оценена антимикробная активность полимеров по отношению к *S. aureus* и *E. coli* в зависимости от расположения фрагмента ДАБКО в цепи [97] и выявлен следующий порядок уменьшения антибактериальной активности полученных соединений: полимеры 23 (рис. 4) с ДАБКО в основной цепи > полимеры 24 (рис. 4) с ДАБКО в боковой цепи > мономерные соединения.

Синтез и исследование новых дендритных систем с фрагментом ДАБКО показали, что на антимикробную активность влияют два фактора — алкильный заместитель в группе ДАБКО и дендритность конструкции. Антимикробная активность уменьшалась в ряду додецил > бензил > метил [87]. Мультицелевой подход на примере дизайна дендримера четвертой генерации с фрагментом ДАБКО 25 был применен в работах [86, 88], в которых сделано заключение, что дендритные системы с фрагментом ДАБКО снижают вероятность развития бактериальной резистентности.

Обращают на себя внимание примеры использования в медицине блок-сополимеров с фрагментом ДАБКО в основной цепи, демонстрирующие высокую эффективность в устранении резистентных кариесогенных микробов, а также при лечении инфицированных ран [98]. Перспективными являются также производные ДАБКО, способные к включению в состав материалов зубных протезов, проявляющие фунгицидную активность с минимальной цитотоксичностью [99]. Не менее интересными являются исследования по созданию катионных наноэмульсий в составе с ЧАС на основе хинуклидина и ДАБКО для до-

Таблица 2. Противомикробная активность ЧАС 14–19 на основе ДАБКО

№	R	L	X	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. alb.</i>	Ссылка
МИК, мкг мл ⁻¹								
14	C ₁₂ H ₂₅	–	Br	12.5	250	>500	125	[90]
	C ₁₄ H ₂₉	–	Br	3.1	62.5	>500	62.5	[90]
	C ₁₆ H ₃₃	–	Br	0.3	6.3	500	3.1	[90]
	C ₁₈ H ₃₇	–	Br	0.3	6.3	500	0.78	[90]
15	C ₁₆ H ₃₃	–	Br	50	>500	>500	125	[90]
16	C ₁₂ H ₂₅	–	Br	0.25 ^a	2 ^a	8 ^a	–	[94]
17	C ₈ H ₁₇	(CH ₂) ₃	Br, Cl	12.5	12.5	25	<1.6	[96]
	C ₉ H ₁₉	(CH ₂) ₃	Br, Cl	12.5	6.3	12.5	<1.6	[96]
	C ₁₀ H ₂₁	(CH ₂) ₃	Br, Cl	3.1	6.3	1.6	<1.6	[96]
	C ₁₂ H ₂₅	(CH ₂) ₃	Br, Cl	3.1	3.1	<1.6	3.1	[96]
	C ₁₄ H ₂₉	(CH ₂) ₃	Br, Cl	6.3	25	50	25	[96]
18	C ₁₂ H ₂₅	<i>p</i> Ph	Cl	0.6	1.6	6.3	12.5	[82]
	C ₁₂ H ₂₅	<i>m</i> Ph	Cl	0.6	1.6	1.6	12.5	[82]
	C ₁₂ H ₂₅	<i>o</i> Ph	Cl	0.6	1.6	1.6	3.1	[82]
	C ₁₂ H ₂₅	C ₂ H ₂	Cl	1.2	3.1	1.6	12.5	[82]
	C ₁₂ H ₂₅	CH ₂	Cl	0.3	1.6	1.6	3.1	[82]
	C ₁₂ H ₂₅	(CH ₂) ₂	Cl	0.6	1.6	1.6	6.3	[82]
	C ₁₂ H ₂₅	(CH ₂) ₃	Cl	0.6	1.6	3.1	6.3	[82]
	C ₁₂ H ₂₅	(CH ₂) ₆	Cl	0.6	1.6	3.1	6.3	[82]
19	C ₁₂ H ₂₅	(CH ₂) ₂	Br	0.5	–	–	15.6	[84]
	C ₁₄ H ₂₉	(CH ₂) ₂	Br	3.9	–	–	31.3	[84]
	C ₁₆ H ₃₃	(CH ₂) ₂	Br	62.5	–	–	250	[84]
	C ₁₈ H ₃₇	(CH ₂) ₂	Br	>500	–	–	>500	[84]
	C ₁₆ H ₃₃	(CH ₂) ₆	Br	62.5	–	–	250	[84]
	C ₁₆ H ₃₃	(CH ₂) ₁₂	Br	125	–	–	250	[84]

^a МИК, мкМ

ставки триамцинолона при лечении возрастной макулярной дегенерации [100].

1.3. ЧАС на основе 3-алкилпиридиновых алкалоидов

Новые антимикробные агенты – синтетические аналоги 3-алкилпиридиновых алкалоидов морских губок – обладают высокой антибактериальной активностью в отношении планктонных клеток и биопленок *S. aureus* [101]. Синтезированы и исследованы антибактериальная и антибиопленочная активность 3-алкилпиридиновых аналогов **26** и **27** (рис. 5) в отношении метициллин-чувствительных и резистентных штаммов *MRSA* [102]. ЧАС **26** проявило ингибирующую активность в отношении стафилококков (МИК =

= 0.98–3.9 мкг мл⁻¹) и бактерицидное действие в отношении *MRSA* при концентрации 15.6 мкг л⁻¹. Установлено, что соединение **26** способствовало повреждению бактериальной мембраны и индуцировало лизис клеток; при этом проявлялась низкая селективность *in vitro* для *MRSA* по сравнению с эукариотическими клетками (эпителиальные, фибробласты и эритроциты).

II. ЧАС НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ФЕНОЛОВ

Известно, что в условиях (а)биотического стресса многие растения продуцируют пренилированные фенольные соединения в качестве противодействия. Пренилированные фенолы при-

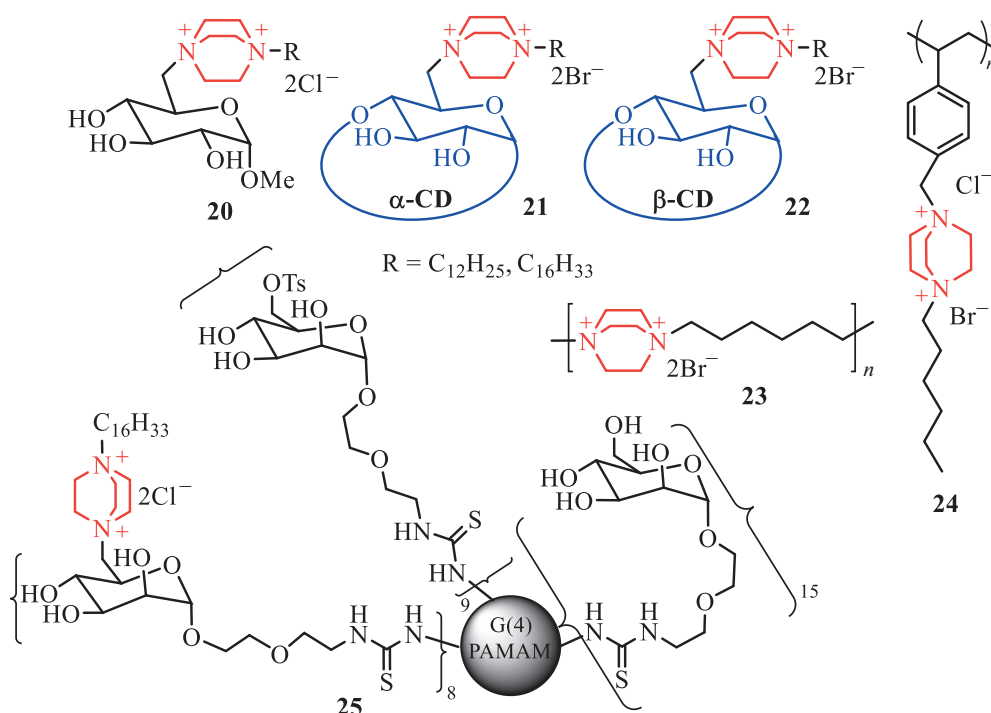


Рис. 4. Модификация глюкозы (20), циклодекстрина (21, 22), полимерных (23, 24) и дендритных (25) систем фрагментом ДАБКО.

родных соединений и полифенолы являются перспективной платформой для создания новых антибактериальных средств [103, 104].

Многообещающий возобновляемый ресурс, получаемый непосредственно из скорлупы орехов кешью, — это жидкость CNSL. Интересная структура CNSL и его компонентов (карданола, анакардиновая кислота и кардол) позволяет синтезировать поверхностно-активные вещества на их основе. Отходы могут быть использованы в качестве богатого биовозобновляемого источника для дальнейшей химической модификации. В химической структуре карданола имеется 3 типа реакционноспособных фрагментов: фенольная группа, ароматическое кольцо и олефиновый заместитель в боковой цепи. Такая уникальная химическая структура облегчает химическую дериватизацию карданола. В обзоре [105] CNSL рассматривается как строительный блок для синтеза новых ПАВ.

Годой (Godoy) и др. [106] сообщили о синтезе катионных ПАВ на основе карданола. Ванг (Wang) и др. [107] показали, что ЧАС на основе карданола могут быть использованы в эмульсионной полимеризации. Большинство сообщений о ЧАС, полученных из карданола, относятся к физико-химическому применению. Между тем, в нескольких работах уделялось внимание противомикробному применению ЧАС, полученных из карданола (табл. 4). Так, ЧАС на основе кардано-

ла могут взаимодействовать с мембраной бактериальной клетки, нарушая ее целостность. При этом установлено, что антимикробная активность зависит не только от длины алкильной цепи, но и от величины ККМ. Сравнение процесса самоассоциации соединений 28–31 (рис. 6), содержащих в структуре насыщенный пентадецильный фрагмент и гетероциклическую головную группу, осуществлено в работе [108]. Так, значения ККМ понижаются в ряду 28 > 29 > 30 (0.09, 0.027, 0.005 мМ соответственно). При этом наличие гидроксильной группы в соединении 31 способствует резкому понижению ККМ в три раза. Сделано предположение, что подобные ре-

Таблица 3. Противомикробная активность ЧАС 20–22 на основе гликозилированных ДАБКО (МИК, мкг мл⁻¹) [85].

№	R	МИК			
		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Asp. niger</i>	<i>C. alb.</i>
20	C ₁₂ H ₂₅	>6.6	12.5	–	–
	C ₁₆ H ₃₃	>7.2	–	0.049	0.024
21	C ₁₂ H ₂₅	0.046	–	–	–
	C ₁₆ H ₃₃	0.023	–	–	–
22	C ₁₂ H ₂₅	0.023	0.39	0.2	0.049
	C ₁₆ H ₃₃	0.023	1.56	0.049	0.024

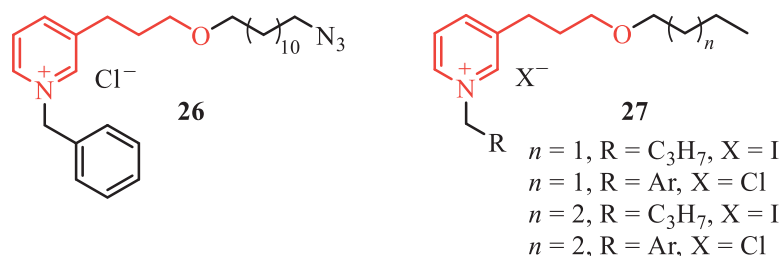


Рис. 5. Антибактериальные ЧАС 26, 27 на основе пиридиновых алкалоидов.

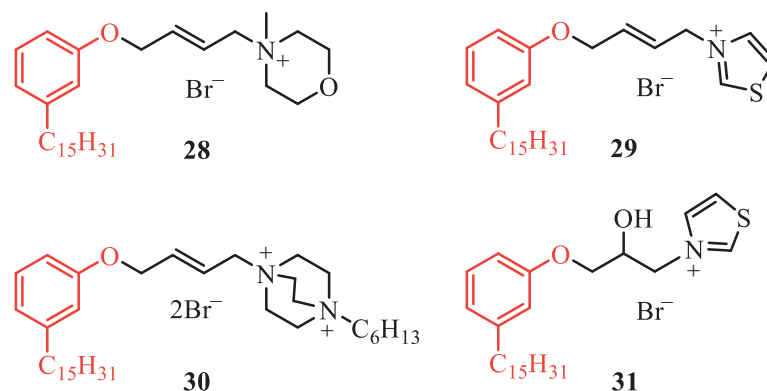


Рис. 6. ЧАС 28–31 на основе 3-пентадецилфенола.

зультаты связаны с гидрофобным эффектом и π – π -взаимодействием между амфифильными молекулами.

В работе [109] описан синтез большой серии ЧАС на основе карданола **32** (рис. 7), обладающих высокой поверхностной активностью, пенообразующей способностью и эмульгирующими свойствами. На основе триэтиламиниевого производного **32** было разработано “зеленое” концентрированное средство, моющая способность которого превышала свойства классического неионного ПАВ Тритон-Х-100. Менее сложные по строению соли **33** (рис. 7) проявляли прекрасные

диспергирующие свойства по отношению к углеродным нанотрубкам благодаря их способности к π - π -стекинг взаимодействиям. Диспергированные в растворе **33b** нанотрубки проявляли высокую антибактериальную активность (МИК = 0.33 и 0.02 мкг мл⁻¹) в отношении *E. coli* и *S. aureus* соответственно [110].

Ассиметричные геминальные ЧАС **34** (рис. 7) на основе карданола, содержащие насыщенный пентадецильный заместитель, представлены в работе [111]. Все полученные соединения проявляли превосходные поверхностно-активные свойства и высокую противомикробную активность в отношении грамположительных бактерий (*S. aureus* и *C. glutamicum*) (табл. 4). Установлено, что введение второй головной группы и увеличение длины углеводородной цепи приводят к снижению значений МИК (табл. 4). Значения ККМ соединений **34a–d** найдены в интервале концентраций 0.01–0.005 мМ, что значительно ниже, чем ККМ коммерчески доступного ЦТАБ (0.8 мМ).

Таблица 4. Противомикробная активность бипиридиновых ЧАС на основе карданола (МИК, мкг мл⁻¹) [111]

№	<i>S. aureus</i>	<i>C. glutamicum</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
34a	64	32	>128	>128
34b	64	32	>128	>128
34c	32	32	>128	>128
34d	16	8	>128	>128
34e	16	8	>128	>128
34f	16	8	>128	>128
34g	8	8	>128	>128
34h	8	8	>128	>128
34i	>128	>128	>128	>128

III. ЧАС НА ОСНОВЕ ТЕРПЕНОИДОВ

Обобщение данных о функционализации природных терпеноидов аммониевыми группами проведено в обзоре [112]. Сделано заключение, что функционализация природных терпеноидов аммониевыми группами усиливает как имеющуюся биологическую активность, например, про-

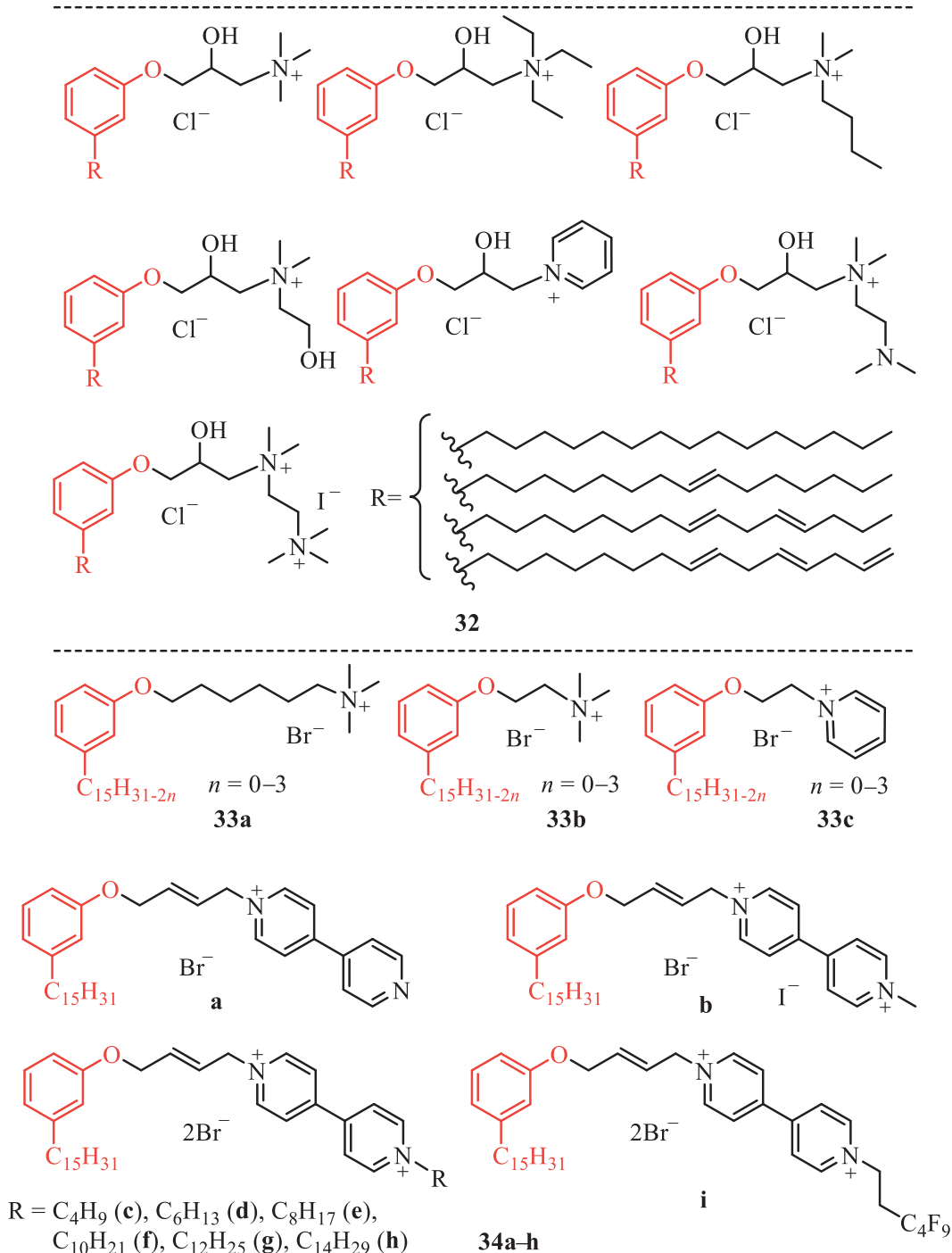


Рис. 7. Структуры ЧАС 32–34 на основе карданолов.

тивораковую активность тритерпеновых кислот, так и придает терпеноидам новые свойства, такие как холинотропная, противовирусная и антимикробная активность, а также приводит к увеличению биоактивности при переходе от моно-четвертичных аммониевых производных терпеноидов к бис-четвертичным. Было отмечено, что

функционализация дитерпеноида изостевиола триоксиэтиленовой цепью, содержащей концевую триэтиламмониевую группу, обеспечивает наилучшие противомикробные свойства, растворимость в воде и возможность связывания с ДНК, а также проникновение в клетки, благодаря образованию везикулярных структур [113].

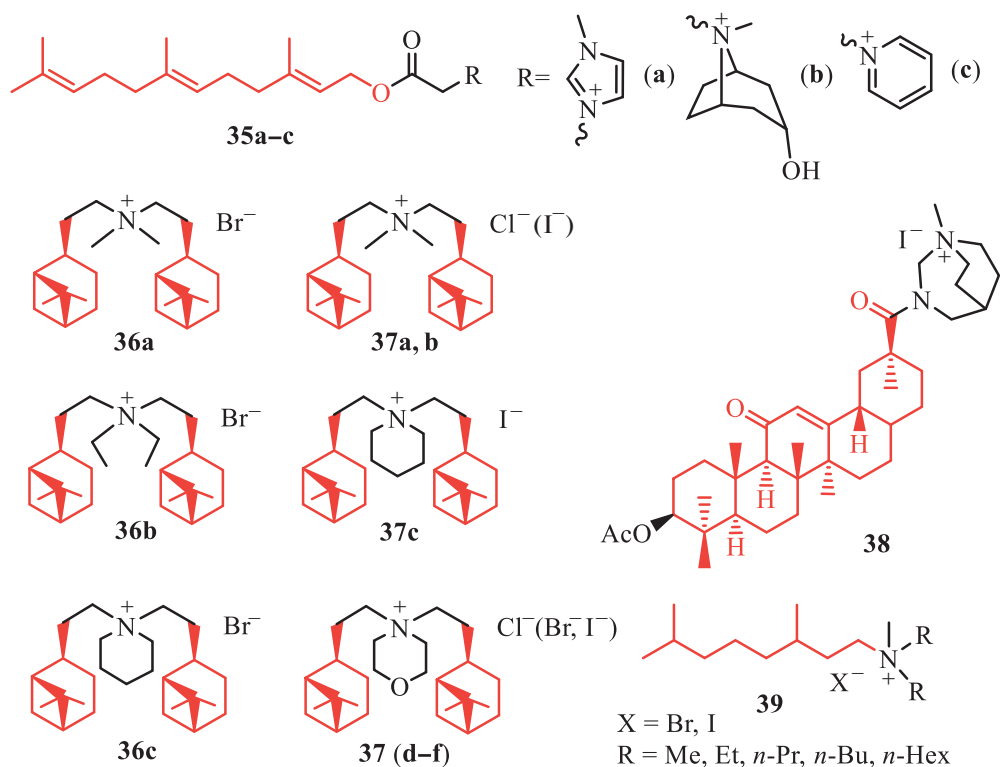


Рис. 8. Структуры ЧАС 35–39 на основе терпеноидов.

В работе [114] исследованы свойства ЧАС 35 (рис. 8) на основе ненасыщенного длинноцепочечного фрагмента фарнезола. Значения ККМ понижаются в ряду 35a > 35b > 35c (6.77, 6.2 и 5.9 мМ соответственно). Показано, что соединения 35 склонны к биоразложению, протекающему по сложноэфирной группе.

β -Пинен – природное бициклическое соединение, обладающее антибактериальной активностью. На основе β -пинена в несколько стадий были синтезированы бромиды ЧАС 36 (рис. 8) симметричного строения с целью получения производных с улучшенной антимикробной активностью [115]. Исследование зависимости структура–активность показало, что соединение 36a, содержащее метильные и этилпинанильные группы при атоме азота, обладает более высокой активностью (МИК < 3 мкг мл⁻¹) и способностью изменять морфологическую структуру мицелия гриба *S. acutatum* – возбудителя заболеваний многих растений. В работе [116] исследования ЧАС 37a–f (рис. 8) – аналогов солей 36a–c, также полученных из β -пинена и отличающихся только анионом, – показали, что они обладают активностью в отношении широкого спектра патогенных грибов и бактерий (табл. 5). Значения полумаксимального ингибирования роста мицелия EC₅₀ в отношении *F. oxysporum*, *P. nicotianae*, *R. solani*, *D. pinea* и *Fusicoccum aesculi* составили 4.50, 10.92,

9.45, 10.82 и 6.34 г мл⁻¹ соответственно, значения МИК в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *B. subtilis* – 2.5, 0.625, 1.25 и 1.25 г мл⁻¹ соответственно. Кроме того, все полученные иодиды 37b,c,f проявляют цитотоксичность в отношении НСТ-116 и MCF-7 (IC₅₀ = 1.10–25.54 мкМ).

ЧАС 38 (рис. 8) на основе 3-О-ацетилированных тритерпеновых кислот (олеаноловая, урсоловая, бетулиновая, платановая и глицирретиновая), содержащие фрагмент 1,3-диазабицикло[3.2.2]нонана, являются ингибиторами бутирилхолинэстеразы, проявляя ингибирование фермента по гиперболическому смешанному типу [117].

В качестве базовой структуры для синтеза новых ЧАС был использован и природный монотерпеновый альдегид цитраль [118]. На его основе были получены тетрагидрогеранильные соли 39 (рис. 9). Все соединения проявляли противогрибковую активность в отношении широкого спектра штаммов в концентрации 0.25 мг мл⁻¹. При этом следует отметить, что активность в отношении грибов *F. oxysporum* и *F. verticillioides* улучшалась с увеличением длины алкильной цепи двух одинаковых заместителей, т.е. максимальную активность показало соединение, содержащее два *n*-гексильных заместителя.

Таблица 5. Противогрибковая активность EC_{50} (мкг $мл^{-1}$) ЧАС 36, 37 на основе β -пинена [116]

№	Патогенные грибы и бактерии ^a										
	<i>Tc</i>	<i>Pn</i>	<i>Cg</i>	<i>Cv</i>	<i>Ca</i>	<i>Fo</i>	<i>Rs</i>	<i>Fv</i>	<i>Dp</i>	<i>Pv</i>	<i>Fc</i>
36a	11.3	5.7	20.7	19.1	0.5	11.5	— ^b	—	—	—	—
36b	15.9	6.6	24.6	24.6	27.6	16.6	—	—	—	—	—
36c	12.2	6.1	16.6	21.7	19.6	10.2	—	—	—	—	—
37a	—	10.9	33.8	32.0	27.1	4.5	9.5	15.1	10.8	18.0	6.3
37b	—	15.1	19.0	27.8	18.2	17.4	11.0	10.8	18.9	13.7	5.4
37c	—	10.5	21.1	77.7	19.6	40.8	9.4	20.7	14.3	11.0	10.3
37d	—	229.4	32.1	113.2	52.9	49.6	24.6	46.2	906.8	181.9	32.6
37e	—	94.1	36.0	296.6	33.3	50.5	11.8	36.8	81.9	165.1	40.4
37f	—	189.7	398.4	26411.4	168.9	391.0	74.8	61.9	203.9	306.3	93.8

^a *Tc* – *Thanatephorus cucumeris*, *Pn* – *Phytophthora nicotianae*, *Cv* – *Colletotrichum gloeosporioides*, *Cv* – *Caribena versicolor*, *Ca* – *Colletotrichum acutatum*, *Fo* – *Fusarium oxysporum*, *Rs* – *Rhizoctonia solani*, *Fv* – *Fusarium verticillioides*, *Dp* – *Diplodia pinea*, *Pv* – *Poria varporaria*, *Fc* – *Fusicoccum aesculi*. ^b – Не определялось (здесь и далее).

Таблица 6. Противоопухолевая активность (IC_{50} , мкМ) ЧАС 40 на основе диосгенина [119]

№	Клеточные линии ^a							
	A549	A431	H1975	НТС-116	Aspc-1	Ramos	HBE	LO2
40a	15.23	6.38	18.96	9.67	9.44	39.06	28.67	14.43
40b	6.64	4.01	5.96	<5	4.06	7.18	7.17	10.99
40c	12.67	14.53	5.92	4.71	4.41	9.56	8.99	18.44
40d	2.69	4.71	5.32	1.12	4.07	7.52	6.84	8.07
40e	10.48	10.36	11.17	3.94	5.54	22.96	13.00	12.54
40f	2.42	3.87	6.39	1.03	<5	>40	10.11	21.00
40g	6.33	2.85	5.09	>1, <5	5.03	32.57	9.67	7.44
40h	5.35	3.26	21.70	11.45	17.77	>40	19.73	11.89
40i	10.72	4.33	9.17	3.23	4.78	11.05	9.94	8.70
40j	9.86	<2.5	5.73	0.34	<5	15.47	<5	2.85
40k	27.53	8.25	20.59	9.74	19.32	38.35	18.89	26.77
Диосгенин	71.23	4.75	50.59	31.41	63.11	>40	46.56	>40
Адриамицин	0.78	<2.5	<5	>1.25	<5	<2.5	<5	7.88

^a A549 – рак легкого человека, A431 – плоскоклеточный рак кожи, H1975 – аденокарцинома легкого, НТС-116 – колоректальная аденокарцинома, Aspc-1 – метастатический рак поджелудочной железы, Ramos – В-лимфома, HBE – бронхиальные эпителиоидные клетки, LO2 – нормальный гепатоцит человека.

IV. ЧАС НА ОСНОВЕ СТЕРОИДОВ

Диосгенин – природный стероидный сапонин, содержится в таких растениях, как диоскорея, ямс, смилакс, костус, пажитник и др. Для улучшения водорастворимости диосгенина и повышения его противоопухолевой активности были синтезированы соединения 40, 41 (рис. 9), содержащие аммониевый центр как непосредственно при полициклическом каркасе, так и на его периферии, и протестирована их противоопухолевая активность *in vitro* [119]. Водорастворимость всех ЧАС, содержащих диосгенин, была

выше исходного сапонина. Цитотоксическая активность *in vitro* большинства производных в отношении клеточных линий человека рака легких A549, аденокарциномы легких H1975, кожи A431, колоректальной аденокарциномы НТС-116, поджелудочной железы Aspc-1, В-лимфомы Ramos, бронхиальные эпителиоидные HBE была выше, чем у немодифицированного диосгенина при низкой токсичности в отношении линии нормальных гепатоцитов человека LO2. По сравнению с адриамицином ($IC_{50} = 0.78–7.88$ мкМ) наилучшую или аналогичную противоопухолевую активность (кроме В-лимфомы Ramos) в ряду

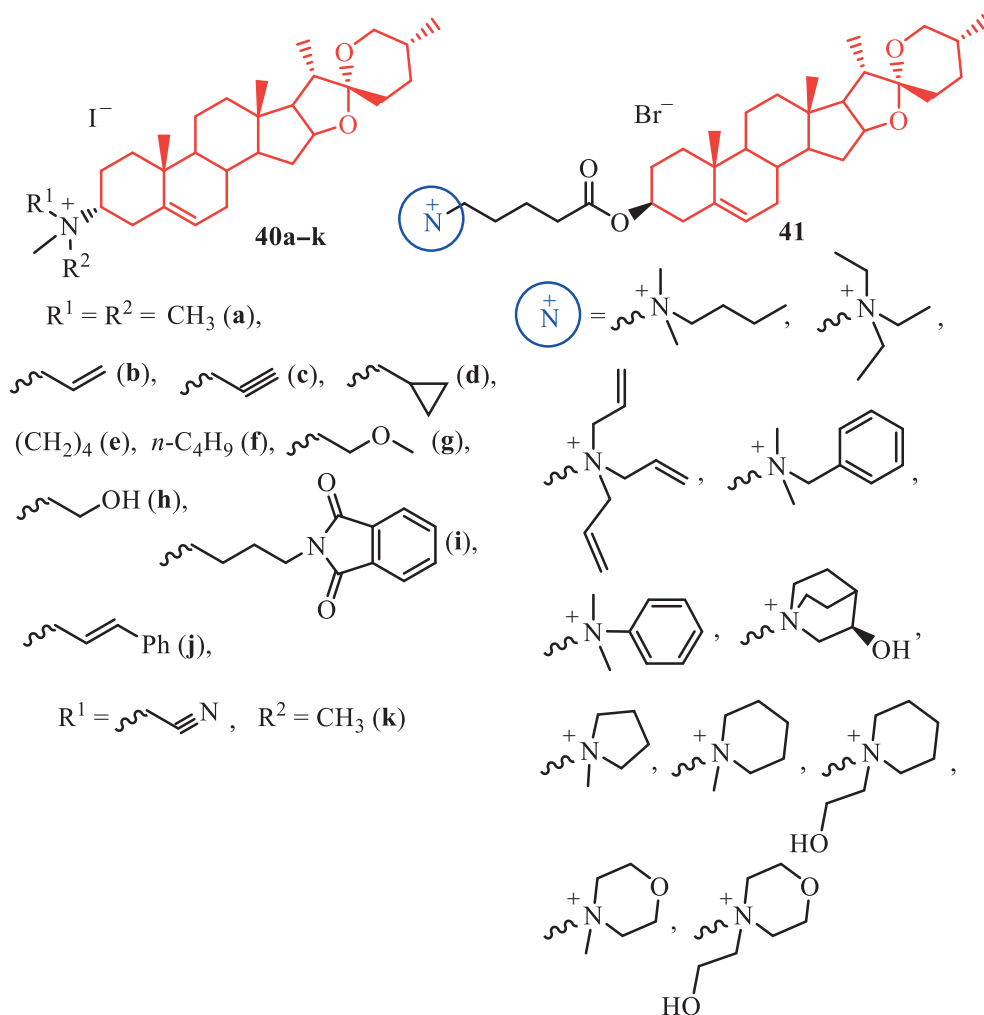


Рис. 9. ЧАС 40, 41 на основе диосгенина.



Рис. 10. Амфифильные ЧАС 42 на основе имидазола.

ЧАС 40 проявило производное, содержащее при атоме азота два β -стирильных фрагмента (табл. 6).

В ряду солей 41 в качестве соединений-лидеров были определены аналоги на основе *N*-метилпирролидина и *N,N*-диметиланилина, превосходящие по активности тот же препарат в отношении линий раковых клеток H1975, Aspс-1 и LO2.

V. ДРУГИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Известно, что имидазол входит во многие сложные гетероциклические системы, в которых

он аннелирован с различными ароматическими и в том числе гетероциклическими фрагментами; в частности, он содержится в структуре многих алкалоидов [120, 121]. В связи с этим представлялось целесообразным рассмотреть данные и по этому гетероциклу. Так, была получена небольшая серия ЧАС 42a–c на основе *N*-бензилимидазола (рис. 10) и исследована их противомикробная активность и токсичность [122].

Было найдено, что тетрадецильное производное оказалось наиболее эффективным по отношению к бактериальным биопленкам в дозах ни-

же МИК, что свидетельствует о вмешательстве в процессы роста и/или деления бактерий. Методами флуоресцентной спектроскопии и атомно-силовой микроскопии было показано, что оно способно вызывать разрушение бактериальной мембраны и связываться с ДНК. Это указывает на то, что бактериальная мембрана может быть не единственной клеточной мишенью ЧАС. Тетрадецильное производное **42c** также показало низкую токсичность для нормальных кератиноцитов человека, что позволяет предположить, что ЧАС на основе *N*-бензилимидазолия могут стать новыми противомикробными агентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные выше данные дают полное основание для вывода о перспективности развития метода модификации природных соединений путем введения на их платформу четвертичного аммониевого фрагмента. Данный подход позволяет получать целевые соединения, обладающие необходимой водорастворимостью и, вместе с тем, липофильностью. Более глубокое понимание структурных факторов, влияющих на липофильно-гидрофильный баланс, видов самоорганизации в водных растворах и моделях биологических сред позволит в дальнейшем осуществлять целенаправленный дизайн и синтез молекул природных ЧАС, обладающих противомикробной и противоопухолевой активностью. Проведенный с этой точки зрения анализ литературных данных показывает, на наш взгляд, что наилучшими директивами дальнейшего поиска могут являться наиболее легкие методы ковалентного введения четвертичного аммониевого центра в структуры алкалоидов, терпеноидов и стероидов. С точки зрения противомикробной и противоопухолевой активности является важным наличие в данных структурах при четвертичном атоме азота алкильного заместителя с длиной цепи не менее десяти метиленовых звеньев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Curreri A.M., Mitragotri S., Tanner E.E.L.* // Adv. Sci. 2021. V. 8. № 17. Art. № 2004819. <https://doi.org/10.1002/advs.202004819>
2. *Nikfarjam N., Ghomi M., Agarwal T., Hassanpour M., Sharifi E., Khorsandi D., Ali Khan M., Rossi F., Rossetti A., Nazarzadeh Zare E., Rabiee N., Afshar D., Vosough M., Kumar Maiti T., Mattoli V., Lichtfouse E., Tay F.R., Makvandi P.* // Adv. Funct. Mater. 2021. V. 31. № 42. Art. № 2104148. <https://doi.org/10.1002/adfm.202104148>
3. *Bureš F.* // Top. Curr. Chem. 2019. V. 377. № 3. Art. № 14. <https://doi.org/10.1007/s41061-019-0239-2>
4. *Oblak E., Futoma-Kołoch B., Wieczyńska A.* // World J. Microbiol. Biotechnol. 2021. V. 37. № 22. Art. № 22. <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02978-0>
5. *Mahoney A.R., Safae M.M., Wuest W.M., Furst A.L.* // iScience. 2021. V. 24. № 4. Art. № 102304. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102304>
6. *Kwasniewska D., Chen Y.-L., Wieczorek D.* // Pathogens. 2020. V. 9. № 6. Art. № 459. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060459>
7. *Yang Z., Yuan Q., Li X., Hu A., Yu S.* // Inter. J. Sci. 2022. V. 9. № 2. P. 152–158.
8. *Sharma V.D., Aifuwa E.O., Heiney P.A., Iliès M.A.* // Biomaterials. 2013. V. 34. № 28. P. 6906–6921. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.05.029>
9. *Osimitz T.G., Droege W.* // Toxicol. Res. Appl. 2021. V. 5. P. 1–16. <https://doi.org/10.1177/23978473211049085>
10. *Xie X., Cong W., Zhao F., Li H., Xin W., Hou G., Wang C.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2018. V. 33. № 1. P. 98–105. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1396456>
11. *Zheng L., Li J., Yu M., Jia W., Duan S., Cao D., Ding X., Yu B., Zhang X., Xu F.-J.* // J. Am. Chem. Soc. 2020. V. 142. № 47. P. 20257–20269. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c10771>
12. *Schrank C.L., Wilt I.K., Monteagudo Ortiz C., Haney B.A., Wuest W.M.* // RSC Med. Chem. 2021. V. 12. № 8. P. 1312–1324. <https://doi.org/10.1039/D1MD00151E>
13. *Jennings M.C., Minbiole K.P.C., Wuest W.M.* // ACS Infect. Dis. 2015. V. 1. № 7. P. 288–303. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00047>
14. *Hoque J., Konai M.M., Samadder S., Gonuguntala S., Manjunath G.B., Ghosh C., Halder J.* // Chem. Commun. 2015. V. 51. № 71. P. 13670–13673. <https://doi.org/10.1039/C5CC05159B>
15. *Ahmady A.R., Hosseinzadeh P., Solouk A., Akbari S., Szulc A.M., Brycki B.E.* // Adv. Colloid Interface Sci. 2022. V. 299. № 2022. Art. № 102581. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102581>
16. *Zhang S., Ding S., Yu J., Chen X., Lei Q., Fang W.* // Langmuir. 2015. V. 31. № 44. P. 12161–12169. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b01430>
17. *Oblak E., Piecuch A., Rewak-Soroczynska J., Paluch E.* // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2019. V. 103. № 2. P. 625–632. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9523-2>
18. *Zhou X., Liu M., Han J., Wang L., Xiao Z., Zhu W.-H.* // Ind. Eng. Chem. Res. 2022. V. 61. № 12. P. 4202–4211. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.2c00129>
19. *Sikora K., Nowacki A., Szweda P., Woźniwodzka A., Bartoszewska S., Piosik J., Dmochowska B.* // Molecules. 2022. V. 27. № 3. Art. № 757. <https://doi.org/10.3390/molecules27030757>
20. *Zhang X., Kong H., Zhang X., Jia H., Ma X., Miao H., Mu Y., Zhang G.* // Green Chem. 2021. V. 23. № 17. P. 6548–6554. <https://doi.org/10.1039/D1GC01525G>
21. *Gilbert E.A., Guastavino J.F., Nicollier R.A., Lancelle M.V., Russell-White K., Murguia M.C.* // J. Oleo Sci. 2021.

- V. 70. № 1. P. 59–65.
<https://doi.org/10.5650/jos.ess20216>
22. *Perez L., Pons R., Oliveira de Sousa F.F., Moran M. del C., Ramos da Silva A., Pinazo A.* // *J. Mol. Liq.* 2021. V. 339. Art. № 116819.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116819>
 23. *Perinelli D.R., Petrelli D., Vitali L.A., Vllasaliu D., Cespi M., Giorgioni G., Elmowafy E., Bonacucina G., Palmieri G.F.* // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 283. P. 249–256.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.03.083>
 24. *Andreeva O.V., Garifullin B.F., Zarubaev V.V., Slita A.V., Yesaulkova I.L., Volobueva A.S., Belenok M.G., Man'kova M.A., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Semenov V.E., Kataev V.E.* // *Molecules.* 2021. V. 26. № 12. Art. № 3678.
<https://doi.org/10.3390/molecules26123678>
 25. *Chowdhury S., Rakshit A., Acharjee A., Saha B.* // *J. Mol. Liq.* 2021. V. 324. Art. № 115105.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115105>
 26. *Kaczmarek D.K., Rzemieniecki T., Gwiazdowska D., Kleiber T., Praczyk T., Pernak J.* // *J. Mol. Liq.* 2021. V. 327. Art. № 114792.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114792>
 27. *Kaczmarek D.K., Kleiber T., Wenping L., Niemczak M., Chrzanowski Ł., Pernak J.* // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2020. V. 8. № 3. P. 1591–1598.
<https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b06378>
 28. *Wang W., Zhu J., Tang G., Huo H., Zhang W., Liang Y., Dong H., Yang J., Cao Y.* // *New J. Chem.* 2019. V. 43. № 2. P. 827–833.
<https://doi.org/10.1039/C8NJ05903A>
 29. *Grigoras A.G.* // *Environ. Chem. Lett.* 2021. V. 19. № 4. P. 3009–3022.
<https://doi.org/10.1007/s10311-021-01215-w>
 30. *Makvandi P., Jamaledin R., Jabbari M., Nikfarjam N., Borzacchiello A.* // *Dent. Mater.* 2018. V. 34. № 6. P. 851–867.
<https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.03.014>
 31. *Zubris D., Minbiole K., Wuest W.* // *Curr. Top. Med. Chem.* 2016. V. 17. № 3. P. 305–318.
<https://doi.org/10.2174/15680266166666160829155805>
 32. *Andreica B.-I., Cheng X., Marin L.* // *Eur. Polym. J.* 2020. V. 139. Art. № 110016.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110016>
 33. *Jiao Y., Niu L., Ma S., Li J., Tay F.R., Chen J.* // *Prog. Polym. Sci.* 2017. V. 71. P. 53–90.
<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2017.03.001>
 34. *Martin F., Grkovic T., Sykes M.L., Shelper T., Avery V.M., Camp D., Quinn R.J., Davis R.A.* // *J. Nat. Prod.* 2011. V. 74. № 11. P. 2425–2430.
<https://doi.org/10.1021/np200700f>
 35. *Joondan N., Caumul P., Jackson G., Jhaumeer Lalloo S.* // *Chem. Phys. Lipids.* 2021. V. 235. Art. № 105051.
<https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2021.105051>
 36. *Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Shernyukov A.V., Pokrovsky M.A., Pokrovsky A.G., Lavrinenko V.A., Zarubaev V.V., Tretiak T.S., Anfimov P.M., Kiselev O.I., Beklemishev A.B., Salakhutdinov N.F.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. V. 21. № 21. P. 6690–6698.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.08.014>
 37. *Radman Kastelic A., Odzak R., Pezdirc I., Sovic K., Hrenar T., Cipak Gasparovic A., Skocibusic M., Primožic I.* // *Molecules.* 2019. V. 24. № 14. Art. № 2675.
<https://doi.org/10.3390/molecules24142675>
 38. *Chauhan D.S., Quraishi M.A., Qurashi A.* // *J. Mol. Liq.* 2021. V. 326. Art. № 115117.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115117>
 39. *Jayakumar J., Cheng C.-H.* // *J. Chinese Chem. Soc.* 2018. V. 65. № 1. P. 11–23.
<https://doi.org/10.1002/jccs.201700062>
 40. *Malinak D., Dolezal R., Marek J., Salajkova S., Soukup O., Vejsova M., Korabecny J., Honegr J., Penhaker M., Musilek K., Kuca K.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. V. 24. № 22. P. 5238–5241.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.060>
 41. *Soukup O., Benkova M., Dolezal R., Sleha R., Malinak D., Salajkova S., Markova A., Hympanova M., Prchal L., Ryskova L., Hobzova L., Sepcic K., Gunde-Cimerman N., Korabecny J., Jun D., Bostikova V., Bostik P., Marek J.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. V. 206. Art. № 112584.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112584>
 42. *Zhou C., Wang Y.* // *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2020. V. 45. P. 28–43.
<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2019.11.009>
 43. *Buzoglu Kurnaz L., Luo Y., Yang X., Alabresm A., Leighton R., Kumar R., Hwang J., Decho A.W., Nagarkatti P., Nagarkatti M., Tang Ch.* // *Bioact. Mater.* 2023. V. 20. P. 519–527.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.06.009>
 44. *Drakontis C.E., Amin S.* // *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2020. V. 48. P. 77–90.
<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2020.03.013>
 45. *Bjerk T.R., Severino P., Jain S., Marques C., Silva A.M., Pashirova T., Souto E.B.* // *Bioengineering.* 2021. V. 8. № 8. Art. № 115.
<https://doi.org/10.3390/bioengineering8080115>
 46. *Zhang W., Kaplan A.R., Davison E.K., Freeman J.L., Brimble M.A., Wuest W.M.* // *Nat. Prod. Rep.* 2021. V. 38. № 5. P. 880–889.
<https://doi.org/10.1039/D0NP00052C>
 47. *Imperatore C., Aiello A., D'Aniello F., Senese M., Menna M.* // *Molecules.* 2014. V. 19. № 12. P. 20391–20423.
<https://doi.org/10.3390/molecules191220391>
 48. *Parmar V.S., Jain S.C., Bisht K.S., Jain R., Taneja P., Jha A., Tyagi O.D., Prasad A.K., Wengel J., Olsen C.E., Boll P.M.* // *Phytochemistry.* 1997. V. 46. № 4. P. 597–673.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00328-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00328-2)
 49. *Tantawy A.H., Soliman K.A., Abd El-Lateef H.M.* // *J. Clean. Prod.* 2020. V. 250. Art. № 119510.
<https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.119510>
 50. *Tamaddon F., Azadi D.* // *J. Mol. Liq.* 2018. V. 255. P. 406–412.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.12.107>
 51. *Hajipour A.R., Heidari Y., Kozehgary G.* // *RSC Adv.* 2015. V. 5. № 75. P. 61179–61183.
<https://doi.org/10.1039/C5RA08488A>
 52. *Tamaddon F., Azadi D.* // *J. Mol. Liq.* 2018. V. 249. P. 789–794.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.10.153>

53. Singh G., Kamboj R., Singh Mithu V., Chauhan V., Kaur T., Kaur G., Singh S., Singh Kang T. // *J. Colloid Interface Sci.* 2017. V. 496. P. 278–289. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.02.021>
54. Rabbani G.H., Butler T., Knight J., Sanyal S.C., Alam K. // *J. Infect. Dis.* 1987. V. 155. № 5. P. 979–984. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.5.979>
55. Wu J., Ma J.-J., Liu B., Huang L., Sang X.-Q., Zhou L.-J. // *J. Agric. Food Chem.* 2017. V. 65. № 30. P. 6100–6113. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b01259>
56. Habtemariam S. // *Molecules.* 2020. V. 25. № 6. Art. No. 1426. <https://doi.org/10.3390/molecules25061426>
57. Zou K., Li Z., Zhang Y., Zhang H., Li B., Zhu W., Shi J., Jia Q., Li Y. // *Acta Pharmacol. Sin.* 2017. V. 38. № 2. P. 157–167. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.125>
58. Wang Z.-C., Wang J., Chen H., Tang J., Bian A.-W., Liu T., Yu L.-F., Yi Z., Yang F. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020. V. 30. № 2. Art. № 126821. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126821>
59. Huang S., Zhu B., Wang K., Yu M., Wang Z., Li Y., Liu Y., Zhang P., Li S., Li Y., Liu A.-L., Wang Q.-M. // *Pest Manag. Sci.* 2022. V. 78. № 5. P. 2011–2021. <https://doi.org/10.1002/ps.6824>
60. Marois I., Cloutier A., Meunier I., Weingart H.M., Cantin A.M., Richter M.V. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 10. e110631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110631>
61. Baroni A., Paoletti I., Ruocco E., Ayala F., Corrado F., Wolf R., Tufano M.A., Donnarumma G. // *J. Dermatol. Sci.* 2007. V. 47. № 3. P. 253–255. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.05.009>
62. Malakar S., Sreelatha L., Dechtawewat T., Noisakran S., Yenichitsomanus P., Chu J.J.H., Limjindaporn T. // *Virus Res.* 2018. V. 255. P. 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.07.018>
63. Wang X., Zeng Y., Sheng L., Larson P., Liu X., Zou X., Wang S., Guo K., Ma C., Zhang G., Cui H., Ferguson D.M., Li Y., Zhang J., Aldrich C.C. // *J. Med. Chem.* 2019. V. 62. № 5. P. 2305–2332. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01353>
64. Baidya M., Horn M., Zipse H., Mayr H. // *J. Org. Chem.* 2009. V. 74. № 18. P. 7157–7164. <https://doi.org/10.1021/jo901670w>
65. McNeice P., Vallana F.M.F., Coles S.J., Horton P.N., Marr P.C., Seddon K.R., Marr A.C. // *J. Mol. Liq.* 2020. V. 297. Art. № 111773. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111773>
66. Pernak J., Rzemieniecki T., Klejdysz T., Qu F., Rogers R.D. // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2020. V. 8. № 25. P. 9263–9267. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c03501>
67. Rzemieniecki T., Kleiber T., Pernak J. // *RSC Adv.* 2021. V. 11. № 44. P. 27530–27540. <https://doi.org/10.1039/D1RA04805H>
68. Verma A., Kumar Waiker D., Bhardwaj B., Saraf P., Shrivastava S.K. // *Bioorg. Chem.* 2022. V. 119. Art. № 105562. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105562>
69. Tsitsipa E., Rogers J., Casalotti S., Belessiotis-Richards C., Zubko O., Weil R.S., Howard R., Bisby J.A., Reeves S. // *Neuropsychopharmacology.* 2022. V. 47. № 4. P. 880–890. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01255-4>
70. Giacobini E., Cuello A.C., Fisher A. // *Brain.* 2022. V. 145. № 7. P. 2250–2275. <https://doi.org/10.1093/brain/awac096>
71. Venkateswaran A., Reddy Y.T., Sonar V.N., Muthusamy V., Crooks P.A., Freeman M.L., Sekhar K.R. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. № 24. P. 7323–7326. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.060>
72. Odzak R. // *Period. Biol.* 2020. V. 121–122. № 1–2. P. 15–21. <https://hrcak.srce.hr/file/370031>
73. Bhadani A., Endo T., Koura S., Sakai K., Abe M., Sakai H. // *Langmuir.* 2014. V. 30. № 30. P. 9036–9044. <https://doi.org/10.1021/la502098h>
74. Skocibusic M., Odzak R., Stefanic Z., Krizic I., Kristo L., Jovic O., Hrenar T., Primozic I., Jurasin D. // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2016. V. 140. P. 548–559. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.11.023>
75. Odzak R., Sprung M., Soldo B., Skocibusic M., Gudelj M., Muic A., Primozic I. // *Open Chem.* 2017. V. 15. № 1. P. 320–331. <https://doi.org/10.1515/chem-2017-0031>
76. Burilova E.A., Pashirova T.N., Lukashenko S.S., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Zhiltsova E.P., Campos J.R., Souto E.B., Zakharova L.Y. // *J. Mol. Liq.* 2018. V. 272. P. 722–730. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.10.008>
77. Bazina L., Maravic A., Kree L., Soldo B., Odzak R., Popovic V.B., Aviani I., Primozic I., Sprung M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 163. P. 626–635. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.023>
78. Li R., Wang Z., Xu Q., Yao S., Li Z., Song H. // *J. Mol. Struct.* 2020. V. 1209. Art. № 127918. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127918>
79. Skrzypczak N., Pyta K., Ruszkowski P., Mikolajczak P., Kucinska M., Murias M., Gdaniec M., Bartl F., Przybylski P. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021. V. 36. № 1. P. 1898–1904. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1960829>
80. Kar S., Sanderson H., Roy K., Benfenati E., Leszczynski J. // *Chem. Rev.* 2022. V. 122. № 3. P. 3637–3710. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00631>
81. Viji M., Lanka S., Sim J., Jung C., Lee H., Vishwanath M., Jung J.-K. // *Catalysts.* 2021. V. 11. № 8. Art. № 1013. <https://doi.org/10.3390/catal11081013>
82. Burakova E.A., Saranina I.V., Tikunova N.V., Nazarkina Z.K., Laktionov P.P., Karpinskaya L.A., Anikin V.B., Zarubaev V.V., Silnikov V.N. // *Bioorg. Med. Chem.* 2016. V. 24. № 22. P. 6012–6020. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.09.064>
83. Pashirova T.N., Ziganshina A.Y., Sultanova E.D., Lukashenko S.S., Kudryashova Y.R., Zhiltsova E.P., Zakharova L.Y., Kononov A.I. // *Colloids Surf., A.* 2014. V. 448. P. 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.02.012>
84. Pashirova T.N., Sapunova A.S., Lukashenko S.S., Burilova E.A., Lubina A.P., Shaihtudinova Z.M., Gerasimova T.P., Kovalenko V.I., Voloshina A.D., Souto E.B.,

- Zakharova L.Y. // *Int. J. Pharm.* 2020. V. 575. Art. № 18953.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118953>
85. Engel R., Ghani I., Montenegro D., Thomas M., Klarič-Vrana B., Castano A., Friedman L., Leb J., Rothman L., Lee H., Capodifèro C., Ambinder D., Cere E., Awad Ch., Sheikh F., Rizzo J., Nisbett L.-M., Testani E., Melkonian K. // *Molecules*. 2011. V. 16. № 2. P. 1508–1518.
<https://doi.org/10.3390/molecules16021508>
 86. VanKoten H.W., Dlakic W.M., Engel R., Cloninger M.J. // *Mol. Pharm.* 2016. V. 13. № 11. P. 3827–3834.
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00628>
 87. Sreperumbuduru R.S., Abid Z.M., Claunch K.M., Chen H.-H., McGillivray S.M., Simanek E.E. // *RSC Adv.* 2016. V. 6. № 11. P. 8806–8810.
<https://doi.org/10.1039/C5RA10388F>
 88. Aries M.L., Cloninger M.J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 24. Art. № 13606.
<https://doi.org/10.3390/ijms222413606>
 89. Pashirova T.N., Zhil'tsova E.P., Kashapov R.R., Lukashenko S.S., Litvinov A.I., Kadirov M.K., Zakharova L.Y., Konovalov A.I. // *Russ. Chem. Bull.* 2010. V. 59. № 9. P. 1745–1752.
<https://doi.org/10.1007/s11172-010-0307-9>
 90. Zhiltsova E.P., Pashirova T.N., Kashapov R.R., Gaisin N.K., Gnezdilov O.I., Lukashenko S.S., Voloshina A.D., Kulik N.V., Zobov V.V., Zakharova L.Y., Konovalov A.I. // *Russ. Chem. Bull.* 2012. V. 61. № 1. P. 113–120.
<https://doi.org/10.1007/s11172-012-0016-7>
 91. Pashirova T.N., Lukashenko S.S., Zakharov S.V., Voloshina A.D., Zhiltsova E.P., Zobov V.V., Souto E.B., Zakharova L.Y. // *Colloids Surf., B*. 2015. V. 127. P. 266–273.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.01.044>
 92. Pashirova T.N., Burilova E.A., Lukashenko S.S., Gaysin N.K., Gnezdilov O.I., Sapunova A.S., Fernandes A.R., Voloshina A.D., Souto E.B., Zhiltsova E.P., Zakharova L.Y. // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 296. Art. № 12062.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112062>
 93. Zhiltsova E.P., Lukashenko S.S., Pashirova T.N., Valeva F.G., Zakharova L.Y. // *J. Mol. Liq.* 2014. V. 210. Part A. P. 136–142.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.01.018>
 94. Kontos R.C., Schallenger S.A., Bentley B.S., Morrison K.R., Feliciano J.A., Tascia J.A., Kaplan A.R., Bezpalko M.W., Kassel W.S., Wuest W.M., Minbiole K.P.C. // *ChemMedChem*. 2019. V. 14. № 1. P. 83–87.
<https://doi.org/10.1002/cmde.201800622>
 95. Leitgeb A.J., Feliciano J.A., Sanchez H.A., Allen R.A., Morrison K.R., Sommers K.J., Carden R.G., Wuest W.M., Minbiole K.P.C. // *ChemMedChem*. 2020. V. 15. № 8. P. 667–670.
<https://doi.org/10.1002/cmde.201900662>
 96. Yarinich L.A., Burakova E.A., Zakharov B.A., Boldyreva E.V., Babkina I.N., Tikonova N.V., Silnikov V.N. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. V. 95. P. 563–573.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.033>
 97. Guo J., Qin J., Ren Y., Wang B., Cui H., Ding Y., Mao H., Yan F. // *Polym. Chem.* 2018. V. 9. № 37. P. 4611–4616.
<https://doi.org/10.1039/C8PY00665B>
 98. Yuan Y., Liang S., Li J., Zhang S., Zhang Y. // *J. Mater. Chem. B*. 2019. V. 7. № 37. P. 5620–5625.
<https://doi.org/10.1039/C9TB01264H>
 99. Herman J.L., Wang Y., Lilly E.A., Lallier T.E., Peters B.M., Hamdan S., Xu X., Fidel P.L., Noverr M.C. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017. V. 61. № 4. e02575–16.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02575-16>
 100. Fernandes A.R., dos Santos T., Granja P.L., Sanchez-Lopez E., Garcia M.L., Silva A.M., Souto E.B. // *Int. J. Pharm.* 2022. V. 617. Art. № 121615.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121615>
 101. Herrera K.M.S., da Silva F.K., de Lima W.G., Barbosa C. de S., Goncalves A.M.M.N., Viana G.H.R., Soares A.C., Ferreira J.M.S. // *Med. Chem. Res.* 2020. V. 29. № 6. P. 1084–1089.
<https://doi.org/10.1007/s00044-020-02549-w>
 102. Herrera K.M.S., Lopes G.F.M., Oliveira M.E., Sousa J.F., Lima W.G., Silva F.K., Brito J.C.M., Gomes A.J.P.S., Viana G.H.R., Soares A.C., Ferreira J.M.S. // *Microbiol. Res.* 2022. V. 261. Art. № 127073.
<https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127073>
 103. Araya-Cloutier C., Vincken J.-P., van Ederen R., den Besten H.M.W., Gruppen H. // *Food Chem.* 2018. V. 240. P. 147–155.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.074>
 104. Miklasinska-Majdanik M., Kepa M., Wojtyczka R., Idzik D., Wasik T. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018. V. 15. № 10. Art. № 2321.
<https://doi.org/10.3390/ijerph15102321>
 105. Roy A., Fajardie P., Lepoittevin B., Baudoux J., Lapinte V., Caillol S., Briou B. // *Molecules*. 2022. V. 27. № 4. Art. № 1443.
<https://doi.org/10.3390/molecules27041443>
 106. de Avellar I.G.J., Godoy K., de Magalhaes G.C. // *J. Braz. Chem. Soc.* 2000. V. 11. № 1. P. 22–26.
<https://doi.org/10.1590/S0103-5053200000100005>
 107. Wang R., Luo Y., Cheng C.-J., Huang Q.-H., Huang H.-S., Qin S.-L., Tu Y.-M. // *Chem. Pap.* 2016. V. 70. № 9. P. 1218–1227.
<https://doi.org/10.1515/chempap-2016-0052>
 108. Ma J., Liu N., Huang M., Wang L., Han J., Qian H., Che F. // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 294. Art. № 111669.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111669>
 109. Zhao X., Lv J., Wang L., Han J. // *J. Surfactants Deterg.* 2021. V. 24. № 1. P. 15–33.
<https://doi.org/10.1002/jsde.12449>
 110. Luo Y., Liang W., Ma W., Wang P., Zhu T., Xue S., Yuan Z., Gao H., Chen Y., Wang Y. // *Nanotechnology*. 2020. V. 31. № 26. Art. № 265603.
<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6528/ab7aa4>
 111. Huang M., Ma J., Wu X., Zhao M., Wang L., Che F., Qian H. // *J. Surfactants Deterg.* 2019. V. 22. № 6. P. 1289–1298.
<https://doi.org/10.1002/jsde.12324>
 112. Kataev V.E., Stroykina I.Y., Zakharova L.Y. // *Russ. Chem. Bull.* 2014. V. 63. № 9. P. 1884–1900.
<https://doi.org/10.1007/s11172-014-0680-x>
 113. Gabdrakhmanov D.R., Voronin M.A., Zakharova L.Y., Konovalov A.I., Khaybullin R.N., Stroykina I.Y., Ka-

- taev V.E., Faizullin D.A., Gogoleva N.E., Konnova T.A., Salnikov V.V., Zuev Yu.F.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013. V. 15. № 39. Art. № 16725.
<https://doi.org/10.1039/C3CP51511G>
114. *Bhadani A., Rane J., Veresmortean C., Banerjee S., John G.* // *Soft Matter*. 2015. V. 11. № 15. P. 3076–3082.
<https://doi.org/10.1039/C5SM00157A>
115. *Feng X., Xiao Z., Yang Y., Chen S., Liao S., Luo H., He L., Wang Z., Fan G.* // *Nat. Prod. Commun.* 2021. V. 16. № 2. P. 1–8.
<https://doi.org/10.1177/1934578X21992218>
116. *Zhang L., Feng X.-Z., Xiao Z.-Q., Fan G.-R., Chen S.-X., Liao S.-L., Luo H., Wang Z.-D.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 20. Art. № 11299.
<https://doi.org/10.3390/ijms22011299>
117. *Heise N., Friedrich S., Temml V., Schuster D., Siewert B., Csuk R.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. V. 227. Art. № 113947.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113947>
118. *Peng Y., Chang J., Xiao Z., Huang J., Xu T., Chen S., Fan G., Liao S., Wang Z., Luo H.* // *Nat. Prod. Commun.* 2022. V. 17. № 2. P. 1–10.
<https://doi.org/10.1177/1934578X221078452>
119. *Xia X., Chen Y., Wang L., Yang Z.-G., Ma X.-D., Zhao Z.-G., Yang H.-J.* // *Steroids*. 2021. V. 166. Art. № 108774.
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108774>
120. *Forte B., Malgesini B., Piutti C., Quartieri F., Scolaro A., Papeo G.* // *Mar. Drugs*. 2009. V. 7. P. 705–753.
<https://doi.org/10.3390/md7040705>
121. *Santos A.P., Moreno P.R.H.* Alkaloids Derived from Histidine: Imidazole (Pilocarpine, Pilocosine). In: *Natural Products*. Ramawat K., Mérillon J.M. (Eds.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2013. P. 861–882.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_27
122. *Crncevic D., Krce L., Mastelic L., Maravic A., Soldo B., Aviani I., Primožic I., Odzak R., Sprung M.* // *Bioorg. Chem.* 2021. V. 112. Art. № 104938.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104938>

AMMONIUM AMPHIPHILES BASED ON NATURAL COMPOUNDS: DESIGN, SYNTHESIS, PROPERTIES AND BIOMEDICAL APPLICATIONS. A REVIEW

T. N. Pashirova^a, Z. M. Shaikhutdinova^a,

Corresponding Member of the RAS V. F. Mironov^a, and A. V. Bogdanov^{a,#}

^a *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 420088 Kazan, Russian Federation*

[#] *E-mail: abogdanov@inbox.ru*

This review analyzes and systematizes data for the last three years on the use of amphiphilic quaternary ammonium compounds (QAC) based on natural structures in the search for new antibacterial and anticancer agents. As part of the analysis, publications on the properties of QAC based on heterocyclic and pyridine alkaloids, alkylated phenols, terpenoids, and steroids were considered. Attempts have been made to reveal the relationship between the structure of ammonium salts and their supramolecular self-organization, biological activity, and cytotoxicity. From the point of view of ease of chemical modification, availability, biorelevance and effectiveness against pathogen bacterial strains and antitumor activity, prospects for the use of natural platforms for extended trials have been identified.

Keywords: ammonium salts, amphiphiles, antimicrobial activity, “structure–activity”, alkaloids, terpenoids, steroids, natural compounds