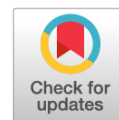


УДК 615.31

<https://doi.org/10.17816/MAJ87582>

## КУМАРИНЫ КАК ОСНОВА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: ДА ИЛИ НЕТ?

Е.В. Литасова, В.В. Ильин, Л.В. Мызников, М.А. Брусина, Л.Б. Пиотровский

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Для цитирования:** Литасова Е.В., Ильин В.В., Мызников Л.В., Брусина М.А., Пиотровский Л.Б. Кумарины как основа для разработки лекарственных веществ: да или нет? // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22. № 3. С. 27–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ87582>

Рукопись получена: 11.11.2021

Рукопись одобрена: 19.03.2022

Опубликована: 30.09.2022

Известно, что кумарины обладают широким спектром биологической активности. Однако применение в клинике нашли лишь отдельные их производные (например, антикоагулянт варфарин и глистогонный препарат галоксон). В настоящей статье на ряде примеров рассматриваются биологическая активность производных кумарина, механизмы действия этих соединений и проблемы, возникающие при разработке новых лекарственных препаратов, а также перспективы использования кумаринов как соединений-лидеров.

**Ключевые слова:** кумарины; соединения-лидеры; токсичность; противосудорожные препараты; противовоспалительные препараты.

## COUMARINS AS A BASE FOR THE DRUG DEVELOPMENT: YES OR NO?

Elena V. Litasova, Viktor V. Iljin, Leonid V. Myznikov, Maria A. Brusina, Levon B. Piotrovskiy

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

**For citation:** Litasova EV, Iljin VV, Myznikov LV, Brusina MA, Piotrovskiy LB. Coumarins as a base for the drug development: yes or no? *Medical Academic Journal*. 2022;22(3):27–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ87582>

Received: 11.11.2021

Accepted: 19.03.2022

Published: 30.09.2022

It is well known that coumarin derivatives are widely distributed in nature and have a wide spectrum of biological activity. At the same time, only a few compounds containing a coumarin fragment are used in the clinics. These compounds include for example the anticoagulant warfarin and the anthelmintic drug haloxon. In the present article is discussed the few examples of biological activity of coumarin derivatives, the mechanisms of action of these compounds and the problems that arise in the development of new drugs, as well as the prospects for using coumarins as leader compounds.

**Keywords:** coumarins; lead-compound; toxicity; anticonvulsants; anti-inflammatory drugs.

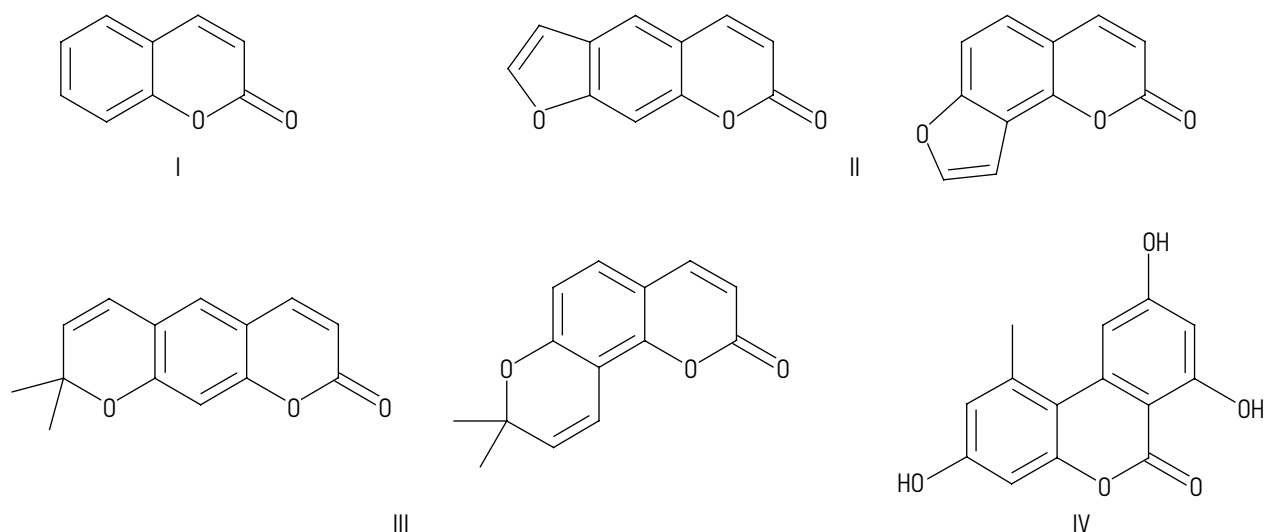
В течение многих лет основным направлением в создании новых лекарственных веществ была модификация природных соединений растительного происхождения. Растения представляют собой практически неисчерпаемый источник биологически активных веществ, которые можно использовать в качестве лекарств или же в роли химических соединений-лидеров (*lead compound*), обладающих желаемой, интересной, но не оптимизированной биологической активностью. С помощью последующей оптимизации структуры соединение-лидер может быть преобразовано в лекарственный препарат [1].

В жизнедеятельности растений важную роль играют так называемые вторичные метаболиты — органические вещества, синтезируемые организмом, прямо не участвующие в основном (первичном) обмене веществ, но выполняющие другие важные функции [2]. К вторичным метаболитам растений относятся алкалоиды, терпеноиды, фенольные соединения и другие классы веществ, в том числе и кумарины. Они участвуют во взаимодействии с окружающей средой, в проявлении

защитных реакций и т. п. Растения не способны к движению, поэтому в процессе эволюции они выработали свой способ химической защиты от атак вредителей и патогенов (травоядных насекомых и животных-гербиворов, вирусов, нематод, бактерий и грибов), заключающийся в синтезе веществ, отпугивающих врагов [3, 4]. Поскольку такие угрозы со стороны окружающей среды достаточно разнообразны, то и механизмы действия подобных соединений должны быть различны.

Собственно говоря, именно «вторичные метаболиты растений» и составляют основной массив природных соединений. А отсюда следует, что «многофункциональность» подобных классов соединений определяется самой Природой.

Как уже сказано выше, одним из классов «вторичных метаболитов» является кумарин и его производные. Роль производных кумарина как вторичных метаболитов в жизнедеятельности растений разнообразна: одни из них ингибируют рост растений, другие его стимулируют, третьи выступают как защитные средства. Сам кумарин подавляет аппетит и поэтому представляет собой



**Рис. 1.** Кумарин (I), фуранокумарины (II), пиранокумарины (III) и пиронзамещенные кумарины (IV)

**Fig. 1.** Coumarin (I), furano- (II), pyrano- (III) and pyronsubstituted coumarins (IV)

пусть слабую, но достаточно эффективную защиту от животных, употребляющих в пищу растения, его содержащие. Хотя он имеет приятный сладкий запах, вкус у него горький, и животные, как правило, его избегают [5].

На сегодняшний день спектр биологических эффектов, проявляемых кумаринами и их производными, очень широк [6–8]. Среди этих соединений известны противосудорожные [9], противоопухолевые [10–14], антибактериальные, противовирусные [15, 16], противовоспалительные вещества, антикоагулянты, антиоксиданты [17] и вещества со многими другими видами активности. Такой широкий спектр биологической активности этих соединений и стал основной причиной того, что они привлекают внимание многих исследователей в области медицинской химии. Однако в наши задачи входит не подробное описание всего спектра активности кумаринов, а выделение проблем, возникающих при дизайне на их основе других веществ.

**Цель работы** — оценка перспективности использования кумаринового бицикла в дизайне лекарственных веществ.

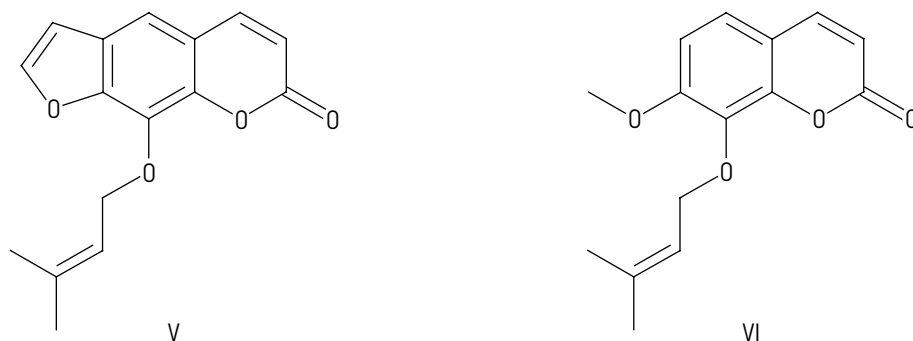
По химическому строению кумарины — гетероциклические соединения, производные *цис-о*-оксикоричной кислоты, в основе структуры которых лежит 9,10-бензо- $\alpha$ -пирон (ненасыщенный ароматический лактон *цис-о*-оксикоричной кислоты).

Под общим названием «кумарины» скрывается целое семейство соединений, включающее сам кумарин (I), 6,7- и 7,8-фуранокумарины (II), 6,7- и 7,8-пиранокумарины (III), пиронзамещенные кумарины (IV) (рис. 1), а также ряд более сложных соединений.

Рассмотрим теперь данные по биологической активности производных кумарина.

Известно, что некоторые из кумаринов проявляют противосудорожные свойства, например императорин (V) и остхол (VI) (рис. 2).

Наличие противосудорожного действия у императорина и остхола сомнений не вызывает, но уж очень высоки дозы. У императорина значение полуэффективной дозы ( $ED_{50}$ ) составляет 167–290 мг/кг, у остхола — 253–639 мг/кг. Однако значения защитных индексов [показатели средней токсической дозы ( $TD_{50}$ ) к  $ED_{50}$ ] этих



**Рис. 2.** Структуры императорина (V) и остхола (VI)

**Fig. 2.** Structures of the emperorin (V) and osthol (VI)

соединений оказались сравнимы с таковыми для вальпроевой кислоты [18, 19]. Отмечалось, что кумарины проявляют противосудорожное действие не только через рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) типа А, но и по другим механизмам.

Если внимательно посмотреть на строение императорина (V) и остхола (VI), то первое, что привлекает внимание, — наличие оксипутильного радикала в 8-м положении кумарина. Поэтому интересны результаты работ [20, 21], в которых исследована серия замещенных 4-аминокумаринов, а также их амино- и тиоаналогов (VII) (рис. 3). Оказалось, что соединения с кумариновым гетероциклическим ядром, содержащие остаток ГАМК со свободными карбоксильными группами, более активны в тесте электрошоковых судорог, тогда как соединения с метиловым эфиром ГАМК проявили большую активность в модели коразоловых судорог.

Из этих данных очевидно, что в изученной серии соединений противосудорожное действие проявляется по различным механизмам. А из этого однозначно следует, что данная серия неконгенерична, и потому пытаться устанавливать на ее основе какие-либо связи структура — активность нельзя.

В работе [22] помимо производного 4-аминокумарина изучено противосудорожное действие ряда производных 7-гидроксикумаринов (VIII) (рис. 4).

На моделях никотиновых и коразоловых судорог было показано, что все эти производные обладают противосудорожным действием, причем наибольшую активность в дозе 20 мг/кг проявила 4-[(3-нитро-2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)амино]бутановая кислота, тогда как 7-(2-морфолино-2-оксоэтокси)-2*H*-хромен-2-он предотвращал судороги только в дозе 200 мг/кг. Авторы предполагают, что *противосудорожное действие исследуемых веществ осуществляется по различным механизмам*.

Еще одно производное кумарина, проявляющее противосудорожную активность, — эскулетин (IX) (6,7-дигидроксикумарин) (рис. 5). Он значительно снижает действие максимального электрошока, но не вызывает при этом седативный и миорелаксационный эффект. Поэтому считается, что его эффекты опосредо-

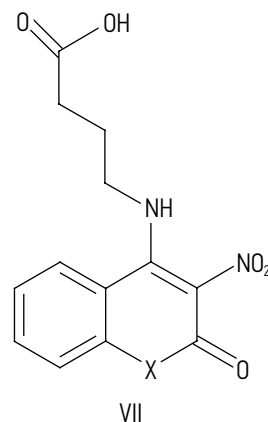


Рис. 3. Производные аминокумаринов (VII, X = O, NH, S), обладающие противосудорожной активностью  
Fig. 3. Derivatives of aminocoumarins with anticonvulsant activity (VII, X = O, NH, S)

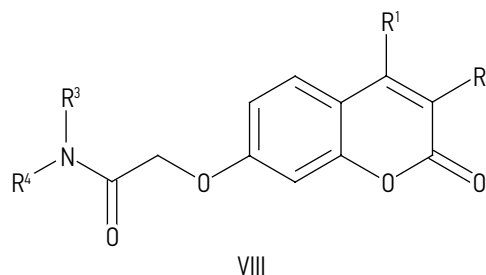


Рис. 4. Производные 7-гидроксикумаринов, обладающие противосудорожной активностью (VIII)  
Fig. 4. Derivatives of 7-hydroxycoumarins with anticonvulsant activity (VIII)

ваны через ГАМКергическую рецепторную систему [23].

О наличии существенной противосудорожной активности у кумаринов свидетельствуют также данные первичных исследований некоторых фуранокумаринов из плодов *Heracleum crenatifolium* [24].

Уже этот краткий обзор показывает, что, хотя многие производные кумарина и обладают противосудорожным действием, оно реализуется по различным механизмам, что существенно снижает ценность приведенных данных, так как никаких однозначных выводов о связи структуры с противосудорожной активностью сделать нельзя, поэтому прогноз противосудорожной активности новых соединений становится невозможным.

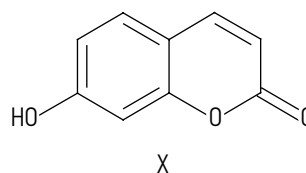
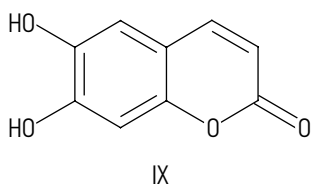


Рис. 5. Эскулетин (IX) и умбеллиферон (X)

Fig. 5. Esculetin (IX) and umbelliferone (X)

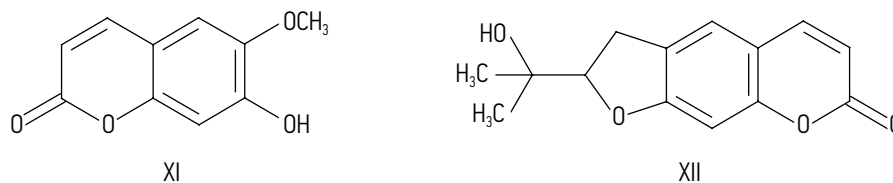


Рис. 6. Скополетин (XI) и мармезин (XII)

Fig. 6. Scopoletin (XI) and marmesin (XII)

Еще одно осложнение при анализе механизмов биологического действия кумаринов: метаболизм производных кумарина зависит от вида животных. Например, пути распада соединений у человека и крыс сильно отличаются: в первом случае происходит гидроксилирование в положениях 3 и 7, а во втором — идет разрушение гетероцикла с образованием *o*-гидроксифенилуксусной кислоты [25].

Результаты исследований 17 производных кумарина растительного происхождения [императорин (V), виснагин, уролитин А, уролитин В, скополетин (XI), эскулин, эскулетин (IX), умбеллиферон (X), фраксетин, фраксин, дафнетин, аномалин, веделолактон, глицикумарин, гидранголостин, остроген и изоимператрин] как антиоксидантных и противовоспалительных агентов описаны в работе [26]. То, что эскулетин (IX), умбеллиферон (X) и умбеллиферон-6-карбоновая кислота (УМС) проявляют противовоспалительную и антиоксидантную активность, показано в исследовании [27]. Среди всех производных кумаринов эскулетин (IX) занимает первое место по защите клеток от окислительного повреждения. Он проявляет антиоксидантную активность, снижая уровни холестерина и липидов в плазме крови, снижает уровень реакции адгезии в лейкоцитах и эндотелиальных клетках, тем самым подавляя секрецию растворимых молекул межклеточной адгезии, ответственных за воспаление [28].

Эскулетин (IX) и умбеллиперин — ингибиторы метаболизма липоксигеназы и циклооксигеназы, так как способны блокировать циклооксигеназу [29]. Они обладают спазмолитической активностью, вызывая облегчение боли и расслабление, причем скополетин (XI) — важный компонент калины, применяемый при спазмолитической матке, вызванном блокадой вегетативных нейромедиаторов [30]. Производное кумарина калиптериксин снижает образование оксида азота (NO), фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 бета [31].

Следует отметить, схожую картину: *один и тот же тип фармакологической активности у разных кумаринов связан с включением различных механизмов действия.*

Многие кумарины, например 4-метилэскулетин, замещенные 4-метилкумарины, скопо-

летин (XI) и умбеллиферон (X), обладают и антиоксидантной активностью. Различные метилкумарины способны действовать как ловушки для свободных радикалов, так же как ингибиторы перекисного окисления [32, 33].

В последние два десятилетия появляется все больше данных об использовании кумаринов и их производных при диабете [34]. Для лечения диабета полезными оказались экстракты плодов бенгальской айвы (*Aegle marmelos* Corr., *Rutaceae*), применяемые в традиционной индийской медицине: в них преимущественно содержится фурукумарин мармезин (XII) (рис. 6) [35]. Следует подчеркнуть, что действие экстракта из плодов *Aegle marmelos* было сильнее, нежели действие глибенкламида при дозе обоих 250 мг/кг [36].

Считается, что природные кумарины и их производные проявляют терапевтический эффект при диабете и его осложнениях за счет восстановления повреждений бета-клеток поджелудочной железы, улучшения передачи сигналов инсулина [37, 38] и обеспечения противовоспалительной [39] и антиоксидантной [40] защиты.

Остхол (VI) заметно снижает уровень глюкозы в крови, не снижая уровень инсулина или липидов [41]. Скополетин (XI) реактивирует стимулированное инсулином фосфорилирование протеинкиназы, кодируемой геном *Akt*, в инсулинорезистентных гепатоцитах и усиливает экспрессию PPAR $\gamma$ 2 (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2) в адипоцитах [42].

Одна из защитных реакций растений на поражение — индуцированное накопление микробных низкомолекулярных вторичных метаболитов, известных как фитоалексины. Молекулы фитоалексинов, обладающие антимикробным действием и часто антиоксидантными свойствами, синтезируются *de novo* растениями и накапливаются только при действии патогенов в местах заражения [43]. Способностью действовать как фитоалексины обладают и некоторые кумарины [44].

Такое множество типов биологической активности, проявляемой кумаринами, определяется как химической структурой, так и физико-химическими свойствами гетероциклической основы. Цикл 2*H*-хромен-2-она имеет ароматическую (а следовательно, плоскую) липофильную структуру и способен взаимодействовать с различными липофильными сайтами связывания

(за счет или стэкинг-взаимодействий, или образования сильных гидрофобных связей). Более того, лактоновая группа кумарина позволяет ему ацилировать целевые белки, что подтверждается ковалентным механизмом ингибирования некоторых ферментов. Фактически ферменты с эстеразной активностью также могут открывать лактоновое кольцо, и соединения, образующиеся в результате этого гидролиза, могут быть причиной наблюдаемой биологической активности. В этом случае кумарины действуют как пролекарства. Этот механизм действия был предложен для ингибирования карбоангидразы (которая также обладает активностью эстеразы) рядом природных кумаринов [45]. Лактоновое кольцо кумаринов и 3,4-дигидрокумаринов может ацилировать такие сериновые протеазы, как эластаза лейкоцитов человека [46] и калликреин [47]. Таким образом, кумарины проявляют биологические эффекты в результате образования не только надмолекулярных комплексов с мишенями, но и прямых ковалентных связей, приводящих к необратимой модификации мишени.

Казалось бы, кумарины — очень выгодные структуры для медицинской химии, так как их строение допускает различные пути химических модификаций, приводящие к огромному числу производных. Разнообразие биологических свойств кумаринов настолько широко, что среди них есть вещества, противовирусная активность которых проявляется в действии на разные стадии цикла репликации вируса ВИЧ: прикрепление вируса к клетке-хозяину, слияние с клеточной мембраной, интеграция, сборка; и это помимо традиционного действия — ингибирования обратной транскриптазы, протеазы и интегразы [48]. Однако такой широкий спектр биологической активности приводит к тому, что во многих случаях трудно сделать какие-либо выводы относительно связи структура — активность в ряду кумаринов, выделить роль основы кумаринового бицикла [49, 50].

А это значит, что при изучении связи структура — активность для каждой конкретной серии соединений необходимо доказывать ее конгенеричность, так как в ином случае невозможно выделить действительные закономерности и планировать рациональный дизайн. На это накладывається еще и достаточно сложная картина метаболизма как самого кумарина, так и его производных: тесты *in vivo*, выполненные на грызунах, могут давать результаты, которые нельзя переносить на людей [25].

Все это настолько осложняет работу с кумаринами, что закономерен вопрос: а пригодны ли эти соединения вообще для дизайна лекарственных веществ? Тем более что за столько лет активных поисков создано лишь два препарата на основе

кумарина — антикоагулянт непрямого действия варфарин и глистогонный препарат галоксон.

При этом варфарин — не самый удобный для применения препарат. Он взаимодействует со многими другими широко используемыми лекарственными препаратами, и его метаболизм может сильно различаться у разных пациентов. Сообщается, что с варфарином взаимодействуют и некоторые пищевые продукты [51]. Препараты, хорошо связывающиеся с белками, могут вытеснять варфарин из сывороточного альбумина и вызывать увеличение международного нормализованного отношения — основного показателя свертываемости крови [52]. Это приводит к сложности подбора правильной дозировки.

Оценивая все имеющиеся данные по биологической и фармакологической активностям кумарина и его производных, следует с сожалением отметить, что более чем столетие исследований этого ряда не показало особых перспектив в их использовании для дизайна лекарственных веществ. В первую очередь это объясняется проблемами установления связей структура — активность как в отдельных сериях производных, так и во всем классе. Небольшие структурные изменения могут приводить к появлению у соединения принципиально других свойств, то есть нарушать конгенеричность исследуемой серии. Это в свою очередь делает невозможными его использование в качестве соединения-лидера и рациональный дизайн на его основе. Сам принцип, используемый Природой для защиты растений, определяет биологическое разнообразие механизмов действия «вторичных метаболитов растений» даже внутри одного класса.

К сожалению, вывод о трудностях выбора соединения-лидера из какого-то химического класса природных соединений относится не только к кумаринам, но и к большинству других классов «вторичных метаболитов растений».

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Статья не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с подготовкой и публикацией статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.В. Лутасова* — анализ литературы и окончательный вариант текста; *В.В. Ильин, Л.В. Мызников, М.А. Брусина* — подбор литературы, подготовка текста статьи; *Л.Б. Пиотровский* — идея статьи.



## Additional information

**Funding sources.** The article has no sponsorship.

**Competing interests.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Authors' contribution.** All authors made a significant contribution to the development of the concept and preparation of the article, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: *E.V. Litasova* — analysis of the literature and the final version of the text; *V.V. Iljin, L.V. Myznikov, M.A. Brusina* — selection of literature, preparation of draft article; *L.B. Piotrovsky* — the idea of the article.

## Список литературы

1. Зефилова О.Н., Балакин К.В., Красавин М.Ю. и др. Глоссарий русскоязычных терминов в медицинской химии // Известия Академии наук СССР. Серия химическая. 2019. № 12. С. 2381–2395.
2. Bourgaud F., Gravot A., Milesi S., Gontier E. Production of plant secondary metabolites: a historical perspective // *Plant Science*. 2001. Vol. 161, No. 5. P. 839–851. DOI: 10.1016/S0168-9452(01)00490-3
3. Dangl J., Jones J. Plant pathogens and integrated defense responses to infection // *Nature*. 2001. Vol. 411, No. 6839. P. 826–833. DOI: 10.1038/35081161
4. Iqbal Z., Iqbal M.S., Hashem A. et al. Plant defense responses to biotic stress and its interplay with fluctuating dark/light conditions // *Front. Plant Sci*. 2021. Vol. 12. P. 631810. DOI: 10.3389/fpls.2021.631810
5. Link K.P. The discovery of dicumarol and its sequels // *Circulation*. 1959. Vol. 19, No. 1. P. 97–107. DOI: 10.1161/01.CIR.19.1.97
6. Jain P.K., Joshi H. Coumarin: chemical and pharmacological profile // *J. Appl. Pharm. Sci*. 2012. Vol. 2, No. 6. P. 236–240. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2643
7. Medina F.G., Marrero J.G., Macías-Alonso M. et al. Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity // *Nat. Prod. Rep*. 2015. Vol. 32, No. 10. P. 1472–1507. DOI: 10.1039/c4np00162a
8. Deng M., Xie L., Zhong L. et al. Imperatorin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics // *Eur. J. Pharmacol*. 2020. Vol. 879. P. 173124. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173124
9. Bryda J., Zagaja M., Szewczyk A., Andres-Mach M. Coumarins as potential supportive medication for the treatment of epilepsy // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2019. Vol. 79, No. 2. P. 126–132. DOI: 10.21307/ane-2019-011
10. Kostova I. Studying plant derived coumarins for their pharmacological and therapeutic properties as potential anticancer drugs // *Expert. Opin. Drug Discov*. 2007. Vol. 2, No. 12. P. 1605–1618. DOI: 10.1517/17460441.2.12.1605
11. Akkol E.K., Genc Y., Karpuz B. et al. Coumarins and coumarin-related compounds in pharmacotherapy of cancer // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, No. 7. P. 1959. DOI: 10.3390/cancers12071959
12. Al-Warhi T., Sabt A., Elkaeed E.B., Eldehna W.M. Recent advancements of coumarin-based anticancer agents: An up-to-date review // *Bioorg. Chem*. 2020. Vol. 103. P. 104163. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104163
13. Venkata Sairam K., Gurupadaya B.M., Chandan R.S. et al. A Review on chemical profile of coumarins and their therapeutic role in the treatment of cancer // *Curr. Drug Deliv*. 2016. Vol. 13, No. 2. P. 186–201. DOI: 10.2174/1567201812666150702102800
14. Thakur A., Singla R., Jaitak V. Coumarins as anticancer agents: a review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies // *Eur. J. Med. Chem*. 2015. Vol. 28, No. 101. P. 476–495. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.07.010
15. Hassan M.Z., Osman H., Ali M.A., Ahsan M.J. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents // *Eur. J. Med. Chem*. 2016. Vol. 123. P. 236–255. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.07.056
16. Mishra S., Pandey A., Manvati S. Coumarin: an emerging antiviral agent // *Heliyon*. 2020. Vol. 6, No. 1. P. e03217. DOI: 10.1016/heliyon.2020.e03217
17. Kostova I., Bhatia S., Grigorov P. et al. Coumarins as antioxidants // *Curr. Med. Chem*. 2011. Vol. 18, No. 25. P. 3929–3951. DOI: 10.2174/092986711803414395
18. Luszczki J.J., Andres-Mach M., Cisowski W. et al. Osthole suppresses seizures in the mouse maximal electroshock seizure model // *Eur. J. Pharmacol*. 2009. Vol. 607, No. 1–3. P. 107–109. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.02.022
19. Luszczki J.J., Wojda E., Andres-Mach M. et al. Anticonvulsant and acute neurotoxic effects of imperatorin, osthole and valproate in the maximal electroshock seizure and chimney tests in mice: a comparative study // *Epilepsy Res*. 2009. Vol. 85, No. 2–3. P. 293–299. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2009.03.027
20. Mokrov G.V., Savel'ev V.L., Voronina T.A. et al. Synthesis and anticonvulsant activity of N-substituted 4-amino-3-nitrocoumarins // *Pharm. Chem. J*. 2019. Vol. 53, No. 2. P. 118–124. DOI: 10.1007/s11094-019-01964-7
21. Mokrov G.V., Litvinova S.A., Voronina T.A. et al. Design, synthesis, and anticonvulsant evaluation of 4-GABA-3-nitrocoumarins, 1-thiocoumarins, quinolone-2-ones, and their derivatives // *Med. Chem. Res*. 2019. Vol. 28, No. 11. P. 1901–1911. DOI: 10.1007/s00044-019-02422-5
22. Yakovleva E.E., Myznikov L.V., Shabanov P.D. Comparison of the anticonvulsant activities of substituted hydroxycoumarins and 4-[(3-nitro-2-oxo-2h-chromen-4-yl)amino] butanoic acid // *Pharm. Chem. J*. 2020. Vol. 54, No. 9. P. 904–908. DOI: 10.1007/s11094-020-02294-9
23. Woo T.S., Yoon S.Y., de la Pena I.C. et al. Anticonvulsant effect of *Artemisia capillaris* Herba in mice // *Biomol. Ther*. 2011. Vol. 19, No. 3. P. 342–347. DOI: 10.4062/biomolther.2011.19.3.342
24. Tosun F., Kizilaya C.A., Erol K. et al. Anticonvulsant activity of furanocoumarins and the essential oil obtained from the fruits of *Heracleum crenatifolium* // *Food Chem*. 2008. Vol. 107, No. 3. P. 990–993. DOI: 10.1016/j.foodchem.2007.08.085
25. Egan D., O'Kennedy R., Moran E. et al. The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds // *Drug Metab. Rev*. 1990. Vol. 22, No. 5. P. 503–529. DOI: 10.3109/03602539008991449
26. Kirsch G., Abdelwahab A.B., Chaimbault P. Natural and synthetic coumarins with effects on inflammation // *Molecules*. 2016. Vol. 21, No. 10. P. 1322. DOI: 10.3390/molecules21101322
27. Zhao D., Islam M.N., Ahn B.R. et al. *In vitro* antioxidant and anti-inflammatory activities of *Angelica decursiva* // *Arch. Pharm. Res*. 2012. Vol. 35, No. 1. P. 179–192. DOI: 10.1007/s12272-012-0120-0

28. Liang C., Ju W., Pei S. et al. Pharmacological activities and synthesis of esculetin and its derivatives: a mini-review // *Molecules*. 2017. Vol. 22, No. 3. P. 387. DOI: 10.3390/molecules22030387
29. Iranshahi M., Askari M., Sahebkar A. et al. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin // *DARU J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 17, No. 2. P. 99–103.
30. Jarboe C.H., Zirvi K.A., Nicholson J.A. et al. Scopoletin, an antispasmodic component of *Viburnum opulus* and *Prunifolium* // *J. Med. Chem.* 1967. Vol. 10, No. 3. P. 488–489. DOI: 10.1021/jm00315a045
31. Khan S., Shehzad O., Cheng M.S. et al. Pharmacological mechanism underlying anti-inflammatory properties of two structurally divergent coumarins through the inhibition of pro-inflammatory enzymes and cytokines // *J. Inflamm. (Lond)*. 2015. Vol. 12. P. 47. DOI: 10.1186/s12950-015-0087-y
32. Fylaktakidou K.C., Hadjipavlou-Litina D.J., Litinas K.E. et al. Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/antioxidant activities // *Curr. Pharm. Des.* 2004. Vol. 10, No. 30. P. 3813–3833. DOI: 10.2174/1381612043382710
33. Kancheva V.D., Slavova-Kazakova A.K., Angelova S.E. et al. Protective effects of 4-methylcoumarins and related compounds as radical scavengers and chain-breaking antioxidants // *Biochimie*. 2017. Vol. 140. P. 133–145. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.07.010
34. Li H., Yao Y., Li L. Coumarins as potential antidiabetic agents // *J. Pharm. Pharmacol.* 2017. Vol. 69, No. 10. P. 1253–1264. DOI: 10.1111/jphp.12774
35. Seema P.V., Sudha B., Padayatti P.S. et al. Kinetic studies of purified malate dehydrogenase in liver of streptozotocin-diabetic rats and the effect of leaf extract of *Aegle marmelose* (L.) Correa ex Roxb // *Indian J. Exp. Biol.* 1996. Vol. 34, No. 6. P. 600–602.
36. Kamalakkannan N., Prince P.S. Hypoglycaemic effect of water extracts of *Aegle marmelos* fruits in streptozotocin diabetic rats // *J. Ethnopharmacol.* 2003. Vol. 87, No. 2–3. P. 207–210. DOI: 10.1016/S0378-8741(03)00148-x
37. Yao Y., Zhao X., Xin J. et al. Coumarins improved type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin in mice via antioxidation // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2018. Vol. 96, No. 8. P. 765–771. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0612
38. Nurul Islam M., Jung H.A., Sohn H.S. et al. Potent  $\alpha$ -glucosidase and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors from *Artemisia capillaris* // *Arch. Pharm. Res.* 2013. Vol. 36, No. 5. P. 542–552. DOI: 10.1007/s12272-013-0069-7
39. Wu S.J. Osthole attenuates inflammatory responses and regulates the expression of inflammatory mediators in hepg2 cells grown in differentiated medium from 3T3-L1 preadipocytes // *J. Med. Food*. 2015. Vol. 18, No. 9. P. 972–979. DOI: 10.1089/jmf.2014.3314
40. Prabakaran D., Ashokkumar N. Protective effect of esculetin on hyperglycemia-mediated oxidative damage in the hepatic and renal tissues of experimental diabetic rats // *Biochimie*. 2013. Vol. 95, No. 2. P. 366–373. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.10.008
41. Liang H.J., Suk F.M., Wang C.K. et al. Osthole, a potential antidiabetic agent, alleviates hyperglycemia in db/db mice // *Chem. Biol. Interact.* 2009. Vol. 181, No. 3. P. 309–315. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.08.003
42. Zhang W.Y., Lee J.J., Kim Y. et al. Amelioration of insulin resistance by scopoletin in high-glucose-induced, insulin-resistant HepG2 cells // *Horm. Metab. Res.* 2010. Vol. 42, No. 13. P. 930–935. DOI: 10.1055/s-0030-1265219
43. Hammerschmidt R. Phytoalexins: what have we learned after 60 years? // *Annu. Rev. Phytopathol.* 1999. Vol. 37. P. 285–306. DOI: 10.1146/annurev.phyto.37.1.285
44. Asif M. Pharmacological activities and phytochemistry of various plants containing coumarin derivatives // *Curr. Sci. Perspectives*. 2015. Vol. 1, No. 3. P. 77–90.
45. Davis R.A., Vullo D., Supuran C.T., Poulsen S.A. Natural product polyamines that inhibit human carbonic anhydrases // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 374079. DOI: 10.1155/2014/374079
46. Pochet L., Frédéric R., Masereel B. Coumarin and isocoumarin as serine protease inhibitors // *Curr. Pharm. Des.* 2004. Vol. 10, No. 30. P. 3781–3796. DOI: 10.2174/1381612043382684
47. Tan X., Soualmia F., Furio L. et al. Toward the first class of suicide inhibitors of kallikreins involved in skin diseases // *J. Med. Chem.* 2015. Vol. 58. P. 598–612. DOI: 10.1021/jm500988d
48. Xu Z., Chen Q., Zhang Y., Liang C. Coumarin-based derivatives with potential anti-HIV activity // *Fitoterapia*. 2021. Vol. 150. P. 104863. DOI: 10.1016/j.fitote.2021.104863
49. Kang S.Y., Kim Y.C. Neuroprotective coumarins from the root of *Angelica gigas*: structure-activity relationships // *Arch. Pharm. Res.* 2007. Vol. 30, No. 11. P. 1368–1373. DOI: 10.1007/BF02977358
50. Marumoto S., Miyazawa M. Structure-activity relationships for naturally occurring coumarins as  $\beta$ -secretase inhibitor // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20, No. 2. P. 784–788. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.12.002
51. Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165, No. 10. P. 1095–1106. DOI: 10.1001/archinte.165.10.1095
52. Gage B.F., Fihn S.D., White R.H. Management and dosing of warfarin therapy // *Am. J. Med.* 2000. Vol. 109, No. 6. P. 481–488. DOI: 10.1016/S0002-9343(00)00545-3

## References

- Zefirova ON, Balakin KV, Krasavin MJu, et al. Glossarii russkoyazychnykh terminov v meditsinskoi khimii. *Russian Chemical Bulletin*. 2019;(12):2381–2395. (In Russ.)
- Bourgauud F, Gravot A, Milesi S, Gontier E. Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. *Plant Science*. 2001;161(5):839–851. DOI: 10.1016/S0168-9452(01)00490-3
- Dangl J, Jones J. Plant pathogens and integrated defense responses to infection. *Nature*. 2001;411(6839):826–833. DOI: 10.1038/35081161
- Iqbal Z, Iqbal MS, Hashem A, et al. Plant defense responses to biotic stress and its interplay with fluctuating dark/light conditions. *Front Plant Sci*. 2021;12:631810. DOI: 10.3389/fpls.2021.631810
- Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. 1959;19(1):97–107. DOI: 10.1161/01.CIR.19.1.97
- Jain PK, Joshi H. Coumarin: chemical and pharmacological profile. *J Appl Pharm Sci*. 2012;2(6):236–240. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2643
- Medina FG, Marrero JG, Macías-Alonso M, et al. Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity. *Nat Prod Rep*. 2015;32(10):1472–1507. DOI: 10.1039/c4np00162a

8. Deng M, Xie L, Zhong L, et al. Imperatorin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics. *Eur J Pharmacol.* 2020;879:173124. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173124
9. Bryda J, Zagaja M, Szewczyk A, Andres-Mach M. Coumarins as potential supportive medication for the treatment of epilepsy. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2019;79(2):126–132. DOI: 10.21307/ane-2019-011
10. Kostova I. Studying plant derived coumarins for their pharmacological and therapeutic properties as potential anticancer drugs. *Expert Opin Drug Discov.* 2007;2(12):1605–1618. DOI: 10.1517/17460441.2.12.1605
11. Akkol EK, Genc Y, Karpuz B, et al. Coumarins and coumarin-related compounds in pharmacotherapy of cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1959. DOI: 10.3390/cancers12071959
12. Al-Warhi T, Sabt A, Elkaeed EB, Eldehna WM. Recent advancements of coumarin-based anticancer agents: An up-to-date review. *Bioorg Chem.* 2020;103:104163. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104163
13. Venkata Sairam K, Gurupadayya BM, Chandan RS, et al. A Review on chemical profile of coumarins and their therapeutic role in the treatment of cancer. *Curr Drug Deliv.* 2016;13(2):186–201. DOI: 10.2174/1567201812666150702102800
14. Thakur A, Singla R, Jaitak V. Coumarins as anticancer agents: a review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *Eur J Med Chem.* 2015;28;101:476–495. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.07.010
15. Hassan MZ, Osman H, Ali MA, Ahsan MJ. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents. *Eur J Med Chem.* 2016;123:236–255. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.07.056
16. Mishra S, Pandey A, Manvati S. Coumarin: an emerging antiviral agent. *Heliyon.* 2020;6(1):e03217. DOI: 10.1016/heliyon.2020.e03217
17. Kostova I, Bhatia S, Grigorov P, et al. Coumarins as antioxidants. *Curr Med Chem.* 2011;18(25):3929–3951. DOI: 10.2174/092986711803414395
18. Luszczki JJ, Andres-Mach M, Cisowski W, et al. Osthole suppresses seizures in the mouse maximal electroshock seizure model. *Eur J Pharmacol.* 2009;607(1–3):107–109. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.02.022
19. Luszczki JJ, Wojda E, Andres-Mach M, et al. Anticonvulsant and acute neurotoxic effects of imperatorin, osthole and valproate in the maximal electroshock seizure and chimney tests in mice: a comparative study. *Epilepsy Res.* 2009;85(2–3):293–299. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2009.03.027
20. Mokrov GV, Savel'ev VL, Voronina TA, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of N-substituted 4-amino-3-nitrocoumarins. *Pharm Chem J.* 2019;53(2):118–124. DOI: 10.1007/s11094-019-01964-7
21. Mokrov GV, Litvinova SA, Voronina TA, et al. Design, synthesis, and anticonvulsant evaluation of 4-GABA-3-nitrocoumarines, 1-thiocoumarines, quinolone-2-ones, and their derivatives. *Med Chem Res.* 2019;28(11):1901–1911. DOI: 10.1007/s00044-019-02422-5
22. Yakovleva EE, Myznikov LV, Shabanov PD. Comparison of the anticonvulsant activities of substituted hydroxycoumarins and 4-[(3-nitro-2-oxo-2h-chromen-4-yl)amino]butanoic acid. *Pharm Chem J.* 2020;54(9):904–908. DOI: 10.1007/s11094-020-02294-9
23. Woo TS, Yoon SY, de la Pena IC, et al. Anticonvulsant effect of *Artemisia capillaris* Herba in mice. *Biomol Ther.* 2011;19(3):342–347. DOI: 10.4062/biomolther.2011.19.3.342
24. Tosun F, Kızılaya CA, Erol K, et al. Anticonvulsant activity of furanocoumarins and the essential oil obtained from the fruits of *Heracleum crenatifolium*. *Food Chem.* 2008;107(3):990–993. DOI: 10.1016/j.foodchem.2007.08.085
25. Egan D, O'Kennedy R, Moran E, et al. The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds. *Drug Metab Rev.* 1990;22(5):503–529. DOI: 10.3109/03602539008991449
26. Kirsch G, Abdelwahab AB, Chaimbault P. Natural and synthetic coumarins with effects on inflammation. *Molecules.* 2016;21(10):1322. DOI: 10.3390/molecules21101322
27. Zhao D, Islam MN, Ahn BR, et al. *In vitro* antioxidant and anti-inflammatory activities of *Angelica decursiva*. *Arch Pharm Res.* 2012;35(1):179–192. DOI: 10.1007/s12272-012-0120-0
28. Liang C, Ju W, Pei S, et al. Pharmacological activities and synthesis of esculetin and its derivatives: a mini-review. *Molecules.* 2017;22(3):387. DOI: 10.3390/molecules22030387
29. Iranshahi M, Askari M, Sahebkar A, et al. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin. *DARU J Pharm Sci.* 2015;17(2):99–103.
30. Jarboe CH, Zirvi KA, Nicholson JA, et al. Scopoletin, an antispasmodic component of *Viburnum opulus* and *Prunifolium*. *J Med Chem.* 1967;10(3):488–489. DOI: 10.1021/jm00315a045
31. Khan S, Shehzad O, Cheng MS, et al. Pharmacological mechanism underlying anti-inflammatory properties of two structurally divergent coumarins through the inhibition of pro-inflammatory enzymes and cytokines. *J Inflamm (Lond).* 2015;12:47. DOI: 10.1186/s12950-015-0087-y
32. Fylaktakidou KC, Hadjipavlou-Litina DJ, Litinas KE, et al. Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/antioxidant activities. *Curr Pharm Des.* 2004;10(30):3813–3833. DOI: 10.2174/1381612043382710
33. Kancheva VD, Slavova-Kazakova AK, Angelova SE, et al. Protective effects of 4-methylcoumarins and related compounds as radical scavengers and chain-breaking antioxidants. *Biochimie.* 2017;140:133–145. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.07.010
34. Li H, Yao Y, Li L. Coumarins as potential antidiabetic agents. *J Pharm Pharmacol.* 2017;69(10):1253–1264. DOI: 10.1111/jph.12774
35. Seema PV, Sudha B, Padayatti PS, et al. Kinetic studies of purified malate dehydrogenase in liver of streptozotocin-diabetic rats and the effect of leaf extract of *Aegle marmelose* (L.) Correa ex Roxb. *Indian J Exp Biol.* 1996;34(6):600–602.
36. Kamalakkannan N, Prince PS. Hypoglycaemic effect of water extracts of *Aegle marmelos* fruits in streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2003;87(2–3):207–210. DOI: 10.1016/s0378-8741(03)00148-x
37. Yao Y, Zhao X, Xin J, et al. Coumarins improved type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin in mice via antioxidation. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018;96(8):765–771. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0612
38. Nurul Islam M, Jung HA, Sohn HS, et al. Potent  $\alpha$ -glucosidase and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors from *Artemisia capillaris*. *Arch Pharm Res.* 2013;36(5):542–552. DOI: 10.1007/s12272-013-0069-7
39. Wu SJ. Osthole attenuates inflammatory responses and regulates the expression of inflammatory mediators in hepg2 cells



- grown in differentiated medium from 3T3-L1 preadipocytes. *J Med Food*. 2015;18(9):972–979. DOI: 10.1089/jmf.2014.3314
40. Prabakaran D, Ashokkumar N. Protective effect of esculetin on hyperglycemia-mediated oxidative damage in the hepatic and renal tissues of experimental diabetic rats. *Biochimie*. 2013;95(2):366–373. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.10.008
41. Liang HJ, Suk FM, Wang CK, et al. Osthole, a potential antidiabetic agent, alleviates hyperglycemia in db/db mice. *Chem Biol Interact*. 2009;181(3):309–315. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.08.003
42. Zhang WY, Lee JJ, Kim Y, et al. Amelioration of insulin resistance by scopoletin in high-glucose-induced, insulin-resistant HepG2 cells. *Horm Metab Res*. 2010;42(13):930–935. DOI: 10.1055/s-0030-1265219
43. Hammerschmidt R. Phytoalexins: what have we learned after 60 years? *Annu Rev Phytopathol*. 1999;37:285–306. DOI: 10.1146/annurev.phyto.37.1.285
44. Asif M. Pharmacological activities and phytochemistry of various plants containing coumarin derivatives. *Curr Sci Perspectives*. 2015;1(3):77–90.
45. Davis RA, Vullo D, Supuran CT, Poulsen SA. Natural product polyamines that inhibit human carbonic anhydrases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:374079. DOI: 10.1155/2014/374079
46. Pochet L, Frédérick R, Masereel B. Coumarin and isocoumarin as serine protease inhibitors. *Curr Pharm Des*. 2004;10(30):3781–3796. DOI: 10.2174/1381612043382684
47. Tan X, Soualmia F, Furio L, et al. Toward the first class of suicide inhibitors of kallikreins involved in skin diseases. *J Med Chem*. 2015;58:598–612. DOI: 10.1021/jm500988d
48. Xu Z, Chen Q, Zhang Y, Liang C. Coumarin-based derivatives with potential anti-HIV activity. *Fitoterapia*. 2021;150:104863. DOI: 10.1016/j.fitote.2021.104863
49. Kang SY, Kim YC. Neuroprotective coumarins from the root of *Angelica gigas*: structure-activity relationships. *Arch Pharm Res*. 2007;30(11):1368–1373. DOI: 10.1007/BF02977358
50. Marumoto S, Miyazawa M. Structure-activity relationships for naturally occurring coumarins as  $\beta$ -secretase inhibitor. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(2):784–788. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.12.002
51. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1095–1106. DOI: 10.1001/archinte.165.10.1095
52. Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. *Am J Med*. 2000;109(6):481–488. DOI: 10.1016/S0002-9343(00)00545-3

## Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия  
*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia*

**Елена Викторовна Литасова** — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0999-8212>; eLibrary SPIN: 5568-8939; e-mail: [llitasova@mail.ru](mailto:llitasova@mail.ru)

**Виктор Владимирович Ильин** — канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ, отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1012-7561>; eLibrary SPIN: 5559-8089; e-mail: [victor.iljin@mail.ru](mailto:victor.iljin@mail.ru)

**Леонид Витальевич Мызников** — д-р хим. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0863-3027>; e-mail: [postleo@mail.ru](mailto:postleo@mail.ru)

**Мария Александровна Брусина** — канд. хим. наук, младший научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ, отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8433-120X>; Scopus Author ID: 57192072255; eLibrary SPIN: 8953-8772; e-mail: [mashasemen@gmail.com](mailto:mashasemen@gmail.com)

**Elena V. Litasova** — Cand. Sci. (Biol.), Leading Research Associate of the Laboratory of Drug Design and Nanotechnology, Department of Neuropharmacology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0999-8212>; eLibrary SPIN: 5568-8939; e-mail: [llitasova@mail.ru](mailto:llitasova@mail.ru)

**Viktor. V. Iljin** — Cand. Sci. (Chem.), Research Associate of the Laboratory of Drug Design and Nanotechnology, Department of Neuropharmacology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1012-7561>; eLibrary SPIN: 5559-8089; e-mail: [victor.iljin@mail.ru](mailto:victor.iljin@mail.ru)

**Leonid V. Myznikov** — Dr. Sci. (Chem.), Research Associate, Department of Neuropharmacology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0863-3027>; e-mail: [postleo@mail.ru](mailto:postleo@mail.ru)

**Maria. A. Brusina** — Cand. Sci. (Chem.), Junior Research Associate of the Laboratory of Drug Design and Nanotechnology, Department of Neuropharmacology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8433-120X>; Scopus Author ID: 57192072255; eLibrary SPIN: 8953-8772; e-mail: [mashasemen@gmail.com](mailto:mashasemen@gmail.com)

---

**Информация об авторах / Information about the authors**

---

*Левон Борисович Пиотровский* — д-р биол. наук, заведующий лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8679-1365>;  
eLibrary SPIN: 2927-6178;  
e-mail: [levon-piotrovsky@yandex.ru](mailto:levon-piotrovsky@yandex.ru)

*Levon B. Piotrovskiy* — Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory Drug Design and Nanotechnology, Department of Neuropharmacology.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8679-1365>;  
eLibrary SPIN: 2927-6178;  
e-mail: [levon-piotrovsky@yandex.ru](mailto:levon-piotrovsky@yandex.ru)

---

**✉ Контактное лицо / Corresponding author**

---

*Левон Борисович Пиотровский / Levon B. Piotrovskiy*  
Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12  
Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia  
E-mail: [levon-piotrovsky@yandex.ru](mailto:levon-piotrovsky@yandex.ru)