

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-175-180>
УДК 616-021.6:579.842.16]-085.28:547.853:616-092.9

Оценка противомикробной активности пиримидинового соединения 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в отношении *Klebsiella pneumoniae* в условиях *in vivo*

А.А. Цибизова¹, А.Л. Ясенявская¹, И.Н. Тюренков², А.А. Озеров²,
М.А. Сомотруева¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414000, Российская Федерация, Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Аннотация

Наибольшую опасность представляет развитие множественной антибактериальной резистентности у микроорганизмов, в том числе и *Klebsiella pneumoniae*, что актуализирует необходимость разработки и синтеза новых антимикробных соединений. Учитывая разностороннюю фармакологическую активность, соединения пиримидина стали предметом интереса для ученых в аспекте использования их как основы для новых противомикробных средств.

Цель: оценка противомикробной активности пиримидинового соединения 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в отношении *Kl. pneumoniae* в условиях *in vivo*.

Материал и методы. Оценку противомикробной активности в условиях *in vivo* соединения 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в отношении *Kl. pneumoniae* проводили, моделируя генерализованную инфекцию, путем интраперитонеального введения патогена в дозе 3×10^6 . Эксперимент проводили на мышах линии СВА (40 особей), разделенных на группы: контроль I – животные, получавшие интраперитонеально воду для инъекций; контроль II – инфицированные животные, которые не получали лечения; опытные группы – мыши с генерализованной инфекцией, которые получали в качестве лечения цефтриаксон в дозе 50 мг/кг интраперитонеально в течение 7 дней, и животные, получавшие исследуемое соединение в дозе 27 мг/кг на фоне инфекции в том же режиме. Противомикробную активность оценивали по следующим параметрам: выживаемость животных; индекс обсемененности внутренних органов и крови; общее количество лейкоцитов, С-реактивный белок и прокальцитонин.

Результаты. Установлено, что пиримидиновое производное 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он оказывает выраженную противомикробную активность в отношении *Kl. pneumoniae*, что проявляется в повышении выживаемости животных в условиях генерализованной клебсиеллезной инфекции, а также в снижении индекса обсемененности, общего количества лейкоцитов и уровней С-реактивного белка и прокальцитонина, что подтверждает снижение воспалительной реакции.

Выводы. Таким образом, производное пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он проявляет противомикробную активность, сопоставимую с цефтриаксоном, в отношении *Klebsiella pneumoniae* в условиях экспериментальной генерализованной клебсиеллезной инфекции.

Ключевые слова:	производное пиримидина, антибактериальная резистентность, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , генерализованная инфекции, индекс обсемененности, С-реактивный белок, прокальцитонин.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.
Соответствие принципам этики:	все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), правилами, принятыми «Международной конвенцией

по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Исследования одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации» (протокол № 6 от 27.11.2018 г.)

Для цитирования:

Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Тюренов И.Н., Озеров А.А., Самотруева М.А. Оценка противомикробной активности пиримидинового соединения 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в отношении *Klebsiella pneumoniae* в условиях *in vivo*. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):175–180. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-175-180>.

Evaluation of the antimicrobial activity of a pyrimidine compound 2-methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazolin-4(3H)-on against *Klebsiella pneumoniae* under *in vivo* conditions

Alexandra A. Tsibizova¹, Anna L. Yasenyavskaya¹, Ivan N. Tyurenkov²,
Alexandr A. Ozerov², Marina A. Samotrueva¹

¹ Astrakhan State Medical University,
121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

² Volgograd State Medical University,
1, Fallen Fighters sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

Abstract

The greatest danger is the development of multiple antimicrobial resistance in microorganisms, including *Klebsiella pneumoniae*, which actualizes the necessity of development and synthesis of new antimicrobial compounds. Considering the versatile pharmacological activity, pyrimidine compounds became a subject of interest for scientists in the aspect of their use as a basis for new antimicrobial agents.

Aim: To assess the antimicrobial activity of the pyrimidine compound 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-on against *Kl. pneumoniae* under *in vivo* conditions.

Material and Methods. The antimicrobial activity *in vivo* of the compound 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazolin-4(3H)-on against *Kl. pneumoniae* was performed simulating generalized infection by intraperitoneal injection of the pathogen at a dose of 3×10^6 . The experiment was conducted on CBA line mice (40 animals) divided into groups: control I – animals received intraperitoneal injection water; control II – infected animals received no treatment; experimental groups – mice with generalized infection treated with ceftriaxone at the dose 50 mg/kg intraperitoneally for 7 days, and the animals receiving the test compound at the dose 27 mg/kg against infection in the same mode. Antimicrobial activity was assessed by the following parameters: animal survival rate; internal organ and blood infestation index; total leukocyte count, C-reactive protein and procalcitonin.

Results. It was found that pyrimidine derivative 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-on has a marked antimicrobial activity against *Kl. pneumoniae* appeared in increase of animal survival in the conditions of generalized *Klebsiella* infection as well as in decrease of total leukocyte count, C-reactive protein and procalcitonin levels that confirms the reduction of the inflammatory reaction.

Conclusion. Thus, the pyrimidine derivative 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-on exhibits antimicrobial activity, comparable with ceftriaxone, against *Klebsiella pneumoniae* in experimental generalized *Klebsiella* infection.

Keywords:

pyrimidine derivative, antibiotic resistance, *Klebsiella pneumoniae*, generalized infection, index of infestation, C-reactive protein, procalcitonin.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

the work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation in terms of research on “Search and development of promising compounds with antibacterial activity among pyrimidine derivatives for the creation of drugs” 48.2-2021.

Adherence to ethical standards:	all animal manipulations were performed in accordance with the requirements of the Directive of the European Parliament and the Council of the European Union on the protection of the animals used for scientific purposes (2010/63/ EU), and the rules adopted by the International Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and scientific purposes (Strasbourg, 1986). The research was approved by the Ethical Committee of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 6 of 27.11.2018).
For citation:	Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Samotrueva M.A. Evaluation of the antimicrobial activity of a pyrimidine compound 2-methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl) quinazolin-4(3H)-on against <i>Klebsiella pneumoniae</i> under <i>in vivo</i> conditions. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(1):175–180. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-175-180 .

Введение

Устойчивость бактерий к противомикробным препаратам рассматривается на сегодняшний день как один из основных факторов, определяющих высокую заболеваемость и смертность от осложнений инфекционно-воспалительной патологии [1–3]. Наибольшую опасность представляет развитие множественной резистентности, которая развивается чаще у грамотрицательных микроорганизмов. *Klebsiella pneumoniae* является одним из этих организмов. Инфекции, вызванные *Kl. pneumoniae*, имеют широкое распространение среди новорожденных, пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом. Указанный микроорганизм занимает одно из лидирующих мест в этиологии не только внебольничных, но и внутрибольничных инфекций, включая пневмонию и сепсис [4]. Исследованиями установлено формирование устойчивости *Kl. pneumoniae* к антибиотикам пенициллинового и цефалоспоринового ряда, карбапенемам и аминогликозидам, а также фторхинолонам, что актуализирует необходимость разработки и синтеза новых антимикробных соединений [5]. Учитывая разностороннюю фармакологическую активность и разнообразные механизмы действия, многие гетероциклические соединения пиримидина стали предметом интереса для ученых в аспекте использования их как основы для новых лекарственных средств, в том числе и противомикробных [6, 7]. Кроме того, структура пиримидина является важной частью многих эндогенных веществ, что является преимуществом, позволяющим пиримидиновым производным взаимодействовать с генетическим материалом, ферментами и другими структурными единицами в клетке [8]. Исследователями был идентифицирован пиримидин в качестве метаболита клеточных процессов, таких как биосинтез клеточной стенки, клеточная проницаемость, репликация ДНК, биосинтез белка и др., у различных микроорганизмов, в том числе и *Kl. pneumoniae*, что может рассматриваться как один из основных аспектов механизма противомикробного действия пиримидиновых соединений [9, 10].

Цель исследования: оценка противомикробной активности пиримидинового соединения 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он в отношении *Kl. pneumoniae* в условиях *in vivo*.

Материал и методы

Оценку противомикробной активности в условиях *in vivo* соединения 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он с лабораторным шифром VMA–13–13 в

отношении *Kl. pneumoniae* осуществляли, моделируя генерализованную инфекцию. Эксперимент проводили на мышах линии СВА в количестве 40 особей, разделенных на четыре группы: контроль I – животные, получавшие интраперитонеально воду для инъекций в эквивалентном объеме; контроль II – инфицированные животные, которые не получали лечения после инфицирования; опытные группы – мыши с генерализованной инфекцией, которые получали в качестве лечения препарат сравнения цефтриаксон (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; ОАО «Биосинтез», Россия) в дозе 50 мг/кг интраперитонеально в течение 7 дней, и животные, получавшие исследуемое соединение в дозе 27 мг/кг (доза была выбрана после предварительных скрининговых исследований, где было установлено, что антибактериальная активность проявлялась в минимальной дозе, составляющей 1/10 от молекулярной массы соединения) на фоне инфекции в том же режиме. Генерализованную инфекцию моделировали путем интраперитонеального введения *Kl. pneumoniae* в дозе 3×10^6 в объеме 0,5 мл (доза была определена в предварительных исследованиях). Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), правилами, принятыми «Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Исследования одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский Министерства здравоохранения Российской Федерации» (протокол № 6 от 27.11.2018 г.).

Противомикробную активность в отношении *Kl. pneumoniae* оценивали по следующим параметрам: выживаемость животных; индекс обсемененности крови, печени, селезенки и легких, также общее количество лейкоцитов, С-реактивный белок и прокальцитонин.

Нормальность распределения количественных признаков проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели описывали средними значениями (M) и стандартными ошибками среднего (m), в виде $M \pm m$. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными (в %) частотами. Различия количественных показателей в двух независимых группах оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали $p = 0,05$.

Результаты

Формирование генерализованной клебсиеллезной инфекции привело к гибели животных, в результате чего к 7-м сут эксперимента осталось 3 выживших особи в контроле II. В опытных группах, получавших соответственно цефтриаксон и VMA–13–13, в течение недели погибли по две особи (табл. 1).

При изучении микробной обсемененности крови и внутренних органов было установлено, что к группе контроля I не было выявлено *Kl. pneumoniae*; в контроле II

установлен характерный рост во всех образцах; у двух животных, получавших цефтриаксон была выявлена *K. pneumoniae* в печени и крови; при введении VMA–13–13 у двух особей в крови был отмечен характерный рост микроорганизма (табл. 2).

При расчете индекса обсемененности крови и внутренних органов (отношение положительных проб посева *Kl. pneumoniae* ко всем пробам) в условиях генерализованной клебсиеллезной инфекции при введении VMA–13–13 представлены в таблице 3.

Таблица 1. Влияние производного пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он на выживаемость животных в условиях генерализованной клебсиеллезной инфекции

Table 1. Effect of the pyrimidine derivative 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazolin-4(3H)-on on animal survival under conditions of generalized *Klebsiella* infection

Показатели Indicators Группы Groups	Выживаемость, % Survival rate, %						
	1-е сут day 1	2-е сут day 2	3-й сут day 3	4-е сут day 4	5-е сут day 5	6-е сут day 6	7-е сут day 7
Контроль I Control I	100	100	100	100	100	100	100
Контроль II, 3×10^6 микробных тел Control II, 3×10^6 microbial bodies	100	100	80	60	50	50	30
Цефтриаксон, 50 мг/кг Ceftriaxone, 50 mg/kg	100	100	100	100	100	90	80
VMA–13–13, 27 мг/кг VMA–13–13, 27 mg/kg	100	100	100	100	90	80	80

Таблица 2. Влияние производного пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он на обсемененность внутренних органов и крови

Table 2. Effect of pyrimidine derivative 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazolin-4(3H)-on on internal organ and blood infestation

Показатели Indicators Группы Groups	Количество особей Number of individuals	Печень Liver	Селезенка Spleen	Легкие Lungs	Кровь Blood
Контроль I Control I	10	–	–	–	–
Контроль II, 3×10^6 микробных тел Control II, 3×10^6 microbial bodies	3	+	+	+	+
Цефтриаксон, 50 мг/кг Ceftriaxone, 50 mg/kg	6	–	–	–	–
	2	+	–	–	+
VMA–13–13, 27 мг/кг VMA–13–13, 27 mg/kg	6	–	–	–	–
	3	–	–	–	+

Примечание: «+» – характерный рост *Kl. pneumoniae*, «–» – нет роста *Kl. pneumoniae*.

Note: “+” – characteristic growth of *Kl. pneumoniae*, “–” – no growth of *Kl. pneumoniae*.

Таблица 3. Влияние производного пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он на индекс обсемененности крови и внутренних органов

Table 3. Effect of pyrimidine derivative 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazolin-4(3H)-on on the blood and internal organ infestation index

Показатели Indicators Группы Groups	Печень Liver	Селезенка Spleen	Легкие Lungs	Кровь Blood
Контроль I Control I	0	0	0	0
Контроль II, 3×10^6 микробных тел Control II, 3×10^6 microbial bodies	$1,0 \pm 0,1^{**}$	$1,0 \pm 0,1^{**}$	$1,0 \pm 0,1^{**}$	$1,0 \pm 0,1^{**}$
Цефтриаксон, 50 мг/кг Ceftriaxone, 50 mg/kg	$0,06 \pm 0,01^{##}$	0	0	$0,06 \pm 0,01^{##}$
VMA–13–13, 27 мг/кг VMA–13–13, 27 mg/kg	0	0	0	$0,08 \pm 0,02^{##}$

Примечание: ** и ## – $p < 0,01$ по отношению к показателям группы контроля I и контроля II.

Note: ** and ## – $p < 0.01$ with respect to the parameters of control group I and control group II.

В контроле II моделирование генерализованной инфекции привело к статистически значимому росту индекса обсемененности в сравнении с контролем I. При введении цефтриаксона было отмечено снижение индекса в печени и крови в 16 раз ($p < 0,01$) в сравнении с контролем II; индекс обсемененности селезенки и легких достиг уровня контроля I. Введение соединения VMA-13-13 способствовало снижению данного показателя в крови в 12,5 раз ($p < 0,01$) по отношению к контролю II и во внутренних органах до уровня неинфицированной группы. При формировании генерализованной клебсиеллезной инфекции

наблюдались следующие изменения средних значений показателей: увеличение общего количества лейкоцитов в 3,8 ($p < 0,01$), уровня С-реактивного белка в 6 ($p < 0,01$) раз и прокальцитонина в 1,9 ($p < 0,05$) раза по отношению к интактной группе животных; введение препарата сравнения способствовало снижению изучаемых показателей в 1,4 ($p < 0,05$), 1,6 ($p < 0,01$) и 2 ($p > 0,05$) раза соответственно по отношению к инфицированной группе животных; исследуемое соединение привело к снижению показателей в 2,2 ($p < 0,01$), 2 ($p < 0,01$) и 1,9 ($p > 0,05$) раза соответственно в сравнении с контролем II (табл. 4).

Таблица 4. Влияние производного пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он на общее количество лейкоцитов и маркеры генерализованной инфекции

Table 4. Effect of the pyrimidine derivative 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoe hyl)quinazolin-4(3H)-on on total leukocyte count and markers of generalized infection

Показатели Indicators Группы Groups	Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Total leukocyte count, $\times 10^9/\text{l}$	С -реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/ml
Контроль I Control I	7,18 $\pm$ 1,02	18,61 $\pm$ 1,20	1,86 $\pm$ 0,08
Контроль II, 3×10^6 микробных тел Control II, 3×10^6 microbial bodies	27,37 $\pm$ 2,56*	111,35 $\pm$ 12,41**	3,63 $\pm$ 0,97*
Цефтриаксон, 50 мг/кг Ceftriaxone, 50 mg/kg	18,91 $\pm$ 2,45#	66,88 $\pm$ 4,23##	1,65 $\pm$ 0,98
VMA-13-13, 27 мг/кг VMA-13-13, 27 mg/kg	12,27 $\pm$ 1,28##	55,38 $\pm$ 4,01##	1,92 $\pm$ 0,09

Примечание: * и # – $p < 0,05$ по отношению к показателям группы контроля I и контроля II, ** и ## – $p < 0,01$ по отношению к показателям группы контроля I и контроля II.

Note: * and # – $p < 0.05$ versus control I and control II, ** and ## – $p < 0.01$ versus control I and control II.

Обсуждение

Принимая во внимание полученные результаты, можно сделать вывод, что пиримидиновое производное 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он под лабораторным шифром VMA-13-13 оказывает выраженную противомикробную активность в отношении *Kl. pneumoniae*, что проявляется в повышении выживаемости животных в условиях генерализованной клебсиеллезной инфекции, вызванной внутрибрюшинным введением штамма, выделенного от больных, страдающих хроническим бронхитом, в дозе 3×10^6 микробных тел, а также в снижении индекса обсемененности, общего количества лейкоцитов и уровней С-реактивного белка и прокальцитонина, что подтверждает снижение воспалительной реакции. Полученные результаты сопоставимы с результатами, полученными при введении животных в качестве лекарственного препарата цефтриаксона.

Полученные данные нашли подтверждение в результатах других исследований. Доказана противомикробная активность пирано[2,3-*d*]пиримидина, производных бензотиазолпиримидина, 7-(трифторметил)пиридо[2,3-*d*]пиримидиновых производных триазола, соединения имидазо[1, 2-*a*]пиримидина, производных тиазола[3,2-*a*]тиохромено[4,3-*d*]пиримидина в отношении *Kl. pneumoniae* [11–13]. Установлена противомикробная активность аналогов 6-нитро-1,2,4-триаоло[1,5-*a*]пиримидина в отношении экспериментальной септической инфекции [14].

Выводы

Таким образом, производное пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2- оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он проявляет противомикробную активность, сопоставимую с цефтриаксоном, в отношении *Klebsiella pneumoniae* в условиях экспериментальной генерализованной клебсиеллезной инфекции.

Литература / References

- Mancuso G., Midiri A., Gerace E., Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. *Pathogens*. 2021;10(10):1310. DOI: 10.3390/pathogens10101310.
- Peterson E., Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:2928. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02928.
- Aslam B., Wang W., Arshad M.I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M.H. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*. 2018;11:1645. DOI: 10.2147/IDR.S173867.
- Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Rizvanov A.A., Davidiuk Y.N., Semyanova D.R., Lubin S.A. et al. Virulence factors and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from neonates with sepsis. *Frontiers in Medicine*. 2018;5:225. DOI: 10.3389/fmed.2018.00225.
- Wang G., Zhao G., Chao X., Xie L., Wang H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(17):6278. DOI: 10.3390/ijerph17176278.
- Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Тюренов И.Н., Озеров А.А., Башкина О.А., Самотруева М.А. Оценка противомикробной активности производного пиримидина в отношении *Staphylococcus aureus*. Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(5–6):4–9. [Tsibizova A.A., Yasyavskaya A.L., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Evaluation of the antimicrobial activity of pyrimidine derivative against *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics and chemotherapy*. 2022;67(5–6):4–9. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-4-9.

7. Ясенявская А.Л., Цибилова А.А., Озеров А.А., Тюреньков И.Н., Башкина О.А., Самотруева М.А. Оценка иммуноотоксических свойств производных пиримидина. *Иммунология*. 2022;43(3):312–319. [Yasenyavskaya A.L., Tsybizova A.A., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Evaluation of immunotoxic properties of pyrimidine derivatives. *Immunology*. 2022;43(3):312–319. (In Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-312-319.]
8. Zhuang J., Ma S. Recent development of pyrimidine-containing antimicrobial agents. *Chem. Med. Chem.* 2020;15(20):1875–1886. DOI: 10.1002/cmdc.202000378.
9. Sayed M., Kamal El-Dean A.M., Ahmed M., Hassanien R. Design, synthesis, and characterization of novel pyrimidines bearing indole as antimicrobial agents. *J. Chin. Chem. Soc.* 2019;66(2):218–225. DOI: 10.1002/jccs.201800115.
10. Verma V., Joshi C. P., Agarwal A., Soni S., Kataria U. A review on pharmacological aspects of pyrimidine derivatives. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020;10(5):358–361. DOI: 10.22270/jddt.v10i5.4295.
11. Bhat A. R., Dongre R. S., Almalki F. A., Berredjem M., Aissaoui M., Tuzani R. et al. Synthesis, biological activity and POM/DFT/docking analyses of annulated pyrano [2, 3-d] pyrimidine derivatives: Identification of antibacterial and antitumor pharmacophore sites. *Bioorganic Chemistry*. 2021;106:104480. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104480.
12. Naresh Kumar R., Jitender Dev G., Ravikumar N., Krishna Swaroop D., Debanjan B., Bharath G. et al. Synthesis of novel triazole/isoxazole functionalized 7-(trifluoromethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives as promising anticancer and antibacterial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016;26(12):2927–2930. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.04.038.
13. Suresh L., Sagar Vijay Kumar P., Poomachandra Y., Ganesh Kumar C., Babu N. J., Chandramouli G.V.P. An expeditious four-component domino protocol for the synthesis of novel thiazolo[3,2-a]thiochromeno[4,3-d]pyrimidine derivatives as antibacterial and antibiofilm agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2016;24:3808–3817. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.06.025.
14. Savateev K.V., Ulomsky E.N., Fedotov V.V., Rusinov V.L., Sivak K.V., Lyubishin M.M. et al. 6-Nitrothiazolo[1,5-a]pyrimidines as promising structures for pharmacotherapy of septic conditions. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2017;43:421–428. DOI: 10.1134/S1068162017040094.

Информация о вкладе авторов

Цибилова А.А. – сбор данных, оценка, обоснование и статистическая обработка полученных данных, подготовка черновика рукописи.

Ясенявская А.Л. – сбор данных, написание текста, анализ полученных результатов, подготовка черновика рукописи.

Тюреньков И.Н. – планирование исследования, редактирование рукописи, оценка полученных результатов.

Озеров А.А. – планирование исследования, редактирование рукописи, оценка полученных результатов.

Самотруева М.А. – разработка концепции и дизайна исследования, планирование исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information on author contributions

Tsybizova A.A. – data collection, evaluation, justification and statistical processing of the obtained data, preparation of the draft manuscript.

Yasenyavskaya A.L. – data collection, text writing, analysis of the results obtained, preparation of the draft manuscript.

Tyurenkov I.N. – planning the study, editing the manuscript, evaluating the results.

Ozerov A.A. – research planning, manuscript editing, evaluation of the obtained results.

Samotrueva M.A. – development of research concept and design, research planning, critical intellectual content review, final approval of manuscript for publication.

Сведения об авторах

Цибилова Александра Александровна, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9994-4751.

E-mail: sasha3633@yandex.ru.

Ясенявская Анна Леонидовна, канд. мед. наук, доцент, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2998-2864.

E-mail: yasen_9@mail.ru.

Тюреньков Иван Николаевич, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7574-3923.

E-mail: fi_bfuv@mail.ru.

Озеров Александр Александрович, д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4721-0959.

E-mail: prof_ozerov@yahoo.com.

Самотруева Марина Александровна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5336-4455.

E-mail: ms1506@mail.ru.

Ясенявская Анна Леонидовна, e-mail: yasen_9@mail.ru.

Information about the authors

Alexandra A. Tsybizova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Research Center; Associate Professor, Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Chair, Astrakhan State Medical University. ORCID 0000-0002-9994-4751.

E-mail: sasha3633@yandex.ru.

Anna L. Yasenyavskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Center; Associate Professor, Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Chair, Astrakhan State Medical University. ORCID 0000-0003-2998-2864.

E-mail: yasen_9@mail.ru.

Ivan N. Tyurenkov, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Pharmacology and Pharmacy Chair, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of the FAMT, Volgograd State Medical University. ORCID 0000-0001-7574-3923.

E-mail: fi_bfuv@mail.ru.

Alexander A. Ozerov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Pharmaceutical and Toxicological Chemistry Chair, Volgograd State Medical University. ORCID 0000-0002-4721-0959.

E-mail: prof_ozerov@yahoo.com.

Marina A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Chair, Astrakhan State Medical University. ORCID 0000-0001-5336-4455.

E-mail: ms1506@mail.ru.

Anna L. Yasenyavskaya, e-mail: yasen_9@mail.ru.

Received October 18, 2022

Поступила 18.10.2022