

# Определение антиэшерихиозной активности производного пиримидина 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он

А. А. ЦИБИЗОВА<sup>1</sup>, \*А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ<sup>1</sup>, И. Н. ТЮРЕНКОВ<sup>2</sup>,  
А. А. ОЗЕРОВ<sup>2</sup>, М. А. САМОТРУЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

## Determination of the Anti-Escherichial Activity of the Pyrimidine Derivative 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one

ALEXANDRA A. TSIBIZOVA<sup>1</sup>, \*ANNA. L. YASENYAVSKAYA<sup>1</sup>, IVAN N. TYURENKOV<sup>2</sup>,  
ALEXANDR A. OZEROV<sup>2</sup>, MARINA. A. SAMOTRUEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

### Резюме

Цель исследования — изучение противомикробной активности производного пиримидина 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он в отношении *Escherichia coli*. Изучение противомикробной активности проводили в условиях *in vitro* путём серийных разведений пиримидинового соединения с последующим определением минимальной подавляющей концентрации 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-14) и *in vivo* на модели генерализованной эшерихиозной инфекции. Исследование противомикробной активности в условиях *in vivo* проводили на 40 мышах линии СВА массой 19–20 г. Все манипуляции с животными выполняли в соответствии с требованиями нормативной документации, регламентирующей содержание лабораторных животных и работу с ними. Противомикробную активность пиримидинового соединения 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он в отношении *E. coli* в условиях *in vitro* оценивали по показателям выживаемости мышей, обсеменённости крови и внутренних органов (печень, селезёнка, лёгкие, головной мозг), а также общего количества лейкоцитов и лейкограммы. В эксперименте установлено, что пиримидиновое соединение 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он оказывает противомикробную активность в отношении *E. coli*: в условиях *in vitro* оказывает бактерицидное действие в концентрации 128 мкг/мл; в условиях *in vivo* оказывает противомикробное действие в условиях генерализованной инфекции при введении 50 мг/кг/сут в течение 10 дней. Противомикробный эффект 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он сопоставим с цефтазидимом, который является препаратом выбора при лечении эшерихиозной инфекции.

**Ключевые слова:** *Escherichia coli*; генерализованная эшерихиозная инфекция; бактерицидная активность; противомикробная активность

**Для цитирования:** Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Тюренков И. Н., Озеров А. А., Самотруева М. А. Определение антиэшерихиозной активности производного пиримидина 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68: 7–8: 4–10. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-4-10>.

### Abstract

The aim of this study was to investigate the antimicrobial activity of the pyrimidine derivative 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one against *Escherichia coli*. The study of antimicrobial activity was carried out *in vitro* by serial dilutions of the pyrimidine compound, followed by determination of the minimum inhibitory concentration of 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one (VMA-13-14) and *in vivo* on the model of generalized *E. coli* infection. The study of antimicrobial activity *in vivo* was carried out on 40 CBA mice weighing 19–20 g. All manipulations with animals were performed in accordance with the requirements of the regulatory documentation governing the maintenance of laboratory animals and work involving them. The antimicrobial activity of the pyrimidine compound 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one against *E. coli* *in vitro* was evaluated in terms of mouse survival, contamination of blood and internal organs (liver, spleen, lungs, brain), as well as the total number of leukocytes and leukograms. The experiment determined that the pyrimidine compound 3-[2-[(4,6-di-

© Коллектив авторов, 2023

\*Адрес для корреспонденции: Бакинская ул., 121. Астраханский ГМУ, г. Астрахань, Россия. E-mail: yasen\_9@mail.ru

© Team of Authors, 2023

\*Correspondence to: 121 Bakinskaya st., Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. E-mail: yasen\_9@mail.ru

methylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one demonstrates antimicrobial activity against *E.coli*: *in vitro*, it has a bactericidal effect at a concentration of 128 µg/ml; *in vivo*, it has an antimicrobial effect in conditions of generalized infection with the introduction of 50 mg/kg/day for 10 days. The antimicrobial effect of 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one is comparable to ceftazidime, which is the drug of choice in the treatment of *E.coli* infection.

**Keywords:** *Escherichia coli*; generalized escherichial infection; bactericidal activity; antimicrobial activity

**For citation:** Tsibizova A. A., Yasyenyavskaya A. L., Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Samotrueva M. A. Determination of the anti-escherichial activity of the pyrimidine derivative 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 7–8: 4–10. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-4-10>.

## Введение

В настоящее время одной из ведущих проблем медицины является возникновение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, что существенно затрудняет лечение инфекционно-воспалительных заболеваний бактериальной этиологии [1, 2]. Развитие антибиотикорезистентности, опосредованной, в частности, неконтролируемым применением антибактериальных средств, определяется формированием молекулярных механизмов резистентности через точечные хромосомные мутации и/или горизонтальный перенос генетического материала между видами, что в ещё большей степени усугубляет терапевтическую ситуацию [3, 4]. В течение последних десятилетий наблюдается рост как внебольничных, так и внутрибольничных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *Escherichia coli*. На сегодняшний день установлено, что кишечная палочка имеет высокий процент устойчивости к ампициллину, триметоприму, сульфаметоксазолу, тетрациклину, хлорамфениколу и налидиксовой кислоте, что обеспечивает возникновение сложностей в подборе оптимального антибактериального препарата [5, 6]. В связи с чем разработка новых препаратов с противомикробной активностью в отношении *E.coli* является актуальной задачей. В качестве средств с указанной активностью могут быть предложены производные пиримидина. В настоящее время при разработке лекарственных средств широко используются пиримидиновые соединения, что определено их относительной безопасностью в отношении организма в целом, а также принадлежностью к группе малотоксичных соединений [7–9]. Установлено, что пиримидиновые соединения используются при производстве различных лекарственных средств на основе гетероциклов с различной фармакологической активностью: антигипертензивной, противоопухолевой, противовоспалительной и антиоксидантной, а также противомикробной [10, 11].

В связи с чем целью работы явилось изучение противомикробной активности производного пиримидина 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он в отношении *E.coli*.

## Материал и методы

Изучение противомикробной активности проводили в условиях *in vitro* путём серийных разведений пиримидинового соединения с последующим определением минимальной подавляющей концентрации 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-14) и *in vivo* на модели генерализованной эшерихиозной инфекции.

Наличие противомикробной активности в условиях *in vitro* в отношении *E.coli* определяли путём проведения серийных разведений исследуемого соединения 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он, согласно требованиям международного стандарта ISO 20776-1:2006 и ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010. В исследовании использовали клинический штамм *E.coli*, выделенный из мочи пациентов с хроническим пиелонефритом, проходивших лечение в стационарных условиях ГБУЗ АО «ГКБ №3» (г. Астрахань). Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью микробиологического анализатора BIOMIC V3 («Giles Scientific», США).

Рабочий раствор исследуемого соединения готовили путём его растворения (4 мг) в 0,5 мл диметилсульфоксида, добавляя 4,5 мл физиологического раствора. Выбор диметилсульфоксида обусловлен методическими рекомендациями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, а также нерастворимостью производного пиримидина в воде и малой растворимостью в этиловом спирте. Полученный раствор с концентрацией 800 мкг/мл разводили с коэффициентом 2 по убывающей в геометрической прогрессии концентрациями от 128 до 0,25 мкг/мл. В качестве препарата сравнения использовали Цефтазидим (ОАО «Красфарма»; Россия), разведения которого готовили аналогично исследуемому соединению.

Приготовленную суспензию *E.coli* в объёме 1 мл вносили в пробирки с раствором производного пиримидина и цефтазидима, после чего центрифугировали (1500 об/мин) в течение 10 мин. Полученный осадок использовали для посева *E.coli* на мясопептонный агар (МПА) в чашках Петри и инкубировали в течение 24 ч при температуре 37°C, после чего устанавливали минимальную подавляющую концентрацию (МПК). Наличие противомикробной активности у пиримидинового соединения 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он в условиях *in vitro* оценивали по наличию задержки роста микроорганизма.

Наличие противомикробной активности у пиримидинового соединения 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он в условиях *in vitro* оценивали по наличию задержки роста микроорганизма на чашках Петри и по количеству колоний. В качестве контроля использовали чашки Петри с *E.coli*, внесёнными в МПА. Посевы были выполнены в пятикратной повторности.

Исследование противомикробной активности в условиях *in vivo* проводили на 40 мышах линии СВА массой 19–20 г. Все манипуляции с животными выполняли в соответствии с требованиями нормативной документации, регламентирующей содержание лабораторных животных и работу с ними. Во время эксперимента животные были разделены на четыре группы: «контроль» — мыши, получавшие внутрибрюшинно

воду очищенную в эквивалентном объёме раствору изучаемого соединения; «инфекция» — группа, состоящая из инфицированных животных, не получавших лечение; «опыт 1» — инфицированные мыши, которым в качестве лечения вводили пиримидиновое соединение в дозе 50 мг/кг/сут (доза сопоставима со средней терапевтической дозой препарата сравнения) в течение 10 дней и «опыт 2» — животные, которым вводили в качестве терапевтического агента препарат сравнения — цефтазидим в дозе 50 мг/кг/сут, составляющую среднюю терапевтическую дозу, в течение 10 дней. Генерализованную инфекцию воспроизводили путём внутрибрюшинного введения *E.coli* в 0,5 мл раствора натрия хлорида 0,9% в дозе  $4 \times 10^6$ . Инфицирующая доза *E.coli* была определена в предварительных исследованиях. Проводимые исследования одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации» (протокол № 6 от 27.11.2018 г.).

Противомикробную активность пиримидинового соединения 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он в отношении *E.coli* в условиях *in vitro* оценивали по показателям выживаемости мышей, обсеменённости крови и внутренних органов (печень, селезёнка, лёгкие, головной мозг), а также общего количества лейкоцитов и лейкограммы.

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 и обсуждение

Результаты изучения антиэшерихиозной активности 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-

оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он в условиях *in vitro* показаны в табл. 1.

При проведении исследования противомикробной активности VMA-13-14 в отношении *E.coli* было установлено, что данное соединение в концентрациях 0,25 мкг/мл и 0,5 мкг/мл является неактивным, в концентрациях 1–4 мкг/мл — малоактивным, в разведении 8 мкг/мл — показывает среднюю активность, в концентрациях 16–64 мкг/мл — активно подавляет рост микробов, а в концентрации 128 мкг/мл — практически полностью подавляет рост *E.coli*. Аналогичная тенденция наблюдается и при исследовании антиэшерихиозной активности препарата сравнения — цефтазидима.

В табл. 2 указаны МПК 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он и цефтазидима.

Установлено, что VMA-13-14 и цефтазидим в концентрациях 8 и 4 мкг/мл оказывают бактериостатическую активность, в концентрациях 128 и 64 мкг/мл — бактерицидную.

При подсчёте числа колоний было установлено, что в сравнении с контролем VMA-13-14 в концентрациях от 1 до 128 способствует снижению их количества в 2,3–32 раза ( $p<0,001$ ); препарат сравнения в концентрациях от 2 до 128 мкг/мл снижает количество колоний *E.coli* в 2,5–45 раз ( $p<0,001$ ).

При изучении противомикробной активности производного пиримидина VMA-13-14 было установлено, что развитие генерализованной

**Таблица 1.** Оценка антиэшерихиозной активности 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он

**Table 1.** Evaluation of 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one activity against *E.coli*

Соединение, мкг/мл	Визуальный результат	Количество колоний	Соединение, мкг/мл	Визуальный результат	Количество колоний
Контроль	++++	691,01±42,10	Контроль	++++	691,01±42,10
VMA-13-14			Цефтазидим		
128	—	21,24±1,21***	128	—	15,41±1,40***
64	+	68,56±4,12***	64	—	22,57±2,01***
32	+	69,74±3,67***	32	+	58,69±3,78***
16	+	77,45±4,59***	16	+	73,27±4,23***
8	++	97,41±6,74***	8	+	83,89±5,26***
4	+++	234,29±15,43***	4	++	112,93±6,84***
2	+++	258,98±17,84***	2	+++	273,81±17,68***
1	+++	301,67±21,61***	1	++++	598,76±32,18
0,5	++++	639,52±31,63	0,5	++++	623,21±33,72
0,25	++++	687,74±34,18	0,25	++++	672,25±39,56

**Примечание.** «—» — разведение высокоактивное (отсутствие характерного роста/или наличие единичных колоний); «+» — разведение активное (характерный рост менее 25 %); «++» — разведение среднеактивное (характерный рост от 25 до 50 %); «+++» — разведение малоактивное (характерный рост от 50 до 75%); «++++» — разведение неактивное (характерный рост более 75%); сравнение с группой «контроль»: \* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,01$ ; \*\*\* —  $p<0,001$ .

**Note.** «—» — highly active dilution (lack of characteristic growth/or presence of single colonies); «+» — active dilution (characteristic growth is less than 25%); «++» — medium active dilution (typical growth from 25 to 50%); «+++» — mildly active dilution (typical growth from 50 to 75%); «++++» — inactive dilution (typical growth of more than 75%); comparison with the control group: \* —  $P<0.05$ ; \*\* —  $P<0.01$ ; \*\*\* —  $P<0.001$ .

**Таблица 2.** Минимальные подавляющие концентрации 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3н)-он в отношении штаммов *E.coli* (мкг/мл)

**Table 2.** Minimum inhibitory concentrations of 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3n)-one against *E.coli* strains (μg/mL)

Изучаемое соединение	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90-100</sub>
VMA-13-14	8	128
Цефтазидим	4	64

**Примечание.** МПК<sub>50</sub> — концентрация, подавляющая рост *E.coli* относительно контроля на 50% (бактериостатическая активность); МПК<sub>90-100</sub> — концентрация, подавляющая рост *E.coli* относительно контроля на 90–100% (бактерицидная активность).

**Note.** МПК<sub>50</sub> — concentration that inhibits the growth of *E.coli* growth by 50% relative to the control (bacteriostatic activity); МПК<sub>90-100</sub> — concentration that inhibits the growth of *E.coli* growth relative to control by 90–100% (bactericidal activity).

эшерихиозной инфекции в первые двое суток сопровождалось снижением аппетита и двигательной активности у животных, избыточным потреб-

лением воды, повышением температуры тела (в среднем на 7,6%).

Результаты оценки влияния пиримидинового производного 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3н)-он на выживаемость животных показаны в табл. 3.

Анализ выживаемости мышей в условиях генерализованной эшерихиозной инфекции показал, что в группе «инфекция» к 10-м суткам отмечалась гибель животных и количество выживших составило 30%; в группе «опыт 1» процент выживших животных составил 90%, в группе «опыт 2» — 80%.

Результаты влияния пиримидинового производного 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3н)-он на общее количество лейкоцитов и показатели лейкограммы представлены в табл. 4.

Развитие инфекции способствовало увеличению общего количества лейкоцитов практически в 4 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой животных; на фоне введения

**Таблица 3.** Влияние 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3н)-он на выживаемость мышей в условиях генерализованной эшерихиозной инфекции

**Table 3.** Effect of 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3n)-one on the survival of mice under the conditions of generalized *E.coli* infection

Дни эксперимента	Показатель	Экспериментальные группы мышей (n=10)			
		контроль (вода/инъекц.)	инфекция	опыт 1 (VMA-13-14)	опыт 2 (цефтазидим)
1	Выживаемость, %	100	100	100	100
2		100	100	100	90
3		100	80	90	80
4		100	80	90	80
5		100	70	90	80
6		100	60	90	80
7		100	50	90	80
8		100	40	90	80
9		100	40	90	80
10		100	30	90	80

**Таблица 4.** Влияние 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3н)-он на общее количество лейкоцитов и показатели лейкограммы мышей в условиях генерализованной эшерихиозной инфекции

**Table 4.** Effect of 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3n)-one on the total number of leukocytes and leukogram parameters in mice under conditions of generalized *E.coli* infection

Показатели	Экспериментальные группы мышей (n=10)			
	контроль (вода/инъекц.)	инфекция	опыт 1 (VMA-13-14)	опыт 2 (цефтазидим)
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9$	7,21 $\pm$ 0,81	28,69 $\pm$ 2,41***	10,57 $\pm$ 1,03##	11,68 $\pm$ 1,28##
Эозинофилы, %	1,23 $\pm$ 0,04	2,00 $\pm$ 0,02***	1,88 $\pm$ 0,27	1,82 $\pm$ 0,03
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,35 $\pm$ 0,32	19,79 $\pm$ 1,12***	5,96 $\pm$ 0,67###	7,36 $\pm$ 0,83###
Сегментоядерные нейтрофилы, %	49,63 $\pm$ 2,62	36,95 $\pm$ 3,41*	48,40 $\pm$ 3,54#	47,90 $\pm$ 2,67#
Моноциты, %	2,64 $\pm$ 0,34	5,28 $\pm$ 0,35***	3,87 $\pm$ 0,05##	4,08 $\pm$ 0,03##
Базофилы, %	0,2 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,03	0,22 $\pm$ 0,03	0,20 $\pm$ 0,01
Лимфоциты, %	43,95 $\pm$ 3,41	35,69 $\pm$ 3,01	39,67 $\pm$ 3,27	38,64 $\pm$ 2,84

**Примечание.** Сравнение с группой «контроль»: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; сравнение с группой «инфекция»: # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ ; ### —  $p < 0,001$ .

**Note.** Comparison with the control group: \* —  $P < 0.05$ ; \*\* —  $P < 0.01$ ; \*\*\* —  $P < 0.001$ ; comparison with the infection group: # —  $P < 0.05$ ; ## —  $P < 0.01$ ; ### —  $P < 0.001$ .



пиримидинового соединения и препарата сравнения данный показатель снизился относительно группы «инфекция» в 2,7 и 2,5 раза ( $p<0,01$ ), соответственно.

При анализе лейкограммы было установлено, что эшерихиозная инфекция не вызвала статистически значимых изменений у базофилов и лимфоцитов, однако количество эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов увеличилось в 1,6, 8,4 и 2 раза ( $p<0,001$ ), соответственно, тогда как количество сегментоядерных нейтрофилов снизилось в 1,3 раза ( $p<0,05$ ), что свидетельствует о сдвиге лейкоцитарной формулы влево и развитии инфекционно-воспалительного процесса.

При введении пиримидинового соединения и цефтазидима количество эозинофилов, базофилов и лимфоцитов практически не изменилось, тогда как количество сегментоядерных нейтрофилов повысилось в 1,3 раза ( $p<0,05$ ), а палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов уменьшилось в 3,3 и 2,7 раза ( $p<0,001$ ), в 1,4 и 1,3 раза ( $p<0,01$ ), соответственно, что свидетельствует о снижении активности инфекционно-воспалительного процесса.

Результаты анализа микробной обсеменённости *E.coli* крови и внутренних органов в условиях генерализованной эшерихиозной инфекции показаны в табл. 5.

В эксперименте установлено, что при формировании эшерихиозной инфекции было отмечено наличие *E.coli* в крови, печени и лёгких, тогда как лечение VMA-13-14 и препаратом сравнения в течение 10 дней способствовало более полной элиминации микроорганизмов из крови и внутренних органов мышей.

Принимая во внимание полученные результаты, можно сделать вывод, что пиримидиновое соединение 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3н)-он оказывает противомикробную активность в отношении *E.coli*: в условиях *in vitro* оказывает бактерицидное действие в концентрации 128 мкг/мл; в условиях *in vivo* оказывает противомикробное действие в условиях генерализованной инфекции

при введении 50 мг/кг/сут в течение 10 дней. Противомикробный эффект 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3н)-он сопоставим с цефтазидимом, который является препаратом выбора при лечении эшерихиозной инфекции.

В научных исследованиях приведены данные, характеризующие наличие у производных пиримидина противомикробной активности в отношении *E.coli*. Так, в эксперименте доказано антибактериальное действие производных бензотиазолпиримидина, терапевтический эффект которых связан с наличием электроноакцепторных заместителей в ароматическом кольце [12, 13]. Были разработаны и синтезированы два новых класса ингибиторов *E.coli* PDHc-E1 производные амида и мочевины. Амидные производные соединения с 4-NO<sub>2</sub> в бензольном кольце показали более мощное ингибирование *E.coli* PDHc-E1, что связывают с наличием двух водородных связей, образованных двумя NH мочевины. Производные мочевины проявляли менее выраженную противомикробную активность, чем соответствующие амидные производные с тем же заместителем [13]. Синтезированы новые пиримидиновые соединения 2,6-бис(4,6-диметилпиримидин-2-илтио)бензол-1,4-диола, 3,5-бис(4,6-диметилпиримидин-2-илтио)-2-метилбензол-1,4-диола и 3,5-бис(4,6-диметилпиримидин-2-илтио)-2-метоксибензол-1,4-диола, обладающие противомикробным действием в отношении кишечной палочки при МПК соединения 125 мкг/мл [14]. Установлено, что новые производные хиназолин-4(3н)-она проявляют по отношению к *E.coli* бактериостатический эффект, который обусловлен их полярностью за счёт присутствия в молекуле замещённой амидной группы, связанной с хиназолиноновой основой [15].

Анализ научных источников показал, что пиримидиновое кольцо является одним из наиболее важных гетероциклических каркасов, определяющих противомикробную активность, за счёт конкурентного ингибирования ферментов дигидроптероатсинтазы, дигидрофолатредуктазы или глюкозамин-N-фосфатсинтазы, проду-

**Таблица 5. Влияние 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3н)-он на обсеменённость *E.coli* внутренних органов и крови в условиях генерализованной эшерихиозной инфекции**  
**Table 5. Effect of 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3n)-one on *E.coli* contamination of internal organs and blood under conditions of generalized *E.coli* infection**

Исследуемые органы	Экспериментальные группы мышей (n=10)			
	контроль (вода/инъек.)	инфекция	опыт 1 (VMA-13-14)	опыт 2 (цефтазидим)
Кровь	—	+	—	—
Печень	—	+	—	—
Селезёнка	—	—	—	—
Лёгкие	—	+	—	—
Головной мозг	—	—	—	—

цирующихся у бактерий, но не экспрессирующихся у большинства эукариот, что и определяет их как мишень для антибиотиков [16].

## Заключение

Таким образом, пиримидиновое производное 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3н)-он оказывает противомикробную активность в отношении *E. coli*, проявляя бактерицидное действие в концентрации 128 мкг/мл в условиях *in vitro* и антибактериаль-

ное действие, сопоставимое с препаратом сравнения цефтазидимом, в условиях генерализованной инфекции при введении 50 мг/кг/сут в течение 10 дней.

**Финансирование.** Научная статья выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

## Литература/References

- MacGowan A., Macnaughton E. Antibiotic resistance. *Medicine*. 2017; 10 (45): 622–628. doi: 10.1016/j.mpmed.2017.07.006.
- Frieri M., Kumar K., Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health*. 2017; 10 (4): 369–378. doi: 10.1016/j.jiph.2016.08.007.
- Zaman S.B., Hussain M.A., Nye R., Mehta V., Mamun K.T. et al. A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. *Cureus*. 2017; 9 (6): e1403. doi: 10.7759/cureus.1403.
- Chokshi A., Sifri Z., Cennimo D., Horng H. Global Contributors to antibiotic resistance. *J Glob Infect Dis*. 2019; 11(1): 36–42. doi: 10.4103/jgid.jgid\_110\_18.
- Lee D.S., Lee S.-J., Choe H.-S. Community-acquired urinary tract infection by *Escherichia coli* in the era of antibiotic resistance. *BioMed Res Int*. 2018; 2018: 7656752. doi: 10.1155/2018/7656752.
- O'Flaherty E., Borrego C.M., Balcázar J.L., Cummins E. Human exposure assessment to antibiotic-resistant *Escherichia coli* through drinking water. *Sci Total Environ*. 2018; 616–617: 1356–1364. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.180.
- Rani J., Kumar S., Saini M., Mundlia J., Verma P.K. Biological potential of pyrimidine derivatives in a new era. *Res Chem Intermed*. 2016; 42: 6777–6804. doi: 10.1007/s11664-016-2525-8.
- Ajmal R. B. Biological activity of pyrimidine derivatives: a review. *Organic & Medicinal Chem J*. 2017; 2(2): 555581. doi: 10.19080/OMCJ.2017.02.555581.
- Chiacchio M. A., Iannazzo D., Romeo R., Giofrè S. V., Legnani L. Pyridine and pyrimidine derivatives as privileged scaffolds in biologically active agents. *Curr Med Chem*. 2019; 40 (26): 7166–7195. doi: 10.2174/0929867325666180904125400.
- Mallikarjunaswamy C., Mallesha L., Bhadregowda D. G., Pinto O. Studies on synthesis of pyrimidine derivatives and their antimicrobial activity. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017; 10: 484–S490. doi: 10.1016/j.arabjc.2012.10.008.
- Самотруева М. А., Озеров А. А., Старикова А. А., Габитова Н. М., Мережкина Д. В., Цибизова А. А. и др. Изучение антимикробной

- активности новых хиназолин-4(3н)-онов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. *Фармация и фармакология*. 2021; 9 (4): 318–329. doi: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329> [Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Starikova A. A., Gabitova N. M., Merezhkina D. V., Tsibizova A. A. i dr. Izucheniye antimikrobnoy aktivnosti novykh khinazolin-4(3n)-onov po otnosheniyu k *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2021; 9 (4): 318–329. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329. (in Russian)]
- Fesatidou M., Petrou A., Geronikakia A. Heterocycle compounds with antimicrobial activity. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (8): 867–904. doi: 10.2174/1381612826666200206093815.
  - Maddilaa S., Gorleb S., Seshadric N., Lavanyad P., Jonnalagadda S. B. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of novel benzothiazole pyrimidine derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. 2016; 9: 681–687. doi: 10.1016/j.arabjc.2013.04.003.
  - Tret'yakova E. V., Salimova E. V., Parfenova L. V. Synthesis, modification, and biological activity of propargylated methyl dihydroquinopimarates. *Nat Prod Res*. 2022; 36 (1): 79–86. doi: 10.1080/14786419.2020.1762187.
  - Старикова А. А., Габитова Н. М.-К., Цибизова А. А., Озеров А. А., Тюренков И. Н. и др. Изучение антимикробной активности новых производных хиназолин-4(3н)-она по отношению к *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. *Астраханский медицинский журнал*. 2022; 1 (17): 60–71. doi: <https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.1.60.71>. [Starikova A. A., Gabitova N. M.-K., Cibizova A. A., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. i dr. Izucheniye antimikrobnoy aktivnosti novykh proizvodnykh hinazolin-4(3n)-ona po otnosheniyu k *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2022; 1 (17): 60–71. doi: <https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.1.60.71>. (in Russian)]
  - Elkanzi N. A. A., Bakr R. B. Microwave assisted, antimicrobial activity and molecular modeling of some synthesized newly pyrimidine derivatives using 1, 4- diazabicyclo[2.2.2]octane as a Catalyst. 2020; 12 (17): 1538–1551. doi: 10.2174/1570180817999200802033351.

## Информация об авторах

Цибизова Александра Александровна — к. фарм. н., доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751

Ясенявская Анна Леонидовна — к. м. н., доцент, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864

Тюренков Иван Николаевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7574-3923

## About the authors

Alexandra A. Tsibizova — Ph. D. in Pharmaceutics, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751.

Anna L. Yasyavskaya — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864.

Ivan N. Tyurenkov — D. Sc. in Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Pharmacy of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of the Faculty of Advanced Training of Doctors of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7574-3923

*Озеров Александр Александрович* — д. хим. н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4721-0959

*Самотруева Марина Александровна* — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.

*Alexandr A. Ozerov* — D. Sc. in Chemistry, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4721-0959

*Marina A. Samotrueva* — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.