

Оценка противомикробной активности производного пиримидина в отношении *Staphylococcus aureus*

А. А. ЦИБИЗОВА¹, *А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ¹, И. Н. ТЮРЕНКОВ²,
А. А. ОЗЕРОВ², О. А. БАШКИНА¹, М. А. САМОТРУЕВА¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Evaluation of Antimicrobial Activity of a Pyrimidine Derivative Against *Staphylococcus Aureus*

ALEXANDRA A. TSIBIZOVA¹, *ANNA. L. YASINEVSKAYA¹, IVAN N. TYURENKOV²,
ALEXANDR A. OZEROV², OLGA. A. BASHKINA¹, MARINA. A. SAMOTRUEVA¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Целью данного исследования явилась оценка *in vitro* и *in vivo* противомикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus* нового производного пиримидина. Противомикробную активность пиримидинового соединения 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он проводили *in vitro* с использованием тест-культуры штамма *S. aureus*, выделенного из мокроты пациентов, методом серийных разведений в мясо-пептонном бульоне с последующим формированием рядов с концентрацией производного пиримидина 128; 64; 32; 16; 8; 4; 2 и 1 мкг/мл. В процессе исследования была определена минимально подавляющая концентрация 3-(2-Фенил-2-оксо-этил)хиназолин-4(3H)-он в отношении *S. aureus*. Изучение противомикробной активности изучаемого соединения *in vivo* проводили на модели генерализованной стафилококковой инфекции. Инфекционный процесс моделировали внутрибрюшинным введением *S. aureus* в дозе $\times 10^8$ микробных тел мышам 7-недельного возраста. Все лабораторные мыши были разделены на группы: контроль I — животные, получавшие эквивалентный объём воды для инъекций; контроль II — животные, инфицированные *S. aureus*; группа животных, получавших в качестве лечения препарат сравнения цефтриаксон в дозе 50 мг/кг; опытные животные, получавшие исследуемое соединение в дозе 1/10 от молекулярной массы 26 мг/кг, начиная со дня заражения в течение 7 сут. В процессе эксперимента оценивали выживаемость мышей. По завершении эксперимента проводили подсчёт индекса обсеменённости крови, селезёнки, печени и лёгких. В исследовании была установлена антибактериальная активность производного пиримидина 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в условиях *in vitro* в отношении *S. aureus*: бактериостатическая активность соединения проявляло в концентрации 16 мкг/кг и бактерицидная — 64 мкг/кг. Результаты оценки противомикробной активности в условиях *in vivo* показало, что исследуемое соединение способствует повышению выживаемости лабораторных животных и снижению индекса бактериальной обсеменённости внутренних органов и крови в условиях генерализованной стафилококковой инфекции, что указывает на способность формирования противомикробного иммунитета.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*; генерализованная стафилококковая инфекция; бактерицидная активность; противомикробный иммунитет

Для цитирования: Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Тюренков 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. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-4-9>.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activity of a new pyrimidine derivative against *Staphylococcus aureus*. The assessment of the antimicrobial activity of pyrimidine compound 3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-one was performed *in vitro* using a test culture of the *S. aureus* strain isolated from patients' sputum by serial dilutions in meat-peptone broth, followed by the formation of sequences with a concentration of pyrimidine derivative 128 mcg/ml; 64 mcg/ml; 32 mcg/ml; 16 mcg/ml; 8 mcg/ml; 4 mcg/ml; 2 mcg/ml; 1 mcg/ml. During the study, the minimum inhibitory concentration of 3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-one against *S. aureus* was determined. The antimicrobial activity of the compound under examination was studied *in vivo* using a model of generalized staphylococcal infection. The infectious process was modeled via intraperitoneal administration of *S. aureus* at a dose of $\times 10^8$ microbial bodies to 7-week-old mice. All laboratory mice were divided into 4 groups: control I — animals receiving an equivalent volume of water for injection; control II — animals infected with *S. aureus*; comparison group — a group of animals treated with the comparison drug ceftriaxone at a dose of 50 mg/kg; experimental group — animals treated with the

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Бакинская, 121, Астраханский ГМУ, г. Астрахань, Российская Федерация, 414000.
E-mail: yasen_9@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 121 Bakinskaya st., Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000 Russian Federation.
E-mail: yasen_9@mail.ru

studied compound at a dose of 1/10 of the molecular weight of 26 mg/kg, for 7 days starting from the day of infection. The survival rate of mice during the experiment was evaluated. At the end of the experiment, blood, spleen, liver, and lung contamination indices were calculated. The study established the antibacterial activity of the pyrimidine derivative 3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-one under *in vitro* conditions against *S.aureus*: the compound showed bacteriostatic activity in the dilution of 16 mcg/kg and bactericidal activity in dilution of 64 mcg/kg. The results of the assessment of antimicrobial activity *in vivo* showed that the studied compound contributes to the survival of laboratory animals, as well as to a decrease in the index of bacterial contamination of internal organs and blood in conditions of generalized staphylococcal infection, which indicates the ability to form antimicrobial immunity.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; generalized staphylococcal infection; bactericidal activity; antimicrobial immunity

For citation: Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Bashkina O. A., Samotrueva M. A. Evaluation of antimicrobial activity of a pyrimidine derivative against *Staphylococcus aureus*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 5–6: 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-4-9>.

Введение

На сегодняшний день одной из приоритетных задач фармакологии является разработка новых безопасных и эффективных противомикробных лекарственных препаратов, что связано с существующими проблемами антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, такими как развитие антибиотикорезистентности возбудителей, в результате чего наблюдается увеличение числа полирезистентных штаммов микроорганизмов и распространение внутрибольничной инфекции [1–6].

В настоящее время проводится активное изучение фармакологических свойств различных пиридинового производных, которые рассматриваются как перспективная основа фармацевтических субстанций, что связано с их функциональными свойствами [7]. Доказано, что пиридиновые соединения, являясь структурными единицами нуклеотидов и нуклеозидов, играют ведущую роль в синтезе белковых молекул, дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот, являясь также составной частью коферментов (ФАФС, НАД, ФАД, ФМН и др.), макроэргических соединений (АТФ, ГТФ и др.), витаминов и участвуя в углеводном и липидном обмене [8, 9]. Принимая участие практически во всех обменных процессах, пиридины проявляют разностороннюю биологическую активность, что позволяет на их основе синтезировать лекарственные препараты с различными фармакологическими эффектами, а именно психо- и нейротропными, метаболическими, противовоспалительными, иммуностимулирующими и др. [10, 11]. Наряду с перечисленными свойствами, пиридиновые производные способны оказывать противомикробное, противовирусное и противогрибковое действие [12–15]. Ещё одним преимуществом пиридинового соединения является сравнительная простота синтеза субстанций на их основе, что обусловлено возможностью присоединения одной или нескольких функциональных групп к стабильному шестичлен-

ному циклу, добиваясь получения сложных структур, характерных для различных лекарственных препаратов [16–18].

На сегодняшний день учёными Волгоградского государственного медицинского университета синтезирован ряд соединений пиридинового строения, фармакологическая активность которых, в том числе и противомикробная, активно изучается. Цель исследования — оценка противомикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus* нового производного пиридина *in vitro* и *in vivo*.

Материал и методы

Противомикробная активность пиридинового соединения 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хинозолин-4(3H)-он (VMA-13-02) проводили *in vitro* с использованием тест-культуры штамма *Staphylococcus aureus*, выделенного из мокроты пациентов, проходивших лечение в стационарных условиях ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С. М. Кирова» (г. Астрахань). Определение вида микроорганизма осуществляли с помощью микробиологического анализатора BIOMIC V3 («Giles Scientific», США). Противомикробную активность проводили методом серийных разведений в мясо-пептонном бульоне с последующим формированием рядов с концентрацией производного пиридина 128; 64; 32; 16; 8; 4; 2 и 1 мкг/мл. Засеянную в пробирки культуру *S.aureus* инкубировали в течение 24 ч при температуре 37°C, после чего центрифугировали и осадок пересеивали на мясо-пептонный агар (МПА). Наличие характерного роста *S.aureus* оценивали визуальным методом. Появление на МПА ровных круглых колоний S-формы диаметром 2–4 мм, свидетельствуют о росте стафилококка. В качестве положительного контроля использовали чашку Петри с МПА с внесённой культурой *S.aureus*. Контрольные ряды сформированы серийными разведениями различной концентрации препарата сравнения — цефтриаксона. В процессе исследования была определена минимально подавляющая концентрация (МПК) 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хинозолин-4(3H)-он в отношении *S.aureus*.

Изучение противомикробной активности изучаемого соединения *in vivo* проводили на модели генерализованной стафилококковой инфекции. Инфекционный процесс моделировали внутрибрюшинным введением *S.aureus* в дозе $\times 10^8$ микробных тел мышам 7-недельного возраста. Все лабораторные мыши были разделены на группы: контроль I — животные, получавшие эквивалентный объём воды для инъекций; контроль II — животные, инфицированные *S.aureus*; группа животных, получавших в качестве лечения препарат сравнения цефтриаксон в дозе 50 мг/кг; опытные животные, получавшие исследуемое соединение в дозе 1/10 от молеку-

лярной массы 26 мг/кг, начиная со дня заражения в течение 7 сут. Пиримидиновое соединение перед введением смешивалось с водой для инъекций до получения тонкой суспензии. В процессе эксперимента оценивали выживаемость мышей. По завершении эксперимента проводили подсчёт индекса обсеменённости крови, селезёнки, печени и лёгких [8].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета Excel и программного обеспечения BIOSTAT, с учётом критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

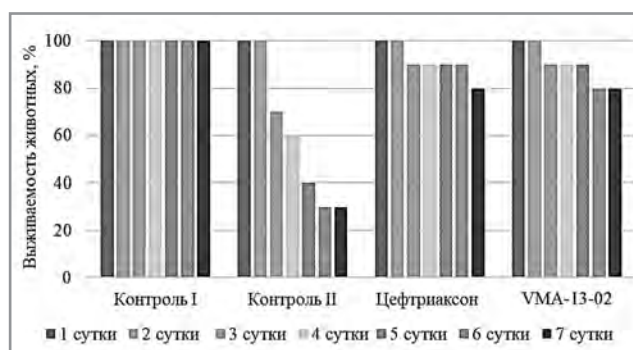
При оценке противомикробной активности цефтриаксона и пиримидинового производного 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он были получены следующие результаты: положительный контроль показал наличие 100% характерного роста *S.aureus*; в концентрациях от 32 до 128 мкг/мл цефтриаксон показал высокую активность, тогда как пиримидиновое соединение было активно в концентрациях 64 и 128 мкг/мл; наличие характерного роста штаммов микроорганизма в менее 25% наблюдалось у препарата сравнения в концентрациях 8 и 16 мкг/мл, а у изучаемого соединения — в 8 и 32 мкг/мл; в концентрациях от 1 до 4 мкг/мл цефтриаксон показал среднюю степень активности, пиримидиновое производное — в концентрации 16 мкг/мл; пиримидиновое соединение в концентрации 8 мкг/мл показало малую активность в отношении *S.aureus* и в концентрациях от 1 до 4 мкг/мл не повлияло на рост микроорганизма, т. е. было не активно (табл. 1, 2).

В исследовании было установлено, что МПК цефтриаксона, при которой данный препарат оказывал бактериостатическую активность в отношении штамма золотистого стафилококка, соответствовала 1 мкг/мл, тогда как для пиримидинового соединения МПК составила —

16 мкг/мл; бактерицидное действие препарат сравнения вызывал в минимальной концентрации 32 мкг/мл, а изучаемая субстанция — в концентрации 64 мкг/мл.

В результате формирования экспериментальной стафилококковой инфекции было установлено, что в группе инфицированных животных, не получавших лечение, наблюдалась на 7-е сутки 70% гибель; при введении препарата сравнения и пиримидиновой субстанции отмечалась к концу эксперимента 20% гибель мышей (рисунок).

При оценке бактериальной обсеменённости внутренних органов животных было установлено, что в группе интактного контроля не наблюдалось характерного роста (ХР) микроорганизмов; в группе нелеченного контроля был зарегистрирован характерный рост стафилококка во всех внутренних органах и крови; при введении в качестве терапевтического средства цефтриаксона был установлен ХР *S.aureus* в крови и лёгких у двух особей; при введении исследуемого соеди-



Визуальная оценка антимикобактериальной активности изониазида в концентрациях 8–128 мкг/мл.
Visual assessment of the antimycobacterial activity of isoniazid at concentrations of 8–128 mcg/ml.

Таблица 1. Противомикробная активность цефтриаксона

Table 1. Antimicrobial activity of ceftriaxone

Разведения с различными концентрациями	Контроль положительный	Цефтриаксон							
		128 мкг/мл	64 мкг/мл	32 мкг/мл	16 мкг/мл	8 мкг/мл	4 мкг/мл	2 мкг/мл	1 мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	++++	–	–	–	+	+	++	++	++

Примечание. Здесь и в табл. 2: «–» — высокоактивные разведения — отсутствие характерного роста; «+» активные разведения — наличие характерного роста менее 25%; «++» разведения средней активности — наличие характерного роста от 25% до 50%; «+++» — малоактивные разведения — наличие характерного роста от 50% до 75%; «++++» — неактивные разведения — наличие характерного роста более 75%.

Note. Here and Table 2: «–» — highly active dilutions — absence of characteristic growth; «+» active dilutions — presence of characteristic growth less than 25%; «++» dilutions of average activity — presence of characteristic growth from 25% to 50%; «+++» — inactive dilutions — presence of characteristic growth from 50% to 75%; «++++» — inactive dilutions — presence of characteristic growth more than 75%.

Таблица 2. Противомикробная активность пиримидинового производного VMA–13–02

Table 2. Antimicrobial activity of pyrimidine derivative VMA–13–02

Разведения с различными концентрациями	Контроль положительный	VMA–13–02							
		128 мкг/мл	64 мкг/мл	32 мкг/мл	16 мкг/мл	8 мкг/мл	4 мкг/мл	2 мкг/мл	1 мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	++++	–	–	+	++	+++	++++	++++	++++

Таблица 3. Влияние производного пиримидина VMA-13-02 на бактериальную обсеменённость крови и внутренних органов**Table 3. Effect of pyrimidine derivative VMA-13-02 on bacterial contamination of blood and internal organs**

Экспериментальные группы	Особь	Печень	Селезёнка	Лёгкие	Кровь
Контроль I (вода/инъекций)	1-10	НР	НР	НР	НР
Контроль II ($\times 10^8$ микробных тел)	1-3	ХР	ХР	ХР	ХР
Цефтриаксон (50 мг/кг)	1-2	НР	НР	НР	НР
	3-6	НР	НР	НР	НР
	7-8	НР	НР	ХР	ХР
VMA-13-02 (26 мг/кг)	1-2, 6-8	НР	НР	НР	НР
	3-5	НР	НР	ХР	ХР

Примечание. ХР — характерный рост *Staphylococcus aureus*; НР — нет роста *Staphylococcus aureus*.

Note: ХР — characteristic growth of *Staphylococcus aureus*; НР — no growth of *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4. Влияние производного пиримидина VMA-13-02 на индекс бактериальной обсеменённости крови и внутренних органов**Table 4. Effect of pyrimidine derivative VMA-13-02 on the index of bacterial contamination of blood and internal organs**

Экспериментальные группы	Печень	Селезёнка	Лёгкие	Кровь
Контроль I (вода/инъекций)	0	0	0	0
Контроль II (10^8 микробных тел)	1,0 \pm 0,08*	1,0 \pm 0,08*	1,0 \pm 0,08*	1,0 \pm 0,08*
Цефтриаксон (50 мг/кг)	0 [#]	0 [#]	0,15 \pm 0,03*	0,15 \pm 0,03*
VMA-13-02 (26 мг/кг)	0 [#]	0 [#]	0,375 \pm 0,05*	0,375 \pm 0,05*

Примечание. «*» и «[#]» — $p < 0,01$ по отношению к показателям групп контроля I и контроля II.

Note: «*» and «[#]» — $P < 0.01$ in relation to the indicators of control groups I and control II.

нения ХР микроорганизмов наблюдался у трёх особей в крови и лёгких (табл. 3).

В табл. 4 представлены результаты определения индекса бактериальной обсеменённости, который рассчитывается как отношение положительных проб посева ко всем пробам посевов крови и внутренних органов.

При оценке противомикробной активности производного пиримидина *in vivo* в отношении *S. aureus* был отмечен статистически значимый рост индекса бактериальной обсеменённости внутренних органов и крови в сравнении с интактным контролем. Введение цефтриаксона привело к снижению данного показателя в лёгких и крови в 6,6 раза ($p \leq 0,01$) в сравнении с инфицированной группой животных; в печени и селезёнке стафилококк не высевался. Пиримидиновое соединение способствовало уменьшению индекса обсеменённости в лёгких и крови в 2,6 раза ($p \leq 0,01$) по отношению к контролю II, в печени и селезёнке — индекс снизился до показателя интактного контроля.

Таким образом, в исследовании была установлена антибактериальная активность производного пиримидина 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он в условиях *in vitro* в отношении *S. aureus*: бактериостатическую активность соединения проявляло в концентрации 16 мкг/кг и бактерицидную — 64 мкг/кг. Полученные результаты сопоставимы с показателями, полученными при исследовании препарата сравнения — цефтриаксона.

Результаты оценки противомикробной активности пиримидинового производного 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он в условиях *in vivo* показало, что исследуемое соединение спо-

собствует увеличению выживаемости животных в условиях генерализованной стафилококковой инфекции, что указывает на способность формирования противомикробного иммунитета.

Анализируя химическое строение нового производного пиримидина 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он, установлено, что противомикробное действие данное соединение оказывает за счёт наличия в химической формуле метильного радикала в положении 3. Доказано, что наличие указанного радикала усиливает антимикробную активность лекарственных веществ [18, 19].

Анализ научной литературы показал, что антибактериальное действие пиримидиновых соединений может обеспечиваться за счёт нескольких механизмов, а именно нарушения синтеза нуклеиновых кислот, подавления бактериальной ДНК-топоизомеразы и торможения окислительных реакций метаболизма микроорганизмов [20]. Установлено, что противомикробная активность сульфаниламидных препаратов, являющихся пиримидиновыми производными, достигается с помощью замещения водорода сульфамойльной группы остатками пиримидина. Бактерицидное действие гексэтидина обеспечивается за счёт конкурентного замещения тиамин, приводящего к блокированию окислительных реакций микробных клеток [21]. Пиримидиновый компонент котримоксазола триметоприм проявляет противомикробный эффект за счёт ингибирования дигидрофолатредуктазы бактерий [22, 23]. Принимая во внимание вышеописанные механизмы можно предположить, что противомикробная активность изучаемого пиримидинового производного связана с наличием в химической формуле

фенильного радикала, отвечающего за биоцидную активность, что сопоставимо с химическим строением триметоприма [24, 25].

Заключение

Таким образом, установлено, что пиримидиновое производное 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он оказывает бактерицидное действие в отношении *Staphylococcus aureus* и способствует повышению выживаемости лабораторных животных и снижению индекса бак-

териальной обсеменённости внутренних органов и крови в условиях генерализованной стафилококковой инфекции.

Финансирование. Исследование выполнено 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

1. Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 1645. doi: 10.2147/IDR.S173867.
2. Павленко Н. В., Козонова З. Г. Проблемы и возможность повышения эффективности антибиотиков. Тенденции развития науки и образования. 2020; 68 (2): 63–66. doi: 10.18411/lj-12-2020-68. [Pavlenko N. V., Kozonova Z. G. Problemy i vozmozhnost' povysheniya effektivnosti antibiotikov. Tendentsii Razvitiya Nauki i Obrazovaniya. 2020; 68 (2): 63–66. https://doi.org/10.18411/lj-12-2020-68 (in Russian)]
3. Mobarki N., Almerabi B., Hattan A. Antibiotic resistance crisis. *Int J Med Dev Ctries.* 2019; 40 (4): 561–564.
4. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20: 1. [Kozlova N. S., Barantsevich N. E., Barantsevich E. P. Antibiotikorezistentnost' vozbuditeley gnoyno-septicheskikh infektsiy v mnogoprofil'nom statSIONare. Problemy Meditsinskoy Mikologii. 2018; 20: 1. (in Russian)]
5. Рафальский В. В. Антибиотикорезистентность возбудителей неосложнённых инфекций мочевых путей в Российской Федерации. Вестник урологии. 2018; 3: 50–56. doi: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56. [Rafal'skiy V. V. Antibiotikorezistentnost' vozbuditeley neoslozhnennykh infektsiy mochevykh putey v Rossiyskoy Federatsii. Vestnik Urologii. 2018; 3: 50–56. https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56 (in Russian)]
6. Простакишина Ю. М., Шангина О. А. Распространённость антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (S1): 51–52 [Prostakishina Yu. M., Shangina O. A. Rasprostranennost' antibiotikorezistentnosti vozbuditeley nozokomial'nykh infektsiy v ORIT. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2019; 21 (S1): 51–52. (in Russian)]
7. Cruz J. S., de Aguiar A. P. Overview of the Biological Activities of Pyrimido [4, 5-d] pyrimidines. *Mini Rev Med Chem.* 2021; 21 (15): 2138–2168. doi: 10.2174/1389557521666210219160115.
8. Zarenezhad E., Farjam M., Iraqi A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application. *J Mol Structure.* 2021; 1230: 129833. doi: 10.1016/J.MOL-STRUC.2020.129833.
9. Tolba M., El-Dean A., Ahmed M., Hassanien R., Sayed M., Zaki R. et al. Synthesis, reactions, and applications of pyrimidine derivatives. *Current Chemistry Letters.* 2022; 11 (1): 121–138. doi: 10.5267/j.ccl.2021.008.002.
10. Rashid H., Martinez M. A. U., Duarte A. P., Jorge J., Rasool S., Muhammad R. et al. Research developments in the syntheses, anti-inflammatory activities and structure–activity relationships of pyrimidines. *RSC Adv.* 2021; 11 (11): 6060–6098. doi: 10.1039/D0RA10657G.
11. 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.
12. Löffler M., Carrey E. A., Zameitat E. New perspectives on the roles of pyrimidines in the central nervous system. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids.* 2018; 37 (5): 290–306. doi: 10.1080/15257770.2018.1453076.
13. 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: 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. Izuchenie antimikrobnoy aktivnosti novykh khinazolin-4(3n)-onov po otnosheniyu k *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. Farmatsiya i Farmakologiya. 2021; 9 (4): 318–329. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329 (in Russian)]
14. Цибизова А. А., Озеров А. А., Новиков М. С., Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Тюренков И. Н. Синтез и иммуотропная активность новых производных хиназолина у мышей. Химико-фармацевтический журнал. 2020; 54 (10): 26–29. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-10-26-29 [Tsibizova A. A., Ozerov A. A., Novikov M. S., Samotrueva M. A., Yasyayavskaya A. L., Tyurenkov I. N. Sintez i immunotropnaya aktivnost' novykh proizvodnykh khinazolina u myshey. Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal. 2020; 54 (10): 26–29. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-10-26-29 (in Russian)]
15. Abdellatif K. R., Bakr R. B. Pyrimidine and fused pyrimidine derivatives as promising protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Medicinal Chemistry Research.* 2021; 30 (1): 31–49. doi: 10.1007/s00044-020-02656-8.
16. Hussain M. M. M., Bharthi D. R., Revanasiddappa B. C., Kumar H. Synthesis and Antioxidant activity of novel 2-Mercapto Pyrimidine Derivatives. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2020; 13 (3): 1224–1226. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00225.5
17. Тюренков И. Н., Цибизова А. А., Самотруева М. А., Озеров А. А. Иммуотропные свойства карбонильного производного хиназолина. Астраханский медицинский журнал. 2017; 12 (2): 81–88 [Tyurenkov I. N., Tsibizova A. A., Samotrueva M. A., Ozerov A. A. Immunotropnye svoystva karbonil'nogo proizvodnogo khinazolina. Astrakhanskiy Meditsinskiy Zhurnal. 2017; 12 (2): 81–88 (in Russian)]
18. Bulbul M. Z., Chowdhury T. S., Misbah M. M., Ferdous J., Dey S., Hasan I. et al. Synthesis of new series of pyrimidine nucleoside derivatives bearing the acyl moieties as potential antimicrobial agents. *Pharmacia.* 2021; 68: 23. doi: 10.3897/PHARMACIA.68.E56543.
19. Zhuang J., Ma S. Recent Development of Pyrimidine-Containing Antimicrobial Agents. *ChemMedChem.* 2020; 15 (20): 1875–1886. doi: 10.1002/cmdc.202000378.
20. Kumar S., Deep A., Narasimhan B. A review on synthesis, anticancer and antiviral potentials of pyrimidine derivatives. *Current Bioactive Compounds.* 2019; 15 (3): 289–303. doi: 10.2174/1573407214666180124160405.
21. Салмаси Ж. М., Казимирский А. Н., Антонова Е. А., Порядин Г. В. Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врождённого и адаптивного иммунитета. Медицинский совет. 2019; 8: 76–82. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-76-82 [Salmasi Zh. M., Kazimirskiy A. N., Antonova E. A., Poryadin G. V. Vliyanie preparatov mestnoy antimikrobnoy terapii na svoystva kletok vrozhdennogo i adaptivnogo immuniteta. Meditsinskiy sovet. 2019; 8: 76–82. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82 (in Russian)]
22. Aljamali N. M., Alsabri I. K. A. Development of Trimethoprim Drug and Innovation of Sulfazane-Trimethoprim Derivatives as Anticancer Agents. *Biomedical and Pharmacology Journal.* 2020; 13 (2): 613–625. doi: 10.13005/bpj/1925.
23. Wróbel A., Arciszewska K., Maliszewski D., Drozdowska D. Trimethoprim and other nonclassical antifolates an excellent template for searching modifications of dihydrofolate reductase enzyme inhibitors. *The Journal of antibiotics.* 2020; 73 (1): 5–27. doi: 10.1038/s41429-019-0240-6.
24. Aljamali N. M., Alsabri I. K. A. Development of trimethoprim drug and innovation of sulfazane-trimethoprim derivatives as anticancer agents. *Biomedical and Pharmacology Journal.* 2020; 13 (2): 613–625. doi: 10.13005/bpj/1925.
25. Haseeb, A., Abourehab, M. A., Almalki, W. A., Almontashri, A. M., Bajawi, S. A., Aljoaid, A. M. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim) dose optimization in pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) management: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022; 19 (5): 2833.

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.

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

Башкина Ольга Александровна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4168-4851

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

About the authors

Alexandra A. Tsibizova — Ph. D. in pharmaceutics, 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, 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, the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7574-3923.

Alexandr A. Ozerov — D. Sc. in chemistry, Professor, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4721-0959

Olga A. Bashkina — D. Sc. in medicine, Professor, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4168-4851.

Marina A. Samotrueva — D. Sc. in medicine, Professor, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.