

## Оценка антистафилококковой активности пиримидинового производного

А. А. Цибизова<sup>1</sup>, А. Л. Ясенявская<sup>1</sup>✉, И. Н. Тюренков<sup>2</sup>, А. А. Озеров<sup>2</sup>,  
О. А. Башкина<sup>1</sup>, М. А. Самотруева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России), 414000, Россия, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России), 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1

✉ Контактное лицо: Ясенявская Анна Леонидовна. E-mail: yasen\_9@mail.ru

ORCID: А. А. Цибизова – <https://orcid.org/0000-0002-9994-4751>; А. Л. Ясенявская – <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>;

И. Н. Тюренков – <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>; А. А. Озеров – <https://orcid.org/0000-0002-4721-0959>; О. А. Башкина – <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>;

М. А. Самотруева – <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>.

Статья поступила: 22.06.2022

Статья принята в печать: 19.07.2023

Статья опубликована: 25.08.2023

### Резюме

**Введение.** Разработка безопасных и эффективных лекарственных препаратов с антимикробной активностью в настоящее время является приоритетной задачей современной фармакологии. Необходимость получения новых противомикробных средств связана с наличием проблем, основной из которых является развитие полирезистентности патогенного возбудителя к существующим антибактериальным препаратам. Особый интерес в качестве основы для создания лекарственных препаратов представляют пиримидиновые соединения, которые обладают широким спектром фармакологических эффектов, а именно: психо- и нейротропным, метаболическим, противовоспалительным, антиоксидантным, противоопухолевым, иммуностропным и др. Также преимуществом пиримидинов является и простота синтеза новых соединений на их основе путем присоединения различных функциональных групп к гетероциклу.

**Цель.** Оценка антистафилококковой активности нового производного пиримидина в условиях *in vitro* и *in vivo*.

**Материалы и методы.** Антистафилококковая активность пиримидинового производного 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-13) изучалась в условиях *in vitro* с использованием тест-культуры штамма стафилококка золотистого (*Staphylococcus aureus*) с применением метода серийных разведений. *St. aureus* был выделен из мокроты пациентов, проходивших лечение в стационарных условиях ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С. М. Кирова» (г. Астрахань). В исследовании определялась минимальная подавляющая концентрация (МПК) 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-она в отношении *St. aureus*. В условиях *in vivo* были проведены исследования противомикробной активности на модели генерализованной инфекции, вызванной интраперитонеальным введением мышам 1 мл препарата *St. aureus*, содержащего  $1 \times 10^8$  КОЕ/мл. Лабораторные животные были разделены на несколько групп: контроль I – животные, получавшие эквивалентный объем воды для инъекций (интактные); контроль II – животные, инфицированные *St. aureus*; опытные группы – мыши, получавшие препарат сравнения цефтриаксон (ОАО «Биосинтез», Россия) в средней терапевтической дозе 50 мг/кг, и мыши, получавшие пиримидиновое производное, смешанное с водой для инъекций, в дозе 27 мг/кг, начиная со дня заражения в течение 7 суток. В исследовании оценивали влияние пиримидинового производного на выживаемость животных. По завершении эксперимента проводили подсчет индекса обсемененности крови, селезенки, печени и легких.

**Результаты и обсуждение.** В исследовании было установлено, что МПК цефтриаксона, при которой данный препарат оказывал бактериостатическую активность в отношении штамма *St. aureus*, соответствовала 1 мкг/мл, тогда как для пиримидинового производного VMA-13-13 МПК составила 16 мкг/мл; бактерицидное действие препарат сравнения вызывал в минимальной концентрации 32 мкг/мл, а изучаемая субстанция – в концентрации 64 мкг/мл. Формирование генерализованной стафилококковой инфекции привело к снижению выживаемости животных в группе нелеченого контроля до 30 %; при введении цефтриаксона и пиримидинового производного – до 80 % в сравнении с интактным контролем. При оценке антистафилококковой активности производного пиримидина в группе животных, инфицированных *St. aureus*, наблюдалось нарастание индекса бактериальной обсемененности внутренних органов и крови относительно контрольной интактной группы. Введение цефтриаксона и соединения VMA-13-13 привело к снижению данного показателя в легких и крови в 6,6 ( $p \leq 0,01$ ) раза в сравнении с инфицированной группой животных; в печени и селезенке стафилококк не высеивался.

**Заключение.** Таким образом, установлено, что соединение пиримидиновой природы 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он оказывает бактерицидное действие в отношении *Staphylococcus aureus* и способствует повышению выживаемости лабораторных животных в условиях генерализованной стафилококковой инфекции.

**Ключевые слова:** производные пиримидина, антистафилококковая активность, минимально подавляющая концентрация, генерализованная стафилококковая инфекция

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** А. А. Цибизова – сбор данных, оценка, обоснование и статистическая обработка полученных данных, подготовка черновика рукописи. А. Л. Ясенявская – сбор данных, оценка, обоснование и статистическая обработка полученных данных, подготовка черновика рукописи. И. Н. Тюренков – разработка концепции и дизайна исследования, планирование исследования, анализ полученных результатов. А. А. Озеров – разработка концепции и дизайна исследования, планирование исследования. О. А. Башкина – разработка концепции и дизайна исследования, планирование исследования. М. А. Самотруева – разработка концепции и дизайна исследования, планирование исследования, анализ полученных результатов.

**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 пириимидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

**Для цитирования:** Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Тюреньков И. Н., Озеров А. А., Башкина О. А., Самотруева М. А. Оценка антистафилококковой активности пириимидинового производного. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2023;12(3):190–194. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-190-194>

## Evaluation of the Antistaphylococcal Activity of the Pyrimidine Derivative

Alexandra A. Tsibizova<sup>1</sup>, Anna L. Yasyavskaya<sup>1</sup>✉, Ivan N. Tyurenkov<sup>2</sup>, Alexandr A. Ozerov<sup>2</sup>, Olga A. Baskina<sup>1</sup>, Marina A. Samotruueva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 121, Bakuskaya str., Astrakhan, Astrakhan Region, 414000, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, 1, Pavshih Borcov Square, Volgograd, 400066, Russia

✉ Corresponding author: Anna L. Yasyavskaya. E-mail: yasen\_9@mail.ru

ORCID: Alexandra A. Tsibizova – <https://orcid.org/0000-0002-9994-4751>; Anna L. Yasyavskaya – <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>;

Ivan N. Tyurenkov – <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>; Alexandr A. Ozerov – <https://orcid.org/0000-0002-4721-0959>; Olga A. Baskina – <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>;

Marina A. Samotruueva – <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>.

Received: 22.06.2022

Revised: 19.07.2023

Published: 25.08.2023

### Abstract

**Introduction.** The development of safe and effective drugs with antimicrobial activity is currently a priority task of modern pharmacology. The need to obtain new antimicrobial agents is associated with the presence of problems, the main of which is the development of polyresistance of the pathogenic pathogen to existing antibacterial drugs. Of particular interest as a basis for the creation of drugs are pyrimidine compounds, which have a wide range of pharmacological effects, namely psycho- and neurotropic, metabolic, anti-inflammatory, antioxidant, antitumor, immunotropic, etc. Also, the advantage of pyrimidines is the simplicity of the synthesis of new compounds based on them by attaching various functional groups to the heterocycle.

**Aim.** Evaluation of antistaphylococcal activity of a new pyrimidine derivative *in vitro* and *in vivo*.

**Materials and methods.** Antistaphylococcal activity of pyrimidine derivative 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazolin-4(3H)-ol (VMA-13-13) was studied *in vitro* using a test culture of a strain of *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus*) using the method of serial dilutions. *St. aureus* was isolated from the sputum of patients treated in inpatient conditions of GBUZ JSC "City Clinical Hospital No. 3 named after S. M. Kirov" (Astrakhan). The minimum suppressive concentration (MPC) of 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl) was determined in the studyquinazoline-4(3H)-ol in relation to *St. aureus*. *In vivo*, antimicrobial activity studies were conducted on a model of generalized infection caused by intraperitoneal administration of 1 ml of *St. aureus* drug containing  $1 \times 10^8$  CFU/ml to mice. Laboratory animals were divided into several groups: control I – animals receiving an equivalent volume of water for injection; control II – animals infected with *St. aureus*; experimental groups – receiving the comparison drug ceftriaxone (Biosynthesis JSC, Russia) at an average therapeutic dose of 50 mg/kg; and mice treated with a pyrimidine derivative mixed with water for injection, at a dose of 1/10 of the molecular weight of 27 mg/kg, starting from the day of infection for 7 days. The study evaluated the effect of pyrimidine derivative on animal survival. At the end of the experiment, the index of contamination of blood, spleen, liver and lungs was calculated.

**Results and discussion.** In the study, it was found that the MPC of ceftriaxone, in which this drug had bacteriostatic activity against the *St. aureus* strain, corresponded to 1 mcg/ml, whereas for the pyrimidine derivative VMA-13-13, the MPC was 16 mcg/ml; the bactericidal effect of the comparison drug was caused at a minimum concentration of 32 mcg/ml, and the substance under study is in a concentration of 64 micrograms/ml. The formation of generalized staphylococcal infection led to a decrease in the survival rate of animals in the untreated control group up to 30 %; with the introduction of ceftriaxone and pyrimidine derivative – up to 80 % compared with the intact control. When evaluating the antistaphylococcal activity of pyrimidine derivative in the untreated control group, in comparison with the intact control, an increase in the index of bacterial contamination of internal organs and blood was observed. The introduction of ceftriaxone and the compound VMA-13-13 led to a decrease in this indicator in the lungs and blood by 6.6 ( $p \leq 0.01$ ) times compared with the infected group of animals; staphylococcus was not sown in the liver and spleen.

**Conclusion.** Thus, it was established that the compound of pyrimidine nature is 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-it has a bactericidal effect against *Staphylococcus aureus* and helps to increase the survival rate of laboratory animals in conditions of generalized staphylococcal infection.

**Keywords:** pyrimidine derivatives, antistaphylococcal activity, minimally suppressive concentration, generalized staphylococcal infection

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Alexandra A. Tsibizova – data collection, evaluation, justification and statistical processing of the received data, preparation of the draft manuscript. Anna L. Yasyavskaya – data collection, evaluation, justification and statistical processing of the received data, preparation of the draft manuscript. Ivan N. Tyurenkov – development of the concept and design of the study, research planning, analysis of the results obtained. Alexandr A. Ozerov – development of the concept and design of the study, planning of the study. Olga A. Baskina – development of the research concept and design, research planning. Marina A. Samotruueva – development of the research concept and design, research planning, analysis of the results obtained.

**Funding.** The scientific article was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation in terms of conducting research on the topic "Search and development of promising compounds with antibacterial activity among pyrimidine derivatives for the creation of medicines" 48.2-2021.

**For citation:** Tsibizova A. A., Yasyavskaya A. L., Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Baskina O. A., Samotruueva M. A. Evaluation of the antistaphylococcal activity of the pyrimidine derivative. *Drug development & registration.* 2023;12(3):190–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-190-194>

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка безопасных и эффективных лекарственных препаратов с антимикробной активностью в настоящее время является приоритетной задачей современной фармакологии. Необходимость получения новых противомикробных средств связана с наличием проблем, основной из которых является развитие полирезистентности патогенного возбудителя к существующим антибактериальным препаратам [1–3].

Особый интерес в качестве основы для создания лекарственных препаратов представляют пиримидиновые соединения, которые, являясь структурными единицами нуклеотидов и нуклеозидов, принимают непосредственное участие в синтезе белковых молекул, коферментов, витаминов, макроэргических соединений, что и определяет поливалентность их фармакологической активности [4, 5]. В исследованиях установлено, что пиримидиновые соединения оказывают психо- и нейротропное, метаболическое, противовоспалительное, антиоксидантное, противоопухолевое, иммуностропное и др. виды действия. Доказано, что производные пиримидина способны обеспечивать и противомикробный, противовирусный, противогрибковый, противопротозойный эффекты [6–11]. Наряду с плеiotропностью эффектов преимуществом пиримидинов является и простота синтеза новых соединений на их основе путем присоединения различных функциональных групп к гетероциклу [12, 13]. Так, в настоящее время учеными Волгоградского государственного медицинского университета синтезированы соединения пиримидиновой структуры, являющиеся перспективными источниками лекарственных средств с антибактериальным действием.

**Целью данного исследования** явилась оценка антистафилококковой активности нового производного пиримидина в условиях *in vitro* и *in vivo*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Антистафилококковая активность пиримидинового производного 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-13) изучалась в условиях *in vitro* с использованием тест-культуры штамма стафилококка золотистого (*Staphylococcus aureus*) с применением метода серийных разведений. *St. aureus* был выделен из мокроты пациентов, проходивших лечение в стационарных условиях ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова» (г. Астрахань). В мясо-пептонном бульоне формировали ряды в пробирках с концентрацией исследуемого соединения 128 мкг/мл; 64 мкг/мл; 32 мкг/мл; 16 мкг/мл; 8 мкг/мл; 4 мкг/мл; 2 мкг/мл; 1 мкг/мл и инкубировали в течение суток при температуре 37 °C, затем центрифугировали и осадок пересеивали на мясо-пептонный агар (МПА), после чего визуальным методом определяли наличие характерного роста (ХР) *St. aureus* в виде ровных круглых колоний S-формы диаметром 3 мм кремового цвета. В качестве по-

ложительного контроля использовали чашку Петри с МПА с внесенной культурой *St. aureus*. Контрольные ряды формировали серийными разведениями различной концентрацией препарата сравнения – цефтриаксона. В исследовании определялась минимальная подавляющая концентрация (МПК) 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-она в отношении стафилококка золотистого.

В условиях *in vivo* были проведены исследования противомикробной активности на модели генерализованной инфекции, вызванной интраперитонеальным введением мышам 1 мл препарата *St. aureus*, содержащего  $1 \times 10^8$  КОЕ/мл. Лабораторные животные были разделены на несколько групп: контроль I – животные, получавшие эквивалентный объем воды для инъекций; контроль II – животные, инфицированные *St. aureus*; опытные группы – мыши, получавшие препарат сравнения цефтриаксон (ОАО «Биосинтез», Россия) в средней терапевтической дозе 50 мг/кг, и мыши, получавшие пиримидиновое производное, смешанное с водой для инъекций, в дозе 27 мг/кг, начиная со дня заражения в течение 7 суток (минимально активная доза определена в эксперименте, составила 1/10 от молекулярной массы, выбрана после проведенного исследования острой токсичности, где было установлено, что соединение относится к нетоксичным веществам). В исследовании оценивали влияние пиримидинового производного на выживаемость животных. По завершении эксперимента проводили подсчет индекса обсемененности крови, селезенки, печени и легких [8].

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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

В исследовании было установлено, что минимальная подавляющая концентрация цефтриаксона, при которой данный препарат оказывал бактериостатическую активность в отношении штамма стафилокок-

ка золотистого, соответствовала 1 мкг/мл, тогда как для пиримидинового производного VMA-13-13 МПК составила 16 мкг/мл; бактерицидное действие препарата сравнения вызывал в минимальной концентрации 32 мкг/мл, а изучаемая субстанция – в концентрации 64 мкг/мл.

Формирование генерализованной стафилококковой инфекции привело к снижению выживаемости животных в группе нелеченого контроля до 30 %; при введении цефтриаксона и пиримидинового производного – до 80 % в сравнении с интактным контролем.

Оценка бактериальной обсемененности крови и внутренних органов лабораторных животных показала, что в группе интактного контроля не отмечался характерный рост стафилококка; в группе нелеченого контроля был зарегистрирован рост микроорганизмов в крови и внутренних органах; при введении цефтриаксона и пиримидинового соединения был установлен рост *St. aureus* в крови и легких у двух особей (таблица 1).

Результаты определения индекса бактериальной обсемененности, который рассчитывается как отношение положительных проб посева ко всем пробам посева крови и внутренних органов, представлены в таблице 2.

При оценке антистафилококковой активности производного пиримидина *in vivo* в группе нелеченого контроля отмечался рост индекса бактериальной обсемененности внутренних органов и крови в сравнении с интактным контролем. Введение цефтриаксона и соединения VMA-13-13 привело к снижению данного показателя в легких и крови в 6,6 ( $p \leq 0,01$ ) раза в сравнении с инфицированной группой животных; в печени и селезенке стафилококк не высевался.

Таким образом, в исследовании была установлена антистафилококковая активность производного пиримидина 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в условиях *in vitro*: бактериостатическую активность соединения показало в разведении 16 мкг/кг и бактерицидную – в разведении 64 мкг/кг. Полученные результаты сопоставимы с показателями, полученными при исследовании препарата сравнения – цефтриаксона.

**Таблица 1.** Влияние производного пиримидина VMA-13-13 на бактериальную обсемененность крови и внутренних органов

**Table 1.** Effect of pyrimidine derivative VM A-13-13 on bacterial contamination of blood and internal organs

| Экспериментальные группы<br>Experimental groups  | Особи<br>Individuals | Печень<br>Liver | Селезенка<br>Spleen | Легкие<br>Lungs | Кровь<br>Blood |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------|---------------------|-----------------|----------------|
| Контроль I<br>Control I                          | 1–10                 | –               | –                   | –               | –              |
| Контроль II<br>Control II                        | 1–3                  | +               | +                   | +               | +              |
| Цефтриаксон (50 мг/кг)<br>Ceftriaxone (50 mg/kg) | 1–2                  | –               | –                   | –               | –              |
|                                                  | 3–6                  | –               | –                   | –               | –              |
|                                                  | 7–8                  | –               | –                   | +               | +              |
| VM A-13-13 (27 мг/кг)<br>VM A-13-13 (27 mg/kg)   | 1–3, 6–8             | –               | –                   | –               | –              |
|                                                  | 4–5                  | –               | –                   | +               | +              |

**Примечание.** «+» – характерный рост *St. aureus*. «–» – нет роста *St. aureus*.

**Note.** «+» – characteristic growth of *St. aureus*. «–» – no growth of *St. aureus*.

Результаты оценки противомикробной активности изучаемого пиримидинового соединения 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в условиях *in vivo* свидетельствуют о способности увеличивать выживаемость лабораторных животных в условиях генерализованной стафилококковой инфекции.

Анализ научной литературы показал, что соединения пиримидиновой природы оказывают противомикробную, в том числе антистафилококковую, активность за счет введения в их химическую формулу различных радикалов, что подтверждено исследованиями по изучению новых соединений [5, 14]. В экспериментальных работах показано, что субстанция N-фенил-2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропанамид, содержащая метильную группу и фенильный радикал, активна в отношении *St. aureus* и проявляет

**Таблица 2.** Влияние производного пиримидина VMA-13-13 на индекс бактериальной обсемененности крови и внутренних органов

**Table 2.** Effect of pyrimidine derivative VM A-13-13 on the index of bacterial contamination of blood and internal organs

| Экспериментальные группы<br>Experimental groups  | Печень<br>Liver | Селезенка<br>Spleen | Легкие<br>Lungs | Кровь<br>Blood |
|--------------------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|----------------|
| Контроль I<br>Control I                          | 0               | 0                   | 0               | 0              |
| Контроль II<br>Control II                        | 1,0 ± 0,08***   | 1,0 ± 0,08***       | 1,0 ± 0,08***   | 1,0 ± 0,08***  |
| Цефтриаксон (50 мг/кг)<br>Ceftriaxone (50 mg/kg) | 0***            | 0***                | 0,15 ± 0,03***  | 0,15 ± 0,03*** |
| VM A-13-13 (27 мг/кг)<br>VM A-13-13 (27 mg/kg)   | 0***            | 0***                | 0,15 ± 0,02***  | 0,15 ± 0,02*** |

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

**Note.** \*\*\* and \*\*\* –  $p < 0.01$  in relation to the indicators of control group I and control II.

бактериостатический эффект. Установлены бактериостатический эффект вещества 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3Н)-хиназолин-4(3Н)-он в отношении *Kl. pneumoniae* и бактерицидная активность в отношении *E. coli*. Показана бактерицидная активность соединения 3-[2-[(4-диметиламинофенил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3Н)-он, содержащего диметиламинозамещенный фенильный радикал, в отношении *E. coli* и *Kl. pneumoniae* [14].

Принимая во внимание вышеописанные данные, можно предположить, что противомикробная, в частности антистафилококковая, активность изучаемого производного пиримидина обусловлена наличием фенильного радикала, отвечающего за биоцидную активность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что соединение пиримидиновой природы 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он оказывает бактерицидное действие в отношении *Staphylococcus aureus* и способствует повышению выживаемости лабораторных животных в условиях генерализованной стафилококковой инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА

- Aslam B., Wang W., Arshad M. I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M. H., Nisar M. A., Alvi R. F., Aslam M. A., Qamar M. U., Salam M. K. F., Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*. 2018;11:1645–1658. DOI: 10.2147/IDR.S173867.
- 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.
- Mobarki N., Almerabi B., Hattan A. Antibiotic resistance crisis. *International Journal of Medicine in Developing Countries*. 2019;3(6):561–564. DOI: 10.24911/IJMD.51-1549060699.
- Cruz J. S., de Aguiar A. P. Overview of the Biological Activities of Pyrimido[4,5-d]pyrimidines. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(15):2138–2168. DOI: 10.2174/1389557521666210219160115.
- Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application. *Journal of Molecular Structure*. 2021;1230:129833. DOI: 10.1016/J.MOLSTRUC.2020.129833.
- 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.
- Löffler M., Carrey E. A., Zameitat E. New perspectives on the roles of pyrimidines in the central nervous system. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2018;37(5):290–306. DOI: 10.1080/15257770.2018.1453076.
- 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.
- 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.
- Zhuang J., Ma S. Recent Development of Pyrimidine-Containing Antimicrobial Agents. *ChemMedChem*. 2020;15(20):1875–1886. DOI: 10.1002/cmdc.202000378.
- 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.
- Tolba M. S., Sayed M., Abdel-Raheem S. A. A., Gaber T. A., Kamal El-Dean A. M., Ahmed M. Synthesis and spectral characterization of some new thiazolopyrimidine derivatives. *Current Chemistry Letters*. 2021;10(4):471–478. DOI: 10.5267/j.ccl.2021.4.004.
- Ur Rashid H., Martines M. A. U., Duarte A. P., Jorge J., Rasool S., Muhammad R., Ahmad N., Umar M. N. Research developments in the syntheses, anti-inflammatory activities and structure–activity relationships of pyrimidines. *RSC Advances*. 2021;11(11):6060–6098. DOI: 10.1039/d0ra10657g.
- Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Starikova A. A., Gabitova N. M., Merezhkina D. V., Tsibizova A. A., Tyurenkov I. N. Antimicrobial activity study of new quinazolin-4(3h)-ones against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(4):318–329. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329.

## REFERENCES

- Aslam B., Wang W., Arshad M. I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M. H., Nisar M. A., Alvi R. F., Aslam M. A., Qamar M. U., Salam M. K. F., Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*. 2018;11:1645–1658. DOI: 10.2147/IDR.S173867.
- Pavlenko N. V., Kozonova Z. G. Problems and the possibility of improving the effectiveness of antibiotics. *Trends in the development of science and education*. 2020;68(2):63–66. (In Russ.) DOI: 10.18411/lj-12-2020-68.
- Mobarki N., Almerabi B., Hattan A. Antibiotic resistance crisis. *International Journal of Medicine in Developing Countries*. 2019;3(6):561–564. DOI: 10.24911/IJMD.51-1549060699.
- Cruz J. S., de Aguiar A. P. Overview of the Biological Activities of Pyrimido[4,5-d]pyrimidines. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(15):2138–2168. DOI: 10.2174/1389557521666210219160115.
- Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application. *Journal of Molecular Structure*. 2021;1230:129833. DOI: 10.1016/J.MOLSTRUC.2020.129833.
- 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.
- Löffler M., Carrey E. A., Zameitat E. New perspectives on the roles of pyrimidines in the central nervous system. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2018;37(5):290–306. DOI: 10.1080/15257770.2018.1453076.
- 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.
- 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.
- Zhuang J., Ma S. Recent Development of Pyrimidine-Containing Antimicrobial Agents. *ChemMedChem*. 2020;15(20):1875–1886. DOI: 10.1002/cmdc.202000378.
- 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.
- Tolba M. S., Sayed M., Abdel-Raheem S. A. A., Gaber T. A., Kamal El-Dean A. M., Ahmed M. Synthesis and spectral characterization of some new thiazolopyrimidine derivatives. *Current Chemistry Letters*. 2021;10(4):471–478. DOI: 10.5267/j.ccl.2021.4.004.
- Ur Rashid H., Martines M. A. U., Duarte A. P., Jorge J., Rasool S., Muhammad R., Ahmad N., Umar M. N. Research developments in the syntheses, anti-inflammatory activities and structure–activity relationships of pyrimidines. *RSC Advances*. 2021;11(11):6060–6098. DOI: 10.1039/d0ra10657g.
- Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Starikova A. A., Gabitova N. M., Merezhkina D. V., Tsibizova A. A., Tyurenkov I. N. Antimicrobial activity study of new quinazolin-4(3h)-ones against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(4):318–329. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329.