

Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового соединения 2,2-[6-Бром-2,4-диоксихиназолин-1,3(2H)диил]бис(N-карбамимидоилацетамид)

А. А. ЦИБИЗОВА¹, Г. Н. ГЕНАТУЛЛИНА¹, *А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ¹,
А. А. ОЗЕРОВ², М. А. САМОТРУЕВА¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Резюме

Цель исследования — проведение скрининга противомикробной активности пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-21-01. Исследование противомикробной активности проводили в отношении: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Противомикробную активность 2,2-[6-Бром-2,4-диоксихиназолин-1,3(2H)диил]бис(N-карбамимидоилацетамид) проводили в условиях *in vitro* методом серийных разведений и определением его минимальной подавляющей концентрации. Чувствительность микроорганизмов к исследуемому веществу определяли в мясопептонном бульоне (визуальная оценка) с последующим пересевом на мясопептонный агар и подсчетом количества колоний. В качестве контроля использовали пробирки с ДМСО. В качестве препарата сравнения использовали раствор гентамицина 4%. В эксперименте *in vitro* установлено, что пиримидиновое соединение 2,2-[6-Бром-2,4-диоксихиназолин-1,3(2H)диил]бис(N-карбамимидоилацетамид) под лабораторным шифром VMA-21-01 обладает бактерицидной активностью в отношении *Klebsiella pneumoniae*, сопоставимой с препаратом сравнения — гентамицином, а также бактериостатической активностью в отношении *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*.

Ключевые слова: пиримидиновые соединения; противомикробная активность; патогенные и условно-патогенные микроорганизмы; бактериостатическая активность; метод серийных разведений

Для цитирования: Цибизова А. А., Генатуллина Г. Н., Ясенявская А. Л., Озеров А. А., Самотруева М. А. Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового соединения 2,2-[6-Бром-2,4-диоксихиназолин-1,3(2H)диил]бис(N-карбамимидоилацетамид). *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-4-9>.

Screening Studies of the Antimicrobial Activity of the Pyrimidine Compound 2,2-[6-Bromo-2,4-Dioxoquinazoline-1,3(2H)diyl]bis(N-Carbamimidoylacetamide)

ALEXANDRA. A. TSIBIZOVA¹, GUZEL. N. GENATULLINA¹,
*ANNA. L. YASENYAVSKAYA¹, ALEXANDER A. OZEROV², MARINA. A. SAMOTRUEVA¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

The aim of this study was to screen the antimicrobial activity of a pyrimidine compound under the laboratory code VMA-21-01. Antimicrobial activity was studied in relation to: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis*. The antimicrobial activity of 2,2-[6-Bromo-2,4-dioxoquinazoline-1,3(2H)diyl]bis(N-carbamimidoylacetamide) was carried out *in vitro* by serial dilution and determination of its minimum inhibitory concentration. The sensitivity of microorganisms to the test substance was determined in a meat-peptone broth (visual assessment), followed by reinoculation on meat-peptone agar and colony count. DMSO tubes were used as a control. A 4% gentamicin solution was used as a comparison drug. In an *in vitro* experiment, it was found that the pyrimidine compound 2,2-[6-Bromo-2,4-dioxoquinazoline-1,3(2H)diyl]bis(N-carbamimidoylacetamide) under the laboratory cipher VMA-21-01 has bactericidal activity against *K. pneumoniae* comparable to the comparison drug gentamicin, as well as bacteriostatic activity against *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, and *P. mirabilis*.

Keywords: pyrimidine compounds; antimicrobial activity; pathogenic and opportunistic microorganisms; bacteriostatic activity; serial dilution method

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



EDN: PWLSTC

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



For citation: Tsibizova A. A., Genatullina G. N., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Samotrueva M. A. Screening studies of the antimicrobial activity of the pyrimidine compound 2,2-[6-Bromo-2,4-dioxychinazoline-1,3(2H)diyl]bis(N-carbamimidoylaceta-mide). *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-4-9>.

Введение

В настоящее время остро стоит проблема создания новых антимикробных препаратов, что связано с разнообразием биологических форм возбудителей, а также прогрессирующим развитием антибиотикорезистентности у подавляющего большинства не только патогенных, но и условно-патогенных микроорганизмов, и как следствие, возникновение мультирезистентных форм [1, 2]. Одним из перспективных путей преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов является поиск и внедрение в практику новых антибактериальных веществ, в том числе с отличным от используемых антибиотиков строением и механизмом действия [2].

Наиболее перспективными в данном направлении являются производные пиримидина, представляющие обширный класс органических соединений, содержащие в своей структуре шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота. Вещества данной группы обладают широким спектром фармакологической активности, что позволяет рассматривать ядро пиримидина в качестве перспективного скаффолда для разработки новых биологически активных соединений [3]. В настоящее время пиримидиновая кольцевая система занимает ведущее место в медицинской химии, как основа для создания различных лекарственных препаратов [4]. Доказано, что пиримидин и его производные играют жизненно важную роль во многих физиологических процессах, обладают широким спектром биологической и фармакологической активности, а именно противовоспалительной, обезболивающей, противодиабетической, противоопухолевой, антикоагулянтной, иммуностроительной, а также антимикробной в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [5, 6].

В связи с чем целью работы явилось проведение скрининга противомикробной активности пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-21-01 в условиях *in vitro*.

Материал и методы

В качестве объекта исследования выступало соединение под лабораторным шифром VMA-21-01 (2,2-[6-Бром-2,4-дихинназолин-1,3(2H)диил]бис(N-карбамидоилацетамид), являющееся производным пиримидина, синтезированное учеными Волгоградского государственного медицинского университета.

Противомикробный скрининг проводили в отношении следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Все штаммы получены от пациентов с хроническими заболеваниями, получавших лечение в стационарных условиях

городских больниц г. Астрахани. Оценку противомикробной активности пиримидинового соединения проводили с помощью метода серийных разведений, согласно МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Чувствительность микроорганизмов к исследуемому веществу определяли в мясопептонном бульоне (МПБ) (визуальная оценка) с последующим пересевом на мясопептонный агар (МПА) и подсчетом количества колоний с помощью системы BioMic V3 для микробиологического анализа («Giles Scientific», США). При приготовлении рабочего раствора 4 мг производного пиримидина VMA-21-01 растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида (ДМСО), так как изучаемое соединение нерастворимо в воде, и прибавляли 4,5 мл физиологического раствора; из полученного раствора с концентрацией 800 мкг/мл готовили разведения с концентрацией вещества 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5 и 0,25 мкг/мл. В качестве контроля использовали пробирки с ДМСО. В качестве препарата сравнения использовали раствор гентамицина 4% (Мосагрон, Россия), имеющий эквивалентную рабочему раствору концентрацию. Суспензию живых клеток микроорганизмов получали прямым суспендированием в стерильном физиологическом растворе, внося суспензии патогенов по 1 мл в пробирки с раствором VMA-21-01. В 1 мл каждого разведения изучаемого соединения примерная концентрация микроорганизма составляла 5×10^6 КОЕ/мл. После центрифугирования пробирок при 1500 об/мин в течение 10 мин получали осадок, который в объеме 0,05 мл использовали для посева на МПА в чашках Петри и инкубировали в течение суток при температуре 37°C. Затем устанавливали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) пиримидинового соединения: МПК₉₀₋₁₀₀ — подавление роста микроорганизмов относительно контроля на 90–100% (бактерицидная активность) и МПК₅₀ — подавление роста микроорганизмов относительно контроля на 50% (бактериостатическая активность).

Все посеы проводили в шестикратной повторности.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы StatTech (Россия). При обработке полученных результатов использовали параметрический метод с определением *t*-критерия Стьюдента. Различия в группах сравнения оценивали при постоянно выбранном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты визуальной оценки противомикробной активности пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-21-01 (МПБ).

Визуальная оценка противомикробной активности гентамицина в отношении *S. aureus* показала, что в концентрации от 8 до 128 мкг/мл отмечена полная прозрачность МПБ, тогда как в концентрациях от 0,25 до 4 мкг/мл, напротив, отмечались признаки роста микроорганизма в пробирках. Аналогичные результаты были получены при проведении визуальной оценки роста *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. mirabilis*.

Визуальная оценка противомикробной активности VMA-21-01 в отношении *S. aureus* и *S. pneumoniae* показала наличие слабого и умеренного роста микроорганизмов в концентрациях от 128 до 1 мкг/мл; в отношении *E. coli* и *P. mi-*

Таблица 1. Визуальная оценка противомикробной активности пиримидинового соединения VMA-21-01 в МПБ
Table 1. Visual assessment of antimicrobial activity of pyrimidine compound VMA-21-01 in BCH

Концентрация соединений, мкг/мл	Штаммы микроорганизмов				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
Контроль (ДМСО)	+++	+++	+++	+++	+++
Гентамицин (128)	—	—	—	—	—
Гентамицин (64)	—	—	—	—	—
Гентамицин (32)	—	—	—	—	—
Гентамицин (16)	—	—	—	—	—
Гентамицин (8)	—	—	—	—	—
Гентамицин (4)	±	±	±	±	±
Гентамицин (2)	±	±	±	±	±
Гентамицин (1)	+	+	+	++	+
Гентамицин (0,5)	++	++	++	++	++
Гентамицин (0,25)	++	++	+++	++	+++
VMA-21-01 (128)	+	+	+	—	±
VMA-21-01 (64)	+	+	+	—	±
VMA-21-01 (32)	++	+	+	—	+
VMA-21-01 (16)	++	++	++	—	+
VMA-21-01 (8)	++	++	++	—	+
VMA-21-01 (4)	++	++	+++	—	++
VMA-21-01 (2)	++	++	+++	±	+++
VMA-21-01 (1)	++	++	+++	+	+++
VMA-21-01 (0,5)	+++	+++	+++	++	+++
VMA-21-01 (0,25)	+++	+++	+++	++	+++

Примечание. «—» — полная прозрачность среды; «±» — неполная прозрачность среды; «+» — слабый рост; «++» — умеренный рост; «+++» — интенсивный рост.

Note. «—» — full transparency of the medium; «±» — incomplete transparency of the medium; «+» — weak growth; «++» — moderate growth; «+++» — intensive growth.

mirabilis — в концентрациях от 128 до 8 мкг/мл; на низких концентрациях изучаемого соединения отмечался умеренный и интенсивный рост микробов; тогда как в отношении *K. pneumoniae* отмечена полная прозрачность МПБ и отсутствие признаков клебсиеллезного роста в концентрациях от 128 до 4 мкг/мл, слабый рост — в концентрациях 1–2 мкг/мл и умеренный рост — от 0,25 до 0,5 мкг/мл.

В табл. 2 представлены результаты визуальной оценки противомикробной активности пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-21-01 (МПА).

Оценка противомикробной активности гентамицина в отношении *S. aureus* показала отсутствие колоний в концентрациях от 128 до 16 мкг/мл, наличие единичных колоний в концентрациях 8–2 мкг/мл и наличие роста менее 50% от площади чашки Петри в концентрациях от 1 до 0,25 мкг/мл; в отношении *S. pneumoniae*: отсутствие колоний в разведениях от 128 до 32 мкг/мл, наличие единичных колоний — от 16 до 2 мкг/мл и 50% рост — от 1 до 0,25 мкг/мл; в отношении *E. coli*: отсутствие колоний в концентрациях от 128 до 32 мкг/мл, наличие единичных колоний — от 16 до 4 мкг/мл, от 2 до 0,25 мкг/мл — наличие 50% роста от общей площади чашки Петри; в отношении *K. pneumoniae*: отсутствие роста в разведениях от 128 до 8 мкг/мл, наличие единичных колоний в концентрациях — от 4 до

1 мкг/мл и 0,5 — 0,25 — 50% рост; в отношении *P. mirabilis*: отсутствие роста микроорганизмов в концентрации 128–64 мкг/мл, единичные колонии — в разведениях от 32 до 4 мкг/мл, наличие 50% роста от площади чашки Петри в концентрациях от 2 до 0,25 мкг/мл.

Оценка противомикробной активности производного пиримидина VMA-21-01 в отношении *S. aureus* и *S. pneumoniae* показала наличие единичных колоний и 50% роста патогенов в концентрациях от 128 до 8 мкг/мл, в разведениях от 1 до 0,25 мкг/мл рост стафилококков от 50 до 75% от общей площади чашки Петри; в отношении *E. coli*: полное отсутствие роста микроорганизмов наблюдалось в концентрациях 128 и 64 мкг/мл, единичные колонии — 32 и 16 мкг/мл, от 8 до 0,25 мкг/мл наблюдался рост от 50 до 100% от площади чашки Петри; в отношении *K. pneumoniae* не было отмечено роста патогена в концентрациях от 128 до 4 мкг/мл и единичные колонии — в разведениях от 2 до 0,5 мкг/мл; в отношении *P. mirabilis*: единичные колонии были отмечены в концентрациях 128 и 64 мкг/мл, 50% рост от общей площади засева наблюдался в разведениях от 32 до 2 мкг/мл, в концентрациях от 1 до 0,25 мкг/мл был отмечен 75% рост от общей площади.

В табл. 3 показаны МПК пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-21-01.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что бактерицидный эффект гентамицина в

Таблица 2. Визуальная оценка противомикробной активности пиримидинового соединения VMA-21-01 на МПА
Table 2. Visual assessment of antimicrobial activity of pyrimidine compound VMA-21-01 per MPA

	Концентрация, мкг/мл										
	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	
<i>S. aureus</i>											
Контроль (ДМСО)											++++
Гентамицин	—	—	—	—	+	+	+	++	++	++	
VMA-21-01	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	
<i>S. pneumoniae</i>											
Контроль (ДМСО)											++++
Гентамицин	—	—	—	+	+	+	+	++	++	++	
VMA-21-01	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	
<i>E. coli</i>											
Контроль (ДМСО)											++++
Гентамицин	—	—	—	+	+	+	++	++	++	++	
VMA-21-01	—	—	+	+	++	++	++	++	+++	++++	
<i>K. pneumonia</i>											
Контроль (ДМСО)											++++
Гентамицин	—	—	—	—	—	+	+	+	++	++	
VMA-21-01	—	—	—	—	—	—	+	+	+	++	
<i>P. mirabilis</i>											
Контроль (ДМСО)											++++
Гентамицин	—	—	+	+	+	+	++	++	++	+++	
VMA-21-01	+	+	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	

Примечание. «—» — отсутствие колоний; «+» — единичные колонии; «++» — ≤50%, «+++» — ≤75%; «++++» — ≤100% заселения площади чашки Петри.

Note. «—» — absence of colonies; «+» — single colonies; «++» — ≤50%, «+++» — ≤75%; «++++» — ≤100% colonization of the Petri dish.

Таблица 3. Минимальные подавляющие концентрации пиримидинового соединения VMA-21-01, мкг/мл
Table 3. Minimum suppressive concentrations of pyrimidine compound VMA-21-01, µg/ml

Соединение	<i>S. aureus</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumonia</i>		<i>P. mirabilis</i>	
	МПК ₅₀	МПК ₁₀₀	МПК ₅₀	МПК ₁₀₀	МПК ₅₀	МПК ₁₀₀	МПК ₅₀	МПК ₁₀₀	МПК ₅₀	МПК ₁₀₀
Гентамицин	1	16	0,25	32	0,25	32	0,25	8	0,5	64
VMA-21-01	32	—	32	—	1	64	0,25	4	2	—

отношении *S. pneumoniae* и *E. coli* реализуется в разведении 32 мкг/мл, в отношении *S. aureus* — 16 мкг/мл, *P. mirabilis* — 64 мкг/мл и в отношении *K. pneumonia* — в разведении 8 мкг/мл; бактериостатический эффект проявляется в отношении *S. pneumoniae*, *E. coli* и *K. pneumonia* в концентрации 0,25 мкг/мл, *S. aureus* — 1 мкг/мл, *P. mirabilis* — 0,5 мкг/мл. Пиримидиновое соединение VMA-21-01 не вызывает бактерицидный эффект в отношении *S. aureus* и *S. pneumoniae*, тогда как в отношении *E. coli* и *K. pneumonia* бактерицидный эффект наблюдается в разведениях 64, 4 мкг/мл, соответственно, бактериостатический: в разведениях 32 мкг/мл в отношении *S. aureus* и *S. pneumoniae*, 1 мкг/мл — в отношении *E. coli*, 0,25 мкг/мл и 2 мг/мл — в отношении *K. pneumonia* и *P. mirabilis*.

Определение МПК показало, пиримидиновое соединение VMA-21-01 оказывает более выраженную бактерицидную активность в отношении *K. pneumonia* по сравнению с гентамицином, тогда как в отношении *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* и *P. mirabilis* противомикробная активность больше у препарата сравнения. В связи с чем далее была проведена статистическая оценка результатов противомикробной активности пиримидинового

соединения VMA-21-01 в отношении *K. pneumonia* (табл. 4).

Результаты оценки противомикробной активности в отношении *K. pneumonia* свидетельствуют о сопоставимом бактерицидном действии в концентрациях от 128 до 16 мкг/мл и статистически значимом повышении активности пиримидинового соединения VMA-21-01 в разведениях от 8 до 1 мкг/мл (в 2; 2,8; 1,8 ($p < 0,001$) и 1,6 ($p < 0,01$) раза, соответственно) в сравнении с гентамицином.

Полученные результаты оценки противомикробной активности пиримидинового производного VMA-21-01 подтверждаются результатами других исследований. Так, установлено, что пиримидиновые соединения оказывают выраженное антибактериальное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [7, 8]. Установлено, что пиримидиновые соединения способны оказывать противомикробное действие в отношении *K. pneumonia* [9–11]. Механизм антибактериальной активности производных пиримидина может быть обеспечен их способностью ингибирования активности РВР2а, что приводит к подавлению работы лизина, глутамин и аспара-

Таблица 4. Среднестатистические результаты оценки антибактериальной активности пиримидинового соединения VMA-21-01 и гентамицина в отношении *K. pneumoniae*

Table 4. Average statistical evaluation results of the activity demonstrated by VMA-21-01 pyrimidine compound and gentamicin against *K. pneumoniae*

Соединение	Концентрация, мкг/мл				
	128	64	32	16	8
Гентамицин	0	0	0	0	14,28±1,17
VMA-21-01	0	0	0	0	7,05±0,81***

Соединение	Концентрация, мкг/мл				
	4	2	1	0,5	0,25
Гентамицин	37,00±2,86	56,55±4,58	69,22±7,42	86,43±9,52	103,28±8,59
VMA-21-01	13,22±1,28***	30,28±2,46***	41,54±4,27**	46,66±7,59	87,06±6,96

Примечание. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по отношению к показателям антибактериального действия гентамицина

Note. ** — $P < 0.01$; *** — $P < 0.001$ — in relation to the indicators of the antibacterial effect of gentamicin

гина и блоку биосинтеза клеточной стенки бактерии [12]. Описан механизм антибактериального действия производных пиримидина, который заключается в их взаимодействии с ДНК-гиразой, что приводит к нарушению синтеза ДНК и прекращению деления микробной клетки [13]. В настоящее время изучается возможный механизм бактерицидной активности пиримидиновых производных путём ингибирования полимеризации белка FtsZ за счёт подавления активности ГТФ-азы и остановкой деления бактериальных клеток [14]. Принимая во внимание вышеописанное, можно сделать вывод, что пиримидиновые производные оказывают противомикробное действие, затрагивая разнообразные механизмы его реализации, что обеспечивает им эффективность в отношении различных как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Литература/References

1. Frieri M., Kumar K., Butin A. Antibiotic resistance. J Infect Public Health. 2017; 10 (4): 369–378. doi: 10.1016/j.jiph.2016.08.007.
2. Jamal A. Antibiotics in modern medicine: achievements, obstacles and the future. BULLET: Jurnal Multidisiplin Ilmu. 2023; 2 (2): 548–557.
3. Чиряпкин А.С. Обзор производных пиримидина как фармакологически активных соединений. Juvenis scientia. 2022. 8 (5): 16–30. doi: https://doi.org/10.32415/jscientia_2022_8_5_16-30. EDN: CFSWFH [Chiryapkin A.S. Obzor proizvodnykh pirimidina kak farmakologicheski aktivnykh soedinenii. Juvenis scientia. 2022. 8 (5): 16–30. doi: https://doi.org/10.32415/jscientia_2022_8_5_16-30. EDN: CFSWFH (in Russian)]
4. Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidine-containing hybrids: emphasis on pharmacological application. Journal of Molecular Structure. 2021; 1230: 129833. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129833.
5. Тюренков И.Н., Цибизова А.А., Самотруева М.А., Озеров А.А. Иммунотропные свойства карбонильного производного хинаязолина. 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. Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal. 2017; 12 (2): 81–88. (in Russian)]
6. ELkanzi N. A. Synthesis and biological activity of some pyrimidine derivatives: a review. Oriental Journal of Chemistry. 2020; 36 (6): 1001. doi: https://doi.org/10.13005/OJC/360602.
7. Ahmed K., Choudhary M. I., Saleem R.S.Z. Heterocyclic pyrimidine derivatives as promising antibacterial agents. Eur J Med Chem. 2023; 259: 115701. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115701.
8. Andrews B., Komati K., Mohan S. Synthesis and comparison of the antibacterial activity of pyrimidine derivatives. Journal of Chemical Sciences 2017; 129: 335–341. doi: 10.1007/s12039-017-1228-z.
9. Хмидет А.Б.С., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Самотруева М.А. Оценка противомикробной активности пиримидинового соединения в отношении *Klebsiella pneumoniae*. Антибиотики и химиотер. 2023; 68 (1–2): 22–26. doi: https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-22-26. [Hmidet A., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Samotrueva M.A. Evaluation of the antimicrobial activity of pyrimidine compound 3-(2-benzyloxy-2-oxoethyl)quinazolin-4(3H)-ol in relation to *Klebsiella pneumoniae*. Antibiot i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2023; 68 (1–2): 22–26. doi: https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-22-26. (in Russian)]
10. Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Самотруева М.А. Оценка противомикробной активности пиримидинового соединения 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3h)-он в отношении *Klebsiella pneumoniae* в условиях *in vivo*. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. 38 (1): 175–180. doi: https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-175-180 [Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Samotrueva M.A. Otsenka protivomikrobnoi aktivnosti pirimidinonovogo soedineniya 2-metil-3-(2-fenil-2-oksoetil)khinazolin-4(3h)-on v otnoshenii *Klebsiella pneumoniae* v usloviyakh *in vivo*. Sibirskii Zhurnal Klinicheskoi i Eksperimental'noi Meditsiny. 2023. 38 (1): 175–180. doi: https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-175-180 (in Russian)]
11. Старикова А.А., Габитова Н.М.К., Цибизова А.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А. и др. Изучение антимикробной активности новых производных хинаязолин-4(3n)-она по отношению к *Echerichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Астраханский медицинский журнал. 2022; 17 (1): 60–71. [Starikova A.A., Gabitova N.M.K., Tsibizova A.A., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N., Bashkina O.A. i dr. Izuchenie antimikrobnnoi aktivnosti novykh proizvodnykh khinazolin-4(3n)-ona po ot-

- nosheniyu k *Echerichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal. 2022; 17 (1): 60–71. (in Russian)]
12. Mahasenan K.V., Molina R., Bouley R., Batuecas M.T., Fisher J.E., Hermoso J.A. et al. Conformational dynamics in penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, allosteric communication network and enablement of catalysis. J Am Chem Soc. 2017; 139 (5): 2102–2110. doi: 10.1021/jacs.6b12565.
 13. Mahato A., Shrivastava B., Shanthi N. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of substituted quinazolinones as antibacterial agents. Chemical Science Transactions. 2015; 4 (2): 595–603. doi: <https://doi.org/10.7598/cst2015.995>.
 14. Fan Z., Li Yu., Jin Yu., Li H., Lu Yu. J., Yan S. K. et al. Antibacterial activity and mechanism of action of thio phenyl substituted pyrimidine derivative. RSC Adv. 2019; 9 (19): 10739–10744. doi: 10.1039/C9RA01001G.

Поступила / Received 10.02.2024

Принята в печать / Accepted 21.02.2024

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.

Генатуллина Гузель Наилевна — к. б. н., заместитель руководителя Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5417-4477.

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.

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.

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.

Guzel N. Genatullina — Ph. D. in Biology, Deputy Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5417-4477.

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.

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.